



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57225436-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-57225436-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VELCADE / BORTEZOMIB, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO

LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BORTEZOMIB 3,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82378285-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.503, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-57225436-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.10.10 10:13:08 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.10 10:13:14 -03:00

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



**VELCADE®**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable**

Vía intravenosa o subcutánea

Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

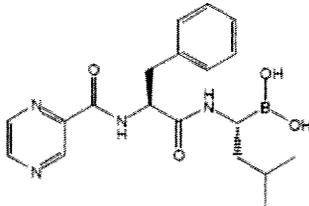
Cada vial de polvo liofilizado para inyectable contiene: Bortezomib 3,5 mg  
Excipiente: Manitol

**DESCRIPCIÓN**

VELCADE® inyectable contiene bortezomib que es un agente antineoplásico.

Bortezomib es un ácido borónico dipeptidil modificado. 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.

Bortezomib tiene la siguiente estructura química:



El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3 a 3,8 mg/ml con un rango de pH de 2 a 6,5.

VELCADE® se encuentra disponible como inyección intravenosa o uso subcutáneo. Cada vial de dosis única contiene 3,5 mg de bortezomib como un polvo estéril liofilizado. Contiene además como ingrediente inactivo: manitol. El producto se presenta como un éster borónico manitol 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 trimérica.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01XX32.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 1 de 49

## INDICACIONES

### Mieloma múltiple

VELCADE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple.

### Linfoma de células del manto

VELCADE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

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 ubiquitinizadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis dirigida 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 bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. Bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vivo* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

### Farmacodinamia

Luego de la administración de una dosis de bortezomib de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana, la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (relativo al basal) en sangre entera se observó cinco 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/m<sup>2</sup>. La inhibición máxima osciló del 70% al 84% y del 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C<sub>max</sub>) después de la primera dosis (Día 1) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. Cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de una dosis repetida (AUC<sub>last</sub>) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La relación media geométrica del AUC<sub>last</sub> (90% del intervalo de confianza) fue 0,99 (0,80 – 1,23). La C<sub>max</sub> después de

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_pow/INJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 2 de 49

Farm. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior que la administración intravenosa (223 ng/ml) con administración de dosis repetida.

#### Distribución

El volumen de distribución medio de bortezomib se extendió de, aproximadamente 498 a 1884 l/m<sup>2</sup> luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. La unión de bortezomib a proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

#### Eliminación

La vida media de eliminación promedio de bortezomib luego de la dosificación múltiple se extendió de 40 a 193 horas luego de la dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 76 a 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. El aclaramiento corporal total promedio fue 102 a 112 l/h luego de la primer dosis para dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y en un rango de 15 a 32 l/h luego de dosificaciones seguidas para dosis de 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

#### Metabolismo

Bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación a varios metabolitos inactivos *in vitro* mediante las enzimas del citocromo P450 (CYP), 3A4, CYP2C19 y CYP1A2, y en menor medida por CYP2D6 y CYP2C9.

#### Excreción

No se han caracterizado en humanos las vías de eliminación de bortezomib.

#### Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de bortezomib en base a la edad, sexo, o insuficiencia renal (incluyendo a pacientes que se les administró VELCADE® luego de la diálisis). Se desconoce el efecto de la raza sobre la farmacocinética de bortezomib.

#### *Pacientes con Insuficiencia hepática*

Luego de la administración de bortezomib en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq 1 \times$  LSN y ASAT  $> LSN$ , o bilirrubina total  $> 1$  a  $1,5 \times$  LSN y cualquier valor de ASAT) no alteró el AUC de dosis normalizada de bortezomib cuando se lo comparó con pacientes con función hepática normal. los valores medios de AUC de dosis normalizada de bortezomib se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $> 1,5$  a  $3 \times$  LSN y cualquier valor de ASAT) o severa (bilirrubina total  $> 3 \times$  LSN y cualquier valor de ASAT). Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

#### Estudios de interacción medicamentosa

##### *Estudios clínicos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de bortezomib cuando se coadministró con dexametasona (inductor leve de CYP3A4), omeprazol (inhibidor potente de CYP2C19), o melfalán en combinación con prednisona.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
FARM. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 3 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



#### Inhibidor potente de CYP3A4

La coadministración con ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) aumentó la exposición de bortezomib en un 35%.

#### Inductor potente de CYP3A4

La coadministración con rifampicina (inductor potente de CYP3A4) disminuyó la exposición de bortezomib en un 45% aproximadamente.

#### *Estudios in vitro*

Bortezomib podría inhibir la actividad de CYP2C19 y aumentar la exposición a drogas que son sustratos de esta enzima.

### **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

#### **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 estudio *in vitro* de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. Bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el estudio de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) y en el estudio *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 seis meses, se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> (un cuarto de la dosis clínica recomendada), y se produjeron cambios degenerativos en los testículos con dosis de 1,2 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Toxicología y/o farmacología en animales**

##### *Toxicidad cardiovascular*

Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada produjo elevaciones del ritmo cardíaco, seguido por una hipotensión progresiva profunda, bradicardia y muerte 12 a 14 horas después de la dosis. La dosis  $\geq 1,2$  mg/m<sup>2</sup> indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. 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 en animales con una dosis y un esquema similar al recomendado para los pacientes (una dosis dos veces por semana durante dos semanas, seguido por una semana de descanso), las toxicidades observadas incluyeron anemia severa y trombocitopenia, y toxicidad del sistema gastrointestinal, neurológico y linfóide. Los efectos neurotóxicos de bortezomib en animales

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
Ms. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 4 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



de estudio 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.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Mieloma múltiple

#### *Estudio clínico abierto, aleatorizado en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente*

Se condujo un estudio clínico prospectivo, internacional, aleatorizado (1:1), abierto (NCT00111319) de 682 pacientes para determinar si VELCADE® administrado en forma intravenosa (1,3 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) resultó en una mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) cuando se comparó con melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente. Se administró el tratamiento por un máximo de nueve 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%, respectivamente, 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 estudio 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®, melfalan y prednisona tuvo resultados significativamente superiores en el tiempo hasta la progresión, la sobrevida libre de progresión (SLP), la sobrevida global y el porcentaje de respuesta. El reclutamiento adicional se detuvo, y a los pacientes que recibían melfalan y prednisona se les ofreció VELCADE®. Posteriormente, un análisis preespecificado de sobrevida global (con un seguimiento promedio de 36,7 meses con un cociente de riesgo de 0,65, IC del 95 %: [0,51- 0,84]) resultó en un beneficio de sobrevida estadísticamente significativo para el grupo de tratamiento con VELCADE®, melfalan 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®, melfalan y prednisona fue de 56,4 meses y para el grupo de tratamiento con melfalan y prednisona fue de 43,1 meses, con un cociente de riesgo de 0,695 (IC del 95 % [0,57- 0,85]).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 5 de 49

**Tabla 1: Resumen de los análisis de eficacia en el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente**

Parámetro de eficacia	VELCADE®, Melfalan y Prednisona n=344	Melfalan y Prednisona n=338
<b>Tiempo a la progresión</b>		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana * (meses)	20,7	15,0
(IC de 95%)	[17,6 - 24,7]	[14,1 - 17,9]
Cociente de Riesgo †		0,54
(IC del 95%)		[0,42 - 0,70]
Valor p <sup>c</sup>		0,000002
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Eventos, n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana * (meses)	18,3	14,0
(IC de 95%)	[16,6 - 21,7]	[11,1 - 15,0]
Cociente de Riesgo †		0,61
(IC del 95%)		[0,49 - 0,76]
Valor p <sup>‡</sup>		0,000001
<b>Porcentaje de respuesta</b>		
RC <sup>§</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
RP <sup>§</sup> n (%)	136 (40)	103 (30)
cRCn (%)	5 (1)	0
RC+ RP <sup>§</sup> n (%)	238 (69)	115 (34)
Valor p <sup>¥</sup>		<10 <sup>-10</sup>
<b>Sobrevida global con mediana de seguimiento hasta 36,7 meses</b>		
Eventos (muertes) n (%)	109 (32)	148 (44)
Mediana * (meses)	No alcanzado	43,1
(IC de 95 %)	(46,2, NR)	(34,8, NR)
Cociente de Riesgo †		0,65
(IC de 95 %)		[0,51 - 0,84]
valor p <sup>‡</sup>		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.

\* Estimado Kaplan-Meier.

† El estimado del cociente de riesgo se basa en un modelo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: beta2-microglobulina, albúmina y región. Un cociente de riesgo menor a uno indica una ventaja para VELCADE®, melfalan y prednisona.

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

§ Criterios EBMT

¥ Valor 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®, melfalan y prednisona (ver Figura 1). (Seguimiento promedio de 16,3 meses).

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

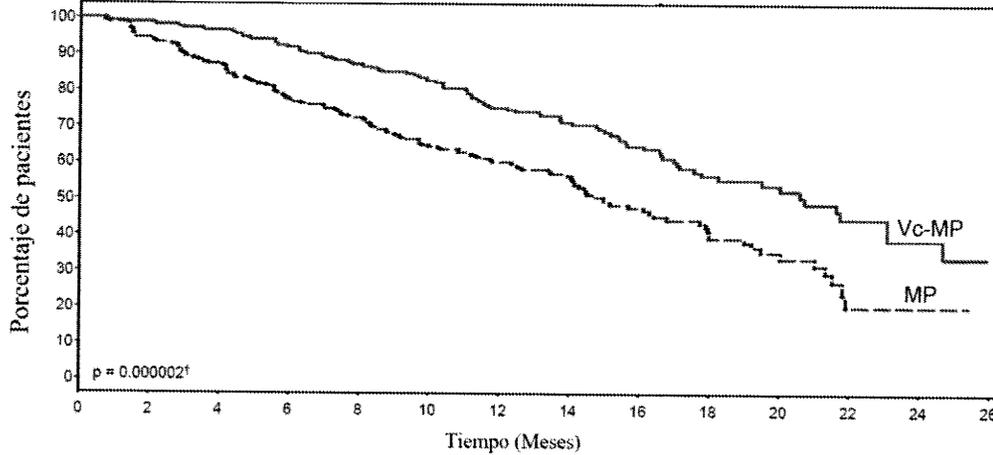
QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 49

**Figura 1: Tiempo hasta la progresión VELCADE®, Melfalan y Prednisona versus Melfalan y Prednisona**



Número de pacientes en riesgo:

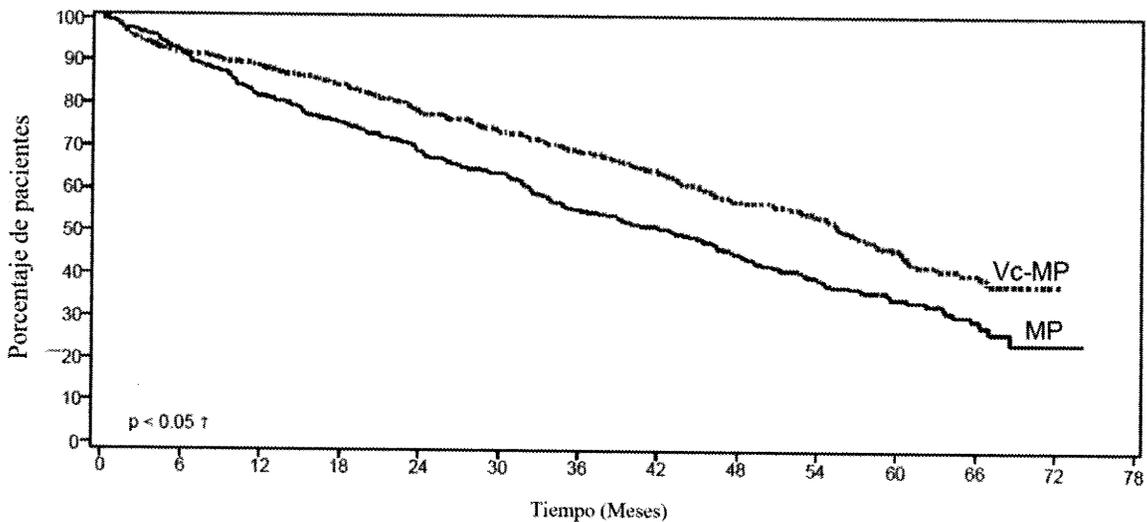
Vc-Mp (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	296	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

\*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®, melfalan y prednisona (ver Figura 2). (Seguimiento promedio de 60,1 meses).

**Figura 2: Sobrevida global VELCADE®, Melfalan y Prednisona versus Melfalan y Prednisona**



Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 49

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 aleatorizado en mieloma múltiple recidivante de VELCADE® versus Dexametasona**

Un estudio clínico prospectivo, fase 3, internacional, aleatorizado (1:1), estratificado, abierto (NCT00048230) 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 terapias 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  $\geq 2$  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 (una línea previa versus más de una línea de terapia), tiempo de progresión con relación al tratamiento previo (progresión durante o dentro de los seis 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  $\beta 2$ -microglobulina 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 $\leq 70$	13%	17%
Hemoglobina $< 100$ g/l	32%	28%
Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$	6%	4%
<b>Características de la enfermedad</b>		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena liviana	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Mediana de $\beta 2$ -microglobulina (mg/l)	3,7	3,6
Albumina, mediana (g/l)	39,0	39,0
Aclaramiento de creatinina $\leq 30$ ml/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
<b>Promedio de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (Años)</b>	3,5	3,1
<b>Número de líneas terapéuticas previas de tratamiento</b>		
Promedio	2	2
1 línea previa	40%	35%
$> 1$ línea previa	60%	65%
<b>Terapia previa</b>		

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUEI PINZ TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



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

Los pacientes en el grupo de tratamiento de VELCADE® recibieron 8 ciclos de tratamiento de tres semanas seguidos por 3 ciclos de tratamiento de cinco 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 tres semanas, 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis de VELCADE® se administró solo como un bolo intravenoso 2 veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de diez días (Días 12 a 21).

Dentro de cada ciclo de 5 semanas de tratamiento, 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis de VELCADE® se administró solo como un bolo intravenoso una vez por semana durante cuatro semanas los días 1, 8, 15 y 22, seguida de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35) (ver "Posología y modo de administración").

Los pacientes en el grupo de tratamiento de dexametasona recibieron 4 ciclos de tratamiento de cinco semanas seguidos por 5 ciclos de tratamiento de cuatro 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 a 35). Dentro de cada ciclo de tratamiento de cuatro 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 previamente planificado del tiempo hasta la progresión, el grupo de dexametasona se detuvo y a todos los pacientes aleatorizados 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 ocho ciclos de tres 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 cuatro ciclos de tratamiento de cinco semanas de la terapia y el 6% recibió al menos una dosis en los nueve ciclos.

Los análisis del tiempo hasta el evento e índices de respuesta del estudio del mieloma múltiple recidivante 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, por sus siglas en inglés). 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

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Fac. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Pagina 9 de 49

reducción de la proteína del mieloma en suero y  $\geq 90\%$  de reducción de la proteína del mieloma en orina en, al menos, dos ocasiones durante un mínimo de al menos seis 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 proteica, sin embargo, la proteína M aún era detectable por inmunofijación (IF<sup>+</sup>).

**Tabla 3: Resumen de los análisis de eficacia en el estudio de mieloma múltiple recidivante**

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

\* Estimado de Kaplan-Meier.

† El cociente de riesgo se basa en el modelo proporcional de Cox con el tratamiento como única variable independiente. Un cociente de riesgo menor a uno indica una ventaja para VELCADE®.

‡ El valor p del test log-rank estratificado incluyendo los factores de estratificación de la aleatorización.

§ No se puede suministrar el valor p preciso.

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

\*\* Los criterios de EBMT; cRC cumple con todos los criterios EBMT para la RC pero tiene IF positintravenoso. Conforme a los criterios de EBMT, cRC está en la categoría RP.

\*\*\* En dos pacientes, el IF fue desconocido.

‡ 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 significativo más prolongado en el grupo tratado con VELCADE® (ver Figura 3).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

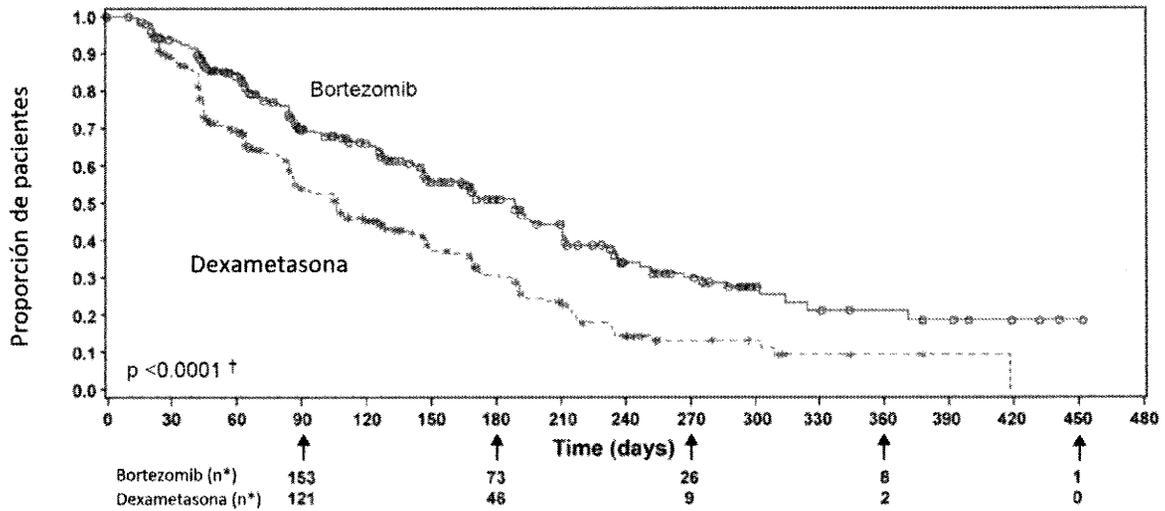
QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 10 de 49

**Figura 3: Tiempo para la progresión Bortezomib versus Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)**

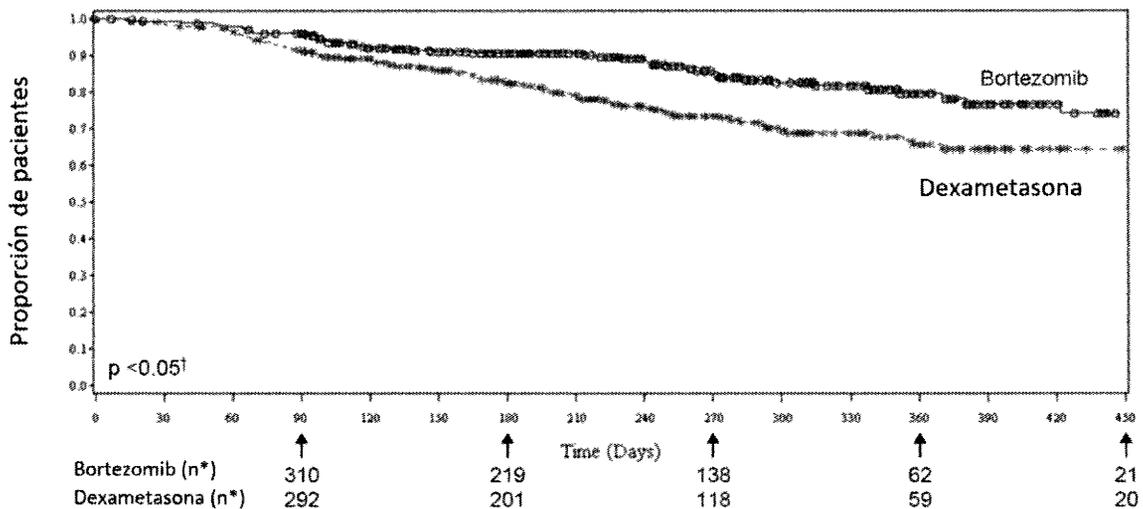


\* Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado.

† Valor p del test log-rank.

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

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



\* Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado.

† Valor p del test log-rank.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUELRING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 11 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



Para los 121 pacientes que alcanzaron una respuesta (RC o RP) 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  $\beta_2$ -microglobulina en la admisión.

**Estudio clínico, aleatorizado, abierto de VELCADE® subcutáneo versus intravenoso en mieloma múltiple recidivante**

Un estudio abierto, aleatorizado, fase 3 de no inferioridad (NTC00722566) 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 aleatorizados en una relación 2:1 para recibir 1,3 mg/m<sup>2</sup> de VELCADE® ya sea por vía subcutánea (n=148) o intravenosa (n=74) durante ocho 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 de la administración de VELCADE® y al siguiente (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  $\geq 2$  o recuentos de plaquetas < 50.000/ $\mu$ 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 (una línea previa versus más de una línea de terapia), y en la etapa del sistema internacional de clasificación por etapas (ISS) (que incorpora niveles de  $\beta_2$ -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 mediana de la población de pacientes fue, aproximadamente, de 64 años de edad (rango 38 a 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  $\leq 70$  % en el 22 % del grupo de tratamiento subcutáneo y en el 16 % del grupo de tratamiento intravenoso, el aclaramiento 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 global después de cuatro ciclos en relación con el único agente intravenoso VELCADE®. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
Farm HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 12 de 49

**Tabla 4: Resumen del análisis de eficacia en el estudio de mieloma múltiple con recaída de VELCADE® subcutáneo versus intravenoso**

	VELCADE® Subcutáneo	VELCADE® INTRAVENOSA
Población con intención de tratar	n=148	n=74
<b>Parámetro primario</b>		
<b>Porcentaje de respuesta a los 4 ciclos</b>		
RG (RC+RP) n (%)	63 (43)	31 (42)
Relación de porcentajes de respuesta (IC de 95 %)		
RC n (%)	1,01	[0,73 - 1,40]
RP n (%)	11 (7)	6 (8)
cRC n (%)	52 (35)	25 (34)
	9 (6)	4 (5)
<b>Parámetros secundarios</b>		
<b>Porcentaje de respuesta a los 8 ciclos</b>		
RG (RC+RP)	78 (53)	38 (51)
RCn (%)	17 (11)	9 (12)
RP n (%)	61 (41)	29 (39)
cRC n (%)	14 (9)	7 (9)
<b>Tiempo promedio hasta la progresión, meses</b>	10,4	9,4
<b>Sobrevida libre de progresión promedio, meses</b>	10,2	8,0
<b>Sobrevida global a 1 año (%)*</b>	72,6	76,7

\* La duración promedio de seguimiento es de 11,8 meses.

**Estudio aleatorizado, fase 2, de respuesta a la dosis en mieloma múltiple recidivante**

Un estudio multicéntrico y abierto aleatorizó a 54 pacientes con mieloma múltiple que habían progresado o tuvieron una recidiva durante o luego de la terapia de primera línea para recibir 1 mg/m<sup>2</sup> o de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de VELCADE® como un bolo intravenoso dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de diez días (días 12 a 21). La duración promedio del tiempo entre los diagnósticos de mieloma múltiple y la primera dosis de VELCADE® en este estudio fue de dos años y los pacientes habían recibido un promedio de una línea de tratamiento previa (promedio de tres 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/m<sup>2</sup> y del 38% (10/26) con 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

**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 una mediana de siete 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 tres semanas durante el estudio de extensión. No se

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUELPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 13 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



observaron toxicidades nuevas acumulativas o nuevas a largo plazo con la prolongación del tratamiento de VELCADE® (ver "Reacciones adversas").

***Estudio de grupo único de repetición del tratamiento en mieloma múltiple recidivante***

Se realizó un estudio abierto, de grupo único (NCT00431769) para determinar la eficacia y seguridad de la repetición del tratamiento con VELCADE®. Ciento treinta pacientes ( $\geq 18$  años de edad) con mieloma múltiple que tuvieron previamente por lo menos una respuesta parcial tratados con un régimen que contenía VELCADE® (mediana de dos líneas de tratamiento previo [rango de 1 a 7]) se sometieron a una repetición del tratamiento después de la progresión con VELCADE® administrado por vía intravenosa. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes si tenían neuropatía periférica o dolor neuropático de Grado  $\geq 2$ . Por lo menos seis meses luego del tratamiento previo con VELCADE®, se reinició el tratamiento en la última dosis tolerada de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n=93$ ) o  $\leq 1 \text{ mg/m}^2$  ( $n=37$ ) y se administró los días 1, 4, 8 y 11 cada tres semanas durante un máximo de ocho ciclos, ya sea como agente único o en combinación con dexametasona de acuerdo con el tratamiento de referencia. Se administró dexametasona en combinación con VELCADE® a 83 pacientes en el Ciclo 1 con otros 11 pacientes que recibieron dexametasona durante el curso de los ciclos de repetición del tratamiento con VELCADE®.

El criterio de valoración primario fue la mejor respuesta confirmada a la repetición del tratamiento según lo evaluado por los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT). Cincuenta de los 130 pacientes alcanzaron una mejor respuesta confirmada de Respuesta parcial o mejor para una tasa de respuesta global del 38,5% (IC del 95%: 30,1; 47,4). Un paciente alcanzó una Respuesta Completa y 49 alcanzaron una Respuesta parcial. En los 50 pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de duración de la respuesta fue 6,5 meses y el rango fue de 0,6 a 19,3 meses.

**Linfoma de células del manto**

***Estudio clínico aleatorizado y abierto en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo***

Se realizó un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto (NCT00722137) en 487 pacientes adultos con linfoma de células del manto sin tratamiento previo (estadio II, III o IV) que fueron inelegibles o no considerados para trasplante de médula ósea con el fin de determinar si VELCADE® administrado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP) resultó en una mejoría en la sobrevida libre de progresión al compararse con la combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP). Este estudio clínico utilizó una confirmación patológica independiente y una evaluación de respuesta radiológica independiente.

Los pacientes del grupo de tratamiento con VcR-CAP recibieron VELCADE® ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ) por vía intravenosa los Días 1, 8 y 11 (período de descanso días 12 a 21); rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) el Día 1; ciclofosfamida ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) el Día 1, doxorubicina ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) el Día 1 y prednisona ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) desde el Día 1 hasta el Día 5 del ciclo de tratamiento de 21 días. Se permitieron dos ciclos adicionales de tratamiento para los pacientes que presentaron una respuesta documentada por primera vez en el ciclo seis.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN\_DGA#ANMAT  
Página 14 de 49

La mediana de edad de los pacientes fue 66 años, 74% fueron hombres, 66% caucásicos y 32% asiáticos. El sesenta y nueve por ciento de los pacientes tuvo un aspirado de médula ósea y/o biopsia de médula ósea positivos para MCL, el 54% de los pacientes tuvo un puntaje del Índice de Pronóstico Internacional (IPI, por sus siglas en inglés) de tres (elevado-intermedio) o superior y el 76% tuvo una enfermedad en estadio intravenoso.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos recibieron seis o más ciclos de tratamiento, el 84% del grupo de VcR-CAP y el 83% del grupo de R-CHOP. La mediana de la cantidad de ciclos recibidos por paciente en ambos grupos de tratamiento fue de seis con el 17% de los pacientes del grupo de R-CHOP y el 14% de los sujetos del grupo de VcR-CAP que recibieron hasta dos ciclos adicionales.

Los resultados de eficacia para SLP, RC y ORR con una mediana del seguimiento de 40 meses se presentan en la Tabla 5. Los criterios de respuesta empleados para evaluar la eficacia se basan en el Taller Internacional para Criterios de Respuesta Estandarizado para Linfoma de No Hodgkin (IWRC, por sus siglas en inglés). Los resultados de sobrevida finales generales en un seguimiento mediano de 78,5 meses también son presentados en la tabla 5 y figura 6. La combinación de VcR-CAP dio como resultado una prolongación estadísticamente significativa de la PFS en comparación con R-CHOP (ver Tabla 5 y Figura 5).

**Tabla 5: Resumen de los análisis de eficacia en el estudio de linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

Criterio de valoración de eficacia	VELCADE®	R-CHOP
n: pacientes por intención de tratar	n = 243	n = 244
<b>Sobrevida libre de progresión (por evaluación radiográfica independiente)</b>		
Eventos n (%)	133 (55)	165 (68)
Mediana <sup>a</sup> (meses)	25	14
(IC del 95%)	(20, 32)	(12, 17)
Cociente de Riesgos <sup>b</sup>	0,63	
(IC del 95%)	(0,50; 0,79)	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,001	
<b>Tasa de respuesta completa (RC) <sup>d</sup></b>		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(IC del 95%)	(38, 51)	(28, 40)
<b>Tasa de respuesta global (RC+RCu+RP) <sup>e</sup></b>		
n (%)	214 (88)	208 (85)
(IC del 95%)	(83, 92)	(80, 89)
<b>Sobrevida general</b>		
Eventos n (%)	103 (42)	138 (57)
Mediana <sup>a</sup> (meses)	91	56
(IC del 95%)	(71, NE)	(47, 69)
Cociente de riesgos <sup>b</sup>	0,66	
(IC del 95%)	(0,51; 0,85)	

Nota: todos los resultados están basados en el análisis realizado en una duración de seguimiento mediano de 40 meses, excepto para el análisis de sobrevida general, lo cual fue realizada a una duración de seguimiento mediano de 78,5 meses.

<sup>a</sup> Basado en estimaciones de límite del producto de Kaplan-Meier.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

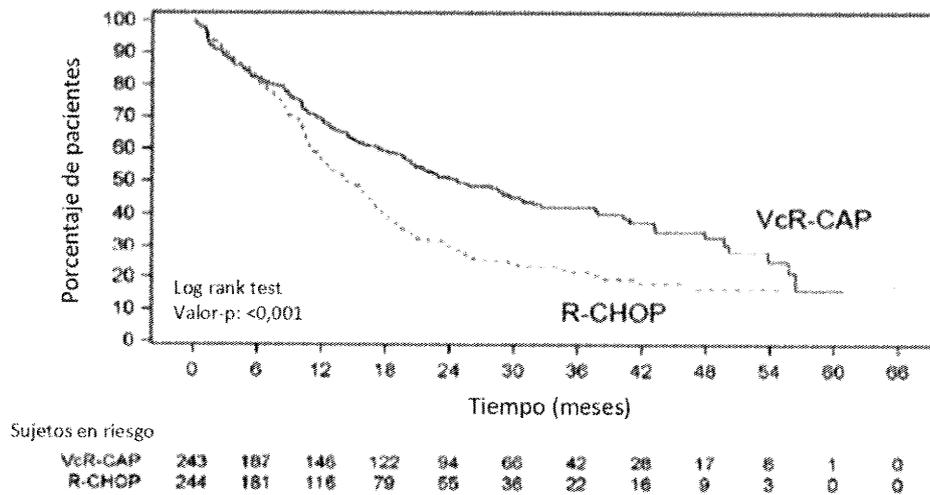
IF-2019-58156778-APN\_DGA#ANMAT

Página 15 de 49

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

- <sup>b</sup> Cociente de riesgos estimado basado en un modelo de Cox estratificado por riesgo de IPI y estadio de enfermedad. Un cociente de riesgo < 1 indica una ventaja para VcR-CAP.
  - <sup>c</sup> Basado en el log-rank test (prueba de rangos logarítmicos) estratificado por riesgo de IPI y estadio de enfermedad.
  - <sup>d</sup> Incluye RC por evaluación radiográfica independiente, médula ósea y LDH empleando población por intención de tratar.
  - <sup>e</sup> Incluye RC + RCu + RP por evaluación radiográfica independiente, sin considerar la verificación por médula ósea y LDH, empleando población por intención de tratar.
- CI = intervalo de confianza, IPI = Índice de Pronóstico Internacional, LDH = lactato deshidrogenasa

**Figura 5: Sobrevida libre de progresión – VcR-CAP versus R-CHOP (estudio de linfoma de células del manto sin tratamiento previo)**



Abreviaturas: R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona;  
 VcR-CAP = VELCADE®, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona.

**Figura 6: Sobrevida general VcR-CAP versus R-CHOP (Estudio de linfoma de células del manto no tratado previamente)**

Specialist: CPB

HA approval date:

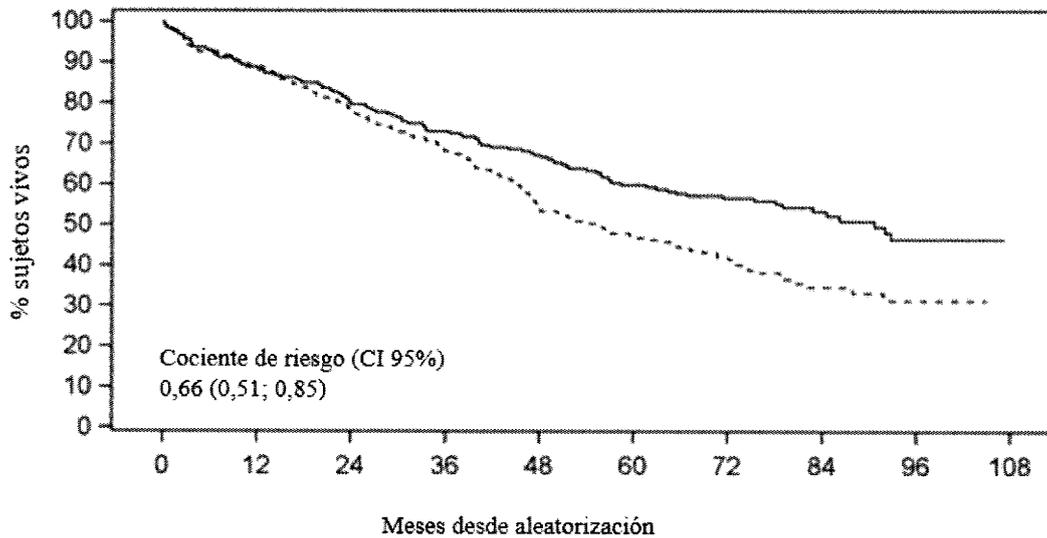
Farm. HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APCDERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 16 de 49



Sujetos en riesgo	
VcR-CAP	243 213 201 192 177 164 154 142 137 128 118 110 94 71 49 36 19 8 0
R-CHOP	244 216 206 193 179 162 148 134 110 100 91 87 70 46 30 22 11 1 0

— VcR-CAP - - - - - R-CHOP

Abreviaturas: R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona;  
 VcR-CAP = VELCADE®, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona.

**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 (NCT00063713) de 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido al menos una 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 extranodulares 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 intravenoso de 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis de VELCADE® dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de diez 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 cuatro ciclos más allá de la primera evidencia de RC o RCnc. El estudio empleó modificaciones de dosis por toxicidad (ver “Posología y modo de administración”).

Las respuestas a VELCADE® se muestran en la Tabla 6. 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 cuatro; en los pacientes que respondieron el número

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 17 de 49

promedio de ciclos fue de ocho. El tiempo mediano 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 6: 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]
<b>Duración de la respuesta</b>	<b>Promedio</b>	<b>IC del 95%</b>
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]

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### *Pautas generales sobre la posología*

VELCADE® es para uso intravenoso o subcutáneo únicamente. No administrar VELCADE® por ninguna otra vía.

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

La dosis inicial recomendada de VELCADE® es 1,3 mg/m<sup>2</sup>. VELCADE® se administra por vía intravenosa en una concentración de 1 mg/ml, o por vía subcutánea en una concentración de 2,5 mg/ml (ver “Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa y subcutánea”).

Puede considerarse la repetición del tratamiento con VELCADE® en pacientes con mieloma múltiple que han respondido previamente al tratamiento con VELCADE® y que han tenido una recidiva por lo menos seis meses después de terminar el tratamiento previo con VELCADE®. El tratamiento puede iniciarse con la última dosis tolerada (ver “Posología y modificación de la dosis para mieloma múltiple recidivante y linfoma de células del manto recidivante”).

Cuando se administra por vía intravenosa, administrar VELCADE® como una inyección en bolo de 3 a 5 segundos.

### *Posología en mieloma múltiple sin tratamiento previo*

VELCADE® se administra en combinación con melfalan oral y prednisona oral durante 9 ciclos de seis semanas de tratamiento como se muestra en la Tabla 7. En los ciclos 1 a 4, VELCADE® se administra dos veces por semana (Días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5 a 9, VELCADE®

Specialist: CPB

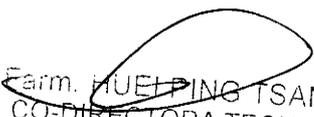
HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 18 de 49

  
Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

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 7: Régimen de dosis para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente**

VELCADE® 2 veces por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
VELCADE® (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	período de descanso
Melfalan (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

**VELCADE® una vez por semana (Ciclos 5 a 9 cuando se usa en combinación con Melfalan y Prednisona)**

Semana	1				2	3	4	5	6	
VELCADE® (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	--	Día 8	período de descanso	Día 22	Día 29	período de descanso	
Melfalan (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso	

**Pautas para la modificación de la dosis de VELCADE® administrado en combinación con melfalan y prednisona**

Antes de iniciar cualquier ciclo de terapia con VELCADE® en combinación con melfalan y prednisona:

- El recuento de plaquetas debe ser al menos  $70 \times 10^9/l$  y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) debe ser al menos  $1 \times 10^9/l$
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

**Tabla 8-Modificaciones de la dosis durante ciclos de combinación de VELCADE®, Melfalan y Prednisona**

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
<b>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</b> Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada de Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de un 25% de la dosis de melfalan en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas no es superior a $30 \times 10^9/l$ o ANC no es superior a $0.75 \times 10^9/l$ en	La dosis de VELCADE® se debe suspender

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 19 de 49

una dosificación diaria de VELCADE® (distinto al día 1)

Si se suspenden varias dosis de VELCADE® en ciclos consecutivos por razones de toxicidad Reducir la dosis de VELCADE® en un nivel de dosis (de 1.3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0.7 mg/m<sup>2</sup>)

Toxicidades no hematológicas Grado 3 o mayores Suspender la terapia con VELCADE® 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<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0.7 mg/m<sup>2</sup>). Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE® y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar VELCADE® como se describe en la Tabla 11

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

Se presentan las pautas para las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica (ver “Modificaciones de la dosis para neuropatía periférica”).

**Posología en linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

VELCADE® (1,3 mg/m<sup>2</sup>) se administra por vía intravenosa en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina intravenosa y prednisona oral (VcR-CAP) durante 6 ciclos de tres semanas de tratamiento según se indica en la Tabla 9. VELCADE® se administra primero, seguido por rituximab. VELCADE® se administra dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11), seguido por un período de descanso de diez días en los días 12 a 21. Para pacientes con una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se recomienda la administración de 2 ciclos adicionales de VcR-CAP. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de VELCADE®.

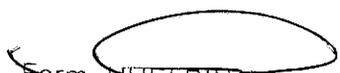
**Tabla 9: Pauta posológica para pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

VELCADE® dos veces por semana (6 ciclos de tres semanas) <sup>a</sup>								
Semana	1				2		3	
VELCADE® (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Período de descanso
Rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) Doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--			--	--	Período de descanso
Prednisona (100 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	--	--	Período de descanso

<sup>a</sup> La dosis puede continuar por dos ciclos más (un total de ocho ciclos) si la respuesta se observa por primera vez en el ciclo 6.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUELEPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 20 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



***Pautas para la modificación de la dosis de VELCADE® administrado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona***

Antes del primer día de cada ciclo (otro que Ciclo 1):

- El recuento de plaquetas debe ser al menos  $100 \times 10^9/l$  y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser al menos  $1,5 \times 10^9/l$
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dl (al menos 4,96 mmol/l)
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

Interrumpir el tratamiento con VELCADE® ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3, excluyendo neuropatía (ver Tabla 11 y “Advertencias y precauciones”). Para ajustes de la dosis, ver la Tabla 10.

**Tabla 10: Modificaciones de la dosis en los días 4, 8 y 11 durante ciclos de terapia combinada de VELCADE®, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona**

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad hematológica	
Neutropenia de Grado 3 o superior, o recuento de plaquetas que no sea igual o superior a $25 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento de VELCADE® por hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC igual o superior a $0,75 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9/l$ . Si luego de suspender VELCADE® la toxicidad no se resuelve, discontinuar VELCADE®. Si la toxicidad se resuelve de manera tal que el paciente posee un ANC igual o superior a $0,75 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9/l$ , la dosis de VELCADE® se debe reducir en 1 nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayores	Interrumpir el tratamiento de VELCADE® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el tratamiento con VELCADE® con una reducción de un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).  Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE® y/o la neuropatía periférica, mantener o modificar VELCADE® como se explica en la Tabla 11.

Para obtener información con respecto a rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, ver el prospecto del elaborador.

***Modificación de la posología y dosis para recidivas de mieloma múltiple y linfoma de células del manto***

VELCADE® ( $1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ ) es administrado dos veces a la semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de diez días (Días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de ocho ciclos, VELCADE® puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUELPI NG TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-ABN-DGA#ANMAT  
Página 21 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



de mantenimiento de una vez por semana durante cuatro semanas (Días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (Días 23 al 35) (“ver Estudios clínicos”). Por lo menos, deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de VELCADE®.

Los pacientes con mieloma múltiple que hayan respondido previamente al tratamiento con VELCADE® (solo o en combinación) y que hayan recaído por lo menos seis meses después del tratamiento previo con VELCADE®, pueden comenzar el tratamiento con VELCADE® en la última dosis tolerada. Los pacientes retratados reciben VELCADE® dos veces por semana (Días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de ocho ciclos. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de VELCADE®. VELCADE® puede administrarse como único agente o en combinación con dexametasona (“ver Estudios clínicos”).

La terapia con VELCADE® deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o hematológica de Grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación (ver “Advertencias y 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/ m<sup>2</sup>/dosis reducida a 1,0 mg/ m<sup>2</sup>/dosis; 1,0 mg/ m<sup>2</sup>/dosis reducida a 0,7 mg/ m<sup>2</sup>/dosis).

Para las pautas de las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica ver la sección “Modificaciones de la dosis para neuropatía periférica”.

#### ***Modificaciones de la dosis para neuropatía periférica***

Se puede considerar comenzar con VELCADE® subcutáneo para los pacientes con neuropatía periférica preexistente o en riesgo elevado 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 11.

**Tabla 11: Modificación de la dosis de VELCADE® recomendada para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica sensorial o motora**

<b>Severidad de los signos y síntomas de la neuropatía periférica*</b>	<b>Modificación de la dosis y el régimen</b>
Grado 1 (asintomático; pérdida de los reflejos de tendones profundos o parestesias) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitan las Actividades)	Reducir VELCADE® a 1 mg/ m <sup>2</sup>

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 22 de 49

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

instrumentales de la Vida Diaria (AVD) †)

Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas severos; limitan las AVD de autocuidado ‡)	Suspender la terapia con VELCADE® hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que se resuelve la toxicidad, reiniciar con una dosis reducida de VELCADE® de 0,7 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada)	Discontinuar VELCADE®

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

† AVD instrumentales: se refiere a preparar comidas, comprar de alimentos o vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

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

### Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No ajustar la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa deben comenzar con VELCADE® en una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo, y considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1 mg/m<sup>2</sup> o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia del paciente (ver Tabla 12) (ver “Uso en poblaciones específicas” y “Propiedades farmacológicas”).

**Tabla 12: Modificación recomendada de la dosis inicial para VELCADE® en pacientes con insuficiencia hepática**

	Nivel de bilirrubina	Niveles de GOT (ASAT)	Modificación de la dosis inicial
Leve	Menor o igual a 1 x LSN	Mayor a LSN	Ninguna
	Mayor a 1 x – 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	Mayor a 1,5x – 3 x LSN	Cualquiera	Reducir VELCADE® a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a 1 mg/m <sup>2</sup> o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	mayor a 3 x LSN	Cualquiera	

Abreviaturas: GOT = glutamato-oxalacetato transaminasa.

ASAT = aspartato aminotransferasa; LSN = 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”).

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUETPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
 Página 23 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



Cuando se administra por vía subcutánea, los lugares de 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 luego de la administración subcutánea de VELCADE®, 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”). De manera alternativa, considerar el uso la vía intravenosa de administración (ver “Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea”).

VELCADE® es una droga citotóxica. Seguir los procedimientos especiales para la manipulación y eliminación apropiadas.

### Reconstitución/preparación para su administración intravenosa y subcutánea

Emplear técnicas de asepsia apropiadas. Reconstituir **solamente con cloruro de sodio 0,9%**. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio 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, tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado (ver “Precauciones para la administración”).

Para cada vial de dosis 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 13).

**Tabla 13: Volúmenes de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio 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

La dosis debe individualizarse para evitar la sobredosis. 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]

$$\frac{\text{Dosis de VELCADE® (mg/m}^2\text{) x ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total de VELCADE® (ml) a ser administrado}$$

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 24 de 49

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



• **Administración subcutánea [concentración de 2,5 mg/ml]**

$$\frac{\text{Dosis de VELCADE® (mg/m}^2\text{) x ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total de VELCADE® (ml) a ser administrado}$$

Las etiquetas que indican la vía de administración son provistas en cada vial de VELCADE®. Estas etiquetas deben colocarse directamente en la jeringa de VELCADE® una vez preparado para ayudar a alertar a los profesionales de la salud acerca de la vía de administración correcta de VELCADE®.

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.

**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. Administrar VELCADE® reconstituido dentro de las ocho horas de su preparación. Cuando se reconstituye según indicaciones, VELCADE® se puede conservar a 25°C. 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 normal de interiores.

**CONTRAINDICACIONES**

VELCADE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (sin incluir reacciones locales) al bortezomib, boro o manitol. Las reacciones incluyeron reacciones anafilácticas (ver “Reacciones adversas”).

VELCADE® está contraindicado para administración intratecal. Se produjeron eventos mortales con la administración intratecal de VELCADE®.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Neuropatía Periférica**

El tratamiento con VELCADE® produce una neuropatía periférica que es predominantemente, sensorial; sin embargo, se han reportado casos de neuropatía sensorial y motora periférica graves. Aquellos pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un agravamiento de la

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 25 de 49

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

neuropatía periférica (incluyendo  $\geq$  Grado 3) durante el tratamiento con VELCADE®. Los pacientes deben ser monitoreados por síntomas de neuropatía, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el estudio de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara VELCADE® subcutáneo con intravenoso, la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado  $\geq 2$  fue del 24 % para subcutáneo y del 39 % para el intravenoso. La neuropatía periférica Grado  $\geq 3$  ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 15 % 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 nueva aparición o un agravamiento de la neuropatía periférica durante el tratamiento con VELCADE® puede ser necesario una reducción en la dosis y/o una pauta posológica con dosis menos intensa (ver “Posología y modo de administración”). En el estudio de Fase 3 de mieloma múltiple recidivante que comparó VELCADE® con dexametasona, se informó la mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  Grado 2 luego del ajuste o interrupción de la dosis. 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

La incidencia de hipotensión (postural, ortostática e hipotensión sin otra especificación) fue del 8%. Estos casos se observan durante el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que están asociadas con la hipotensión y pacientes deshidratados pueden tener un mayor riesgo de hipotensión. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos (ver “Reacciones adversas”).

### Toxicidad Cardíaca

Durante el tratamiento con VELCADE®, se ha observado desarrollo agudo o exacerbación de la falla cardíaca congestiva y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluyendo informes en pacientes sin factores de riesgo de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. Pacientes con factores de riesgo para, o enfermedades cardíacas existentes se deben controlar frecuentemente. En el estudio de mieloma múltiple recidivante que comparó VELCADE® con dexametasona, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco relacionado al tratamiento fue del 8% y 5% en los grupos tratados con VELCADE® y dexametasona, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas sugestivas de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico) fue  $\leq 1\%$  para cada reacción individual en el grupo de VELCADE®. En el grupo de dexametasona la incidencia fue  $\leq 1\%$  para insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva; no se informaron reacciones de edema pulmonar agudo, edema pulmonar o shock cardiogénico. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 26 de 49

### Toxicidad Pulmonar

En pacientes que recibieron VELCADE® ocurrieron casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial e infiltración pulmonar. Algunos de estos eventos han sido fatales.

En un estudio clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) por infusión continua con daunorubicina y VELCADE® para el tratamiento a la leucemia mielógena aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia.

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

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o agravados, considerar la interrupción de VELCADE® hasta que se conduzca una rápida y comprensiva evaluación diagnóstica.

### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Han ocurrido casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES; antes denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, RPLS) en pacientes que reciben VELCADE®. El PRES es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentar convulsiones, hipertensión, cefaleas, 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 PRES, discontinuar VELCADE®. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con VELCADE® en pacientes que previamente experimentan PRES.

### Toxicidad Gastrointestinal

El tratamiento con VELCADE® puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver "Reacciones adversas") y a veces se requiere el uso de medicación antiemética y antidiarreica. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Interrumpir VELCADE® ante síntomas graves.

### Trombocitopenia/Neutropenia

VELCADE® está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren luego de la última dosis de cada ciclo y generalmente se produce la recuperación antes del inicio del ciclo subsiguiente. El patrón cíclico de las plaquetas y neutrófilos disminuye, y la recuperación permanece constante en los estudios de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, con ausencia de evidencia de trombocitopenia acumulativa o neutropenia en los regímenes de tratamiento estudiados.

Monitorear los recuentos sanguíneos completos (CBC, por sus siglas en inglés) con frecuencia durante el tratamiento con VELCADE®. Hacer un recuento de plaquetas antes de cada dosis de VELCADE®. Ajustar la dosis/pauta posológica para trombocitopenia (ver Tablas 8 y 10 y "Posología y modo de administración"). Ha ocurrido hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante trombocitopenia en relación con VELCADE®. Prestar apoyo con transfusiones y cuidados paliativos según los lineamientos publicados.

En el estudio agente-único de mieloma múltiple recidivante de VELCADE® contras dexametasona,

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 27 de 49

  
HUI PING TSANG  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

el nadir del recuento medio de plaquetas medido fue aproximadamente el 40% del nivel inicial. La gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la Tabla 14. La incidencia de hemorragia ( $\geq$  Grado 3) fue del 2% en el grupo de VELCADE® y  $<$  1% en el grupo de dexametasona.

**Tabla 14: Severidad de la Trombocitopenia con relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio de mieloma múltiple recidivante de VELCADE® versus dexametasona**

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Cantidad de Pacientes (N=331) ‡	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas $<$ 10000/ $\mu$ l	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas 10.000 a 25000/ $\mu$ l
$\geq$ 75.000/ $\mu$ l	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq$ 50.000/ $\mu$ l- $<$ 75.000/ $\mu$ l	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq$ 10.000/ $\mu$ l- $<$ 50.000/ $\mu$ l	7	1 (14%)	5 (71%)

\* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de 50.000/ $\mu$ l

‡ Se perdió la información de un paciente en la admisión.

En el estudio combinado de VELCADE® con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP) en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo, la incidencia de trombocitopenia ( $\geq$  Grado 4) fue del 32% frente al 1% para el grupo de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) según se indica en la Tabla 18. La incidencia de eventos hemorrágicos ( $\geq$  Grado 3) fue del 1,7% en el grupo de VcR-CAP (cuatro pacientes) y 1,2% en el grupo de R-CHOP (tres pacientes).

Se realizaron transfusiones de plaquetas al 23% de los pacientes del grupo de VcR-CAP y al 3% de los pacientes del grupo de R-CHOP.

La incidencia de neutropenia ( $\geq$  Grado 4) fue del 70% en el grupo de VcR-CAP y del 52% en el grupo de R-CHOP. La incidencia de neutropenia febril ( $\geq$  Grado 4) fue del 5% en el grupo de VcR-CAP y del 6% en el grupo de R-CHOP. Se proporcionó apoyo del factor de crecimiento mieloide a una tasa del 78% en el grupo de VcR-CAP y del 61% en el grupo de R-CHOP.

#### Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con VELCADE®. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Monitorear a estos pacientes minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

#### Toxicidad Hepática

Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otras reacciones hepáticas reportadas incluyeron hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia. Interrumpir el tratamiento con VELCADE® para evaluar la reversibilidad. Hay información limitada sobre la readministración de VELCADE® a estos pacientes.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
FANNY HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 28 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



### Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos, a veces mortales, de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopenia trombótica/Síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH), luego de la comercialización en pacientes que recibieron VELCADE®. Controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, suspender VELCADE® y evaluarlo. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, considerar reiniciar VELCADE®. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con VELCADE® en pacientes que previamente tuvieron PTT/SUH.

### Riesgo Embrifetal

Basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales. VELCADE® puede causar daños fatales cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de bortezomib a conejos durante la organogénesis a una dosis aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> basada en el área de superficie corporal provocó pérdida posterior a la implantación y una reducción en el número de fetos vivos (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedar embarazadas mientras son tratadas con VELCADE®. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que deben usar protección durante el tratamiento con VELCADE® y por los siete meses siguientes al tratamiento. Aconsejar a los hombres con parejas mujeres con potencial reproductivo que deben usar protección durante el tratamiento con VELCADE® y por los cuatro meses siguientes al tratamiento. Si VELCADE® se usa durante del embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con VELCADE®, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto (ver “Uso en poblaciones específicas” y “Toxicología preclínica”).

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de otras drogas sobre VELCADE®

#### *Inductores potentes del CYP3A4*

La coadministración con un inductor potente del CYP3A4 disminuye la exposición de bortezomib (Ver “Farmacología clínica”), lo cual podría disminuir la eficacia de VELCADE®. Evitar la coadministración con inductores potentes del CYP3A4.

#### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

La coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la exposición de bortezomib (Ver “Propiedades farmacológicas”), lo cual podría aumentar el riesgo de las toxicidades de VELCADE®. Monitorear a los pacientes por signos de toxicidad a bortezomib y considerar una reducción de la dosis de bortezomib si bortezomib se debe dar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4.

### Drogas sin interacciones clínicamente significativas con VELCADE®

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas cuando VELCADE® fue coadministrado con dexametasona, omeprazol, o melfalán en combinación con prednisona (Ver “Propiedades farmacológicas”).

Specialist: CPB

HA approval date:

  
CECILIA HUEJPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 29 de 49

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### *Resumen de riesgos*

Basado en su mecanismo de acción (ver “Propiedades farmacológicas”) y hallazgos en animales, VELCADE® puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios con el uso de VELCADE® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados a la droga. Bortezomib causó letalidad embrio-fetal en conejos a dosis menores que la dosis clínica (ver “Datos”). Advertir a mujeres embarazadas del potencial riesgo para el feto.

Los eventos adversos en el embarazo ocurren independientemente de la salud de la madre o el uso de medicación. El riesgo estimado de la mayoría de los defectos al nacer y abortos para la población indicada es desconocido. En la población estadounidense general, el riesgo estimado de la mayoría de los defectos al nacer y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

#### *Datos*

##### Datos de animales

Bortezomib no fue teratogénico en estudios no-clínicos de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con la mayor dosis evaluada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m<sup>2</sup> en la rata y 0,05 mg/kg; 0,6 mg/m<sup>2</sup> en el conejo) cuando se administra durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> basada en el área de superficie corporal.

Bortezomib causó letalidad embrio-fetal en conejas a menores dosis que la dosis clínica (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3mg/m<sup>2</sup> basado en el área de superficie corporal). A aquellas conejas preñadas que se les administró bortezomib durante la organogénesis a una dosis de 0,05mg/kg (0,6mg/m<sup>2</sup>) experimentaron una pérdida posterior a la implantación y una disminución en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también mostraron una disminución significativa en el peso fetal.

### Lactancia

#### *Resumen de riesgos*

No hay datos sobre la presencia de bortezomib o sus metabolitos en la leche materna, los efectos de la droga sobre los niños alimentados con leche materna, o los efectos de la droga sobre la producción de leche. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de VELCADE® es desconocida, aconsejar a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con VELCADE® y durante dos meses luego del tratamiento.

### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, VELCADE® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
Farm. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
Página 30 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



### Testeo de Embarazo

Realizar test de embarazo en mujeres con potencial reproductivo previo al inicio del tratamiento con VELCADE®.

### Anticonceptivo

#### Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo de evitar quedar embarazadas y a usar anticonceptivos durante el tratamiento con VELCADE® y por al menos siete meses después de la última dosis.

#### Hombres

Los hombres con parejas sexuales mujeres con potencial reproductivo deberían usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VELCADE® y por al menos cuatro meses después de la última dosis.

### Infertilidad

Basado en el mecanismo de acción y hallazgo en animales, VELCADE® puede tener un efecto sobre la fertilidad tanto en hombres como en mujeres (ver "Toxicología preclínica").

### Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Se evaluó la actividad y seguridad de VELCADE® en combinación con quimioterapia intensiva de reducción en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con malignidad linfoidea (células pre-B ALL 77%, 16% con células T ALL y 7% células T de linfoma linfoblástico (LL)), todos los cuales eran recidivantes dentro de los 36 meses del diagnóstico inicial, en un estudio de un grupo cooperativo multicéntrico, aleatorio, no-aleatorizado. Se administró un régimen efectivo de quimioterapia multiagente en tres bloques. El bloque 1 incluyó vincristina, prednisona, doxorubicina y pegaspargasa; el bloque 2 incluyó Ciclofosfamida, etopósido y metotrexato; el bloque 3 incluyó alta dosis de citosina arabinósido y asparginasa. Se administró VELCADE® a dosis 1.3 mg/m<sup>2</sup> como bolo intravenoso en los días 1,4, 8 y 11 del bloque 1 y en los días 1, 4 y 8 del bloque 2. Hubo 140 pacientes con ALL o LL que fueron enrolados y evaluados para seguridad. La edad mediana fue diez años (rango de 1 a 26), 57 % fueron hombres, 70 % blancos, 14 % fueron negros, 4 % asiáticos, 2 % indios americanos/ nativos de Alaska y 1 % habitantes de islas del Pacífico.

Se evaluó la actividad en un estudio de un subconjunto predeterminado de los primeros 60 pacientes enrolados con pre-B ALL ≤ 21 años y recidivantes desde el diagnóstico < 36 meses. Se comparó la tasa de remisión completa (RC) el día 36 respecto a un conjunto histórico control de pacientes que recibieron la misma terapia de columna vertebral sin VELCADE®. No hubo evidencia de que el agregado de VELCADE® haya tenido impacto en la tasa de RC.

No se observó nada nuevo concerniente a la seguridad cuando se agregó VELCADE® al régimen de quimioterapia de columna vertebral en comparación con un conjunto control de pacientes histórico que recibieron la misma terapia de columna vertebral sin VELCADE®.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 31 de 49

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Página 85 de 259

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



El aclaramiento BSA-normalizado de bortezomib en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

### Uso en pacientes de edad avanzada

De los 669 pacientes reclutados en el estudio de mieloma múltiple recidivante, 245 (37%) tenían 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 fue 64%, 78% y 75% en pacientes de VELCADE®  $\leq 50$  años de edad, entre 51 a 64 años de edad y  $> 65$  años de edad, respectivamente (ver “Reacciones adversas” y “Estudios clínicos”).

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 insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial de VELCADE® para los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes que requieren diálisis, VELCADE® debería administrarse luego del procedimiento de diálisis (Ver “Propiedades farmacológicas”).

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial de VELCADE® para los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq 1$  x LSN y ASAT  $>$  LSN, o bilirrubina total  $> 1$  a 1,5 x LSN y cualquier valor de ASAT). La exposición de bortezomib aumenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $\geq 1,5$  a 3 x LSN y cualquier valor de ASAT) y severa (bilirrubina total  $> 3$  x LSN y cualquier valor de ASAT). Reducir la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver “Posología y modo de administración”, “Farmacocinética”).

### Pacientes con diabetes

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 32 de 49

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas también se tratan en otras secciones del prospecto:

- Neuropatía periférica (ver “Advertencias y precauciones”)
- Hipotensión (ver “Advertencias y precauciones”)
- Toxicidad cardíaca (ver “Advertencias y precauciones”)
- Toxicidad pulmonar (ver “Advertencias y precauciones”)
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (ver “Advertencias y precauciones”)
- Toxicidad gastrointestinal (ver “Advertencias y precauciones”)
- Trombocitopenia/neutropenia (ver “Advertencias y precauciones”)
- Síndrome de lisis tumoral (ver “Advertencias y precauciones”)
- Toxicidad hepática (ver “Advertencias y precauciones”)
- Microangiopatía trombótica (ver “Advertencias y precauciones”)

### Experiencia de seguridad en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

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

La Tabla 15 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron VELCADE® (1,3 mg/m<sup>2</sup>) administrado en forma intravenosa en combinación con melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) en un estudio aleatorizado prospectivo.

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

**Tabla 15: Eventos Adversos más Comúnmente Informados (≥ 10% en el grupo tratado con VELCADE®, Melfalan y Prednisona) con Intensidad Grados 3 y ≥ 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Sin Tratamiento Previo**

Clasificación por sistema	VELCADE®, Melfalan y Prednisona (n=340)			Melfalan y Prednisona (n=337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
Reacción adversa		3	≥ 4		3	≥ 4
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUEILING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 33 de 49

Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (< 1)	0
Diarrea	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (< 1)	0
Vómitos	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Constipación	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dolor abdominal superior	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica <sup>a</sup>	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Neuralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Fatiga	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Pirexia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Herpes Zóster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0

<sup>a</sup> Representa el término del nivel alto neuropatías periféricas NEC

### ***Estudio Aleatorizado de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE® versus Dexametasona***

Los datos de seguridad descritos a continuación y en la Tabla 15 reflejan la exposición ya sea a VELCADE® (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple recidivante. Se administró VELCADE® por vía intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana en dos de tres 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 (nueve meses) con una duración media de seis ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el estudio, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y una a tres terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El aclaramiento de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUELFINO TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 34 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



límite superior normal. La frecuencia general de reacciones adversas fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran Caucásicos (ver “Estudios clínicos”).

Entre los 331 pacientes tratados con VELCADE® las reacciones adversas más comúnmente informados (> 20%) por lo general fueron náuseas (52%), diarrea (52%), fatiga (39%), neuropatías periféricas (35%), trombocitopenia (33%), constipación (30%), vómitos (29%) y anorexia (21%). La reacción adversa informada con mayor frecuencia (> 20%) entre los 332 pacientes del grupo de dexametasona fue fatiga (25%). El ocho por ciento (8%) de los pacientes en el grupo tratado con VELCADE® experimentó un evento adverso Grado 4; las reacciones más comunes fueron trombocitopenia (4%) y neutropenia (2%). El nueve por ciento (9%) de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso Grado 4. Todas las reacciones adversas individuales de Grado 4 relacionadas con dexametasona representaron menos del 1%.

**Reacciones Adversas Serias y reacciones adversas que Condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE® versus dexametasona**

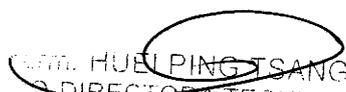
Reacciones adversas serias se definen como cualquier reacción que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 80 pacientes (24%) del grupo de tratamiento con VELCADE® experimentaron una reacción adversa seria durante el estudio, tal como sucedió con los 83 pacientes (25%) del grupo de pacientes tratados con dexametasona. Las reacciones adversas serias más comúnmente informados en el grupo de tratamiento con VELCADE® fueron diarrea (3%), deshidratación, herpes zóster, pirexia, náuseas, vómitos, disnea y trombocitopenia (2% cada uno). En el grupo de tratamiento con dexametasona las reacciones adversas serias más comúnmente informados fueron neumonía (4%), hiperglucemia (3%), pirexia y trastorno psicótico (2% cada uno).

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 reacciones adversas. 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 este estudio de mieloma múltiple recidivante: 1 caso de cada uno de shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: dos casos de sepsis, un caso de meningitis bacteriana y un caso de muerte súbita en el hogar.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
M. HUELPING TSANG  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 95 de 49

**Reacciones adversas Más Comúnmente Informados en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE® versus Dexametasona**

En la Tabla 16 se observan las reacciones adversas más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todas las reacciones adversas con incidencia  $\geq 10\%$  en el grupo tratado con VELCADE®.

**Tabla 16: Reacciones adversas más Comúnmente Informados ( $\geq 10\%$  en el grupo tratado con VELCADE®) con Intensidad Grado 3 y 4 en el Estudio de mieloma múltiple recidivante de VELCADE® versus dexametasona (N=663)**

Reacciones adversas	VELCADE N=331			Dexametasona N=332		
	Todos	Grado 3	Grado 4	Todos	Grado 3	Grado 4
Cualquier reacción	324 (98)	193 (58)	28 (8)	297 (89)	110 (33)	29 (9)
Náuseas	172 (52)	8 (2)	0	31 (9)	0	0
Diarrea NOS	171 (52)	22 (7)	0	36 (11)	2 (< 1)	0
Fatiga	130 (39)	15 (5)	0	82 (25)	8 (2)	0
Neuropatías periféricas *	115 (35)	23 (7)	2 (< 1)	14 (4)	0	1 (< 1)
Trombocitopenia	109 (33)	80 (24)	12 (4)	11 (3)	5 (2)	1 (< 1)
Constipación	99 (30)	6 (2)	0	27 (8)	1 (< 1)	0
Vómitos NOS	96 (29)	8 (2)	0	10 (3)	1 (< 1)	0
Anorexia	68 (21)	8 (2)	0	8 (2)	1 (< 1)	0
Pirexia	66 (20)	2 (< 1)	0	21 (6)	3 (< 1)	1 (< 1)
Parestesia	64 (19)	5 (2)	0	24 (7)	0	0
Anemia NOS	63 (19)	20 (6)	1 (< 1)	21 (6)	8 (2)	0
Cefalea NOS	62 (19)	3 (< 1)	0	23 (7)	1 (< 1)	0
Neutropenia	58 (18)	37 (11)	8 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Erupción cutánea NOS	43 (13)	3 (< 1)	0	7 (2)	0	0
Disminución del apetito NOS	36 (11)	0	0	12 (4)	0	0
Disnea NOS	35 (11)	11 (3)	1 (< 1)	37 (11)	7 (2)	1 (< 1)
Dolor abdominal NOS	35 (11)	5 (2)	0	7 (2)	0	0
Debilidad	34 (10)	10 (3)	0	28 (8)	8 (2)	0

\* Representa el término del nivel alto neuropatías periféricas NEC

**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® (ver “Estudios clínicos”).

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
 Página 36 de 49

**Experiencia de Seguridad de Estudio Abierto Fase 3 de VELCADE® Subcutáneo versus 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/m<sup>2</sup>. Fue un estudio aleatorizado, comparativo de VELCADE® subcutáneo versus intravenoso en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 17 reflejan la exposición ya sea de VELCADE® subcutáneo (n=147) o VELCADE® intravenoso (n=74) (ver “Estudios clínicos”).

**Tabla 17: Reacciones adversas Más Comúnmente Informadas (≥ 10 %), con Intensidad Grado 3 y ≥ 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante (N=221) de VELCADE® Subcutáneo versus intravenoso**

Clasificación por sistema	Total n (%)	Subcutáneo (N=147) Grado de toxicidad, n (%)		Total n (%)	Intravenoso (N=74) Grado de toxicidad, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
<b>Reacción adversa</b>						
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia	28 (19)	8 (5)	0	17 (23)	3 (4)	0
Leucopenia	26 (18)	8 (5)	0	15 (20)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	34 (23)	15 (10)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	44 (30)	7 (5)	5 (3)	25 (34)	7 (9)	5 (7)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	28 (19)	1 (1)	0	21 (28)	3 (4)	0
Náuseas	24 (16)	0	0	10 (14)	0	0
Vómitos	13 (9)	3 (2)	0	8 (11)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Astenia	10 (7)	1 (1)	0	12 (16)	4 (5)	0
Fatiga	11 (7)	3 (2)	0	11 (15)	3 (4)	0
Pirexia	18 (12)	0	0	6 (8)	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuralgia	34 (23)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías periféricas <sup>a</sup>	55 (37)	8 (5)	1 (1)	37 (50)	10 (14)	1 (1)

Nota: Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso que recibieron por lo menos una dosis del medicamento del estudio

<sup>a</sup> Representa el término del nivel alto neuropatías periféricas NEC

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 ≥ 5 % se informaron en neuralgia (3 % subcutáneo versus 9 % intravenoso),

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

HA approval date:

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
 Farm. HUETPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT  
 Página 37 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



neuropatía periférica (6 % subcutáneo versus 15 % intravenoso), neutropenia (13 % subcutáneo versus 18 intravenoso) y trombocitopenia (8 % subcutáneo versus 16 % intravenoso).

Se informó una reacción local en el 6 % de los pacientes en el grupo subcutáneo, mayormente enrojecimiento. Solo dos pacientes (1 %) informaron tener reacciones serias, un caso de prurito y un caso de enrojecimiento. Las reacciones locales resolvieron en una media de seis días.

Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. Las reacciones adversas 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).

***Reacciones adversas serias y reacciones adversas que Llevan a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE® Subcutáneo versus Intravenoso***

La incidencia de reacciones adversas serias fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (20 %) y el grupo de tratamiento intravenoso (19%). Las reacciones adversas serias más comúnmente informadas en el grupo de tratamiento subcutáneo fueron neumonía y pirexia (2% cada una). En el grupo de tratamiento intravenoso, las reacciones adversas serias más comúnmente informados fueron neumonía, diarrea y neuropatía sensorial periférica (3% cada una).

En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18%) discontinuaron el tratamiento de estudio debido a una reacción adversa en comparación con 17 pacientes (23%) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, las reacciones adversas más comúnmente informadas que llevaron a la discontinuación fueron la neuropatía sensorial periférica (5%) y neuralgia (5%). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, las reacciones adversas 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 un paciente (1%) 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.

***Experiencia de seguridad del estudio clínico realizado en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo***

La Tabla 18 describe los datos de seguridad de 240 pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo que recibieron VELCADE® (1,3 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa en combinación con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (100 mg/m<sup>2</sup>) (VcR-CAP) en un estudio prospectivo aleatorizado.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
HELPING TSANG  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT

Página 38 de 49

Se informaron infecciones en el 31% de los pacientes del grupo de VcR-CAP y en el 23% de los pacientes del grupo comparador (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), incluyendo el término preferente predominante de neumonía (VcR-CAP 8% versus R-CHOP 5%).

**Tabla 18: Reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con intensidad de Grado 3 y  $\geq 4$  en el estudio de linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

Clasificación por órganos y Sistema	VcR-CAP n=240			R-CHOP n=242		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad $\geq 3$ n (%)	Grado de Toxicidad $\geq 4$ n (%)	Total n (%)	Grado de Toxicidad $\geq 3$ n (%)	Grado de Toxicidad $\geq 4$ n (%)
<b>Reacciones adversas</b>						
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Neutropenia	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
Leucopenia	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
Anemia	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
Trombocitopenia	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
Neutropenia febril	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
Linfopenia	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica *	71 (30)	17 (7)	1 (< 1)	65 (27)	10 (4)	0
Hipoestesia	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
Parestesia	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
Neuralgia	25 (10)	9 (4)	0	1 (< 1)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Fatiga	43 (18)	11 (5)	1 (< 1)	38 (16)	5 (2)	0
Pirexia	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
Astenia	29 (12)	4 (2)	1 (< 1)	18 (7)	1 (< 1)	0
Edema periférico	16 (7)	1 (< 1)	0	13 (5)	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	54 (23)	1 (< 1)	0	28 (12)	0	0
Constipación	42 (18)	1 (< 1)	0	22 (9)	2 (1)	0
Estomatitis	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (< 1)
Diarrea	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (< 1)
Vómitos	24 (10)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0
Distensión abdominal	13 (5)	0	0	28 (12)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Neumonía	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	31 (13)	1 (< 1)	1 (< 1)	33 (14)	4 (2)	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hiper glucemia	10 (4)	1 (< 1)	0	17 (7)	10 (4)	0

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 39 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



Disminución del apetito	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (< 1)	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	15 (6)	1 (< 1)	0	3 (1)	0	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	16 (7)	1 (< 1)	0	8 (3)	0	0

Abreviaturas: R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; VcR-CAP = VELCADE®, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona.

\* Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC

La incidencia de reactivación del herpes zóster fue del 4,6% en el grupo de VcR-CAP y del 0,8% en el grupo de R-CHOP. La profilaxis antiviral fue exigida por enmienda del protocolo.

Las incidencias de eventos hemorrágicos de  $\geq$  Grado 3 fueron similares entre los dos grupos (cuatro pacientes en el grupo de VcR-CAP y tres pacientes en el grupo de R-CHOP). Todos los eventos hemorrágicos de  $\geq$  Grado 3 se resolvieron sin secuelas en el grupo de VcR-CAP.

Las reacciones adversas que produjeron la suspensión tuvieron lugar en el 8% de los pacientes del grupo de VcR-CAP y en el 6% de los pacientes del grupo de R-CHOP. En el grupo de VcR-CAP, la reacción adversa informada con mayor frecuencia que produjo la suspensión fue neuropatía periférica sensorial (1%, tres pacientes). La reacción adversa informada con mayor frecuencia que produjo la suspensión en el grupo de R-CHOP fue neutropenia febril (<1%; dos pacientes).

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

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dosis de VELCADE® dos veces por semana durante dos semanas seguido de un período de descanso de diez 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 versus 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, las reacciones adversas más comúnmente informadas (>20%) fueron náuseas (49%), diarrea (46%), afecciones asténicas incluyendo fatiga (41%) y debilidad (11%), neuropatías periféricas (38%), trombocitopenia (32%), vómitos (28%), constipación (25%) y pirexia (21%). El once por ciento (11%) de los pacientes experimentaron al menos un episodio de toxicidad  $\geq$  Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (4%) y neutropenia (2%).

En los estudios clínicos de Fase 2 de mieloma múltiple recidivante de VELCADE® administrado por vía intravenosa, se informó irritación cutánea local en el 5% de los pacientes, pero la extravasación de VELCADE® no se asoció con daño tisular.

#### ***Reacciones adversas serias y reacciones adversas que Condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Resumen Integrado de Seguridad***

Un total del 26% de los pacientes experimentaron reacciones adversas serias durante los estudios. Las reacciones adversas serias más comúnmente informadas incluyeron diarrea, vómitos y pirexia (3%

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DGA#ANMAT

Página 40 de 49

cada una), náuseas, deshidratación y trombocitopenia (2% cada una) y neumonía, disnea, neuropatías periféricas y herpes zóster (1% cada una).

Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes. Las razones para la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (8%), fatiga, 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 en estudio: incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

### **Reacciones Adversas Más Comúnmente Informadas en el Resumen Integrado de Seguridad**

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 19. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$ . En ausencia de un grupo comparador aleatorizado, 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 19: Reacciones Adversas más Comúnmente Informadas ( $\geq 10\%$  Total) en el Análisis Integrado de Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto recidivantes que emplearon la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> (N = 1163)**

Reacciones adversas	Todos los pacientes N=1163		Mieloma múltiple N=1008		Linfoma de células del manto N=155	
	Todos	$\geq$ Grado 3	Todos	$\geq$ Grado 3	Todos	$\geq$ Grado 3
Náuseas	567 (49)	36 (3)	511 (51)	32 (3)	56 (36)	4 (3)
Diarrea NOS	530 (46)	83 (7)	470 (47)	72 (7)	60 (39)	11 (7)
Fatiga	477 (41)	86 (7)	396 (39)	71 (7)	81 (52)	15 (10)
Neuropatías periféricas *	443 (38)	129 (11)	359 (36)	110 (11)	84 (54)	19 (12)
Trombocitopenia	369 (32)	295 (25)	344 (34)	283 (28)	25 (16)	12 (8)
Vómitos NOS	321 (28)	44 (4)	286 (28)	40 (4)	35 (23)	4 (3)
Constipación	296 (25)	17 (1)	244 (24)	14 (1)	52 (34)	3 (2)
Pirexia	249 (21)	16 (1)	233 (23)	15 (1)	16 (10)	1 (< 1)
Anorexia	227 (20)	19 (2)	205 (20)	16 (2)	22 (14)	3 (2)
Anemia NOS	209 (18)	65 (6)	190 (19)	63 (6)	19 (12)	2 (1)
Cefalea NOS	175	8 (< 1)	160 (16)	8 (< 1)	15 (10)	0

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
 M. TSANG  
 DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

IF-2019-5815678-APN-DC-CA#ANMAT

	(15)					
Neutropenia	172	121 (10)	164 (16)	117 (12)	8 (5)	4 (3)
	(15)					
Erupción cutánea NOS	156	8 (< 1)	120 (12)	4 (< 1)	36 (23)	4 (3)
	(13)					
Parestesia	147	9 (< 1)	136 (13)	8 (< 1)	11 (7)	1 (< 1)
	(13)					
Mareos (excl. vértigo)	129	13 (1)	101 (10)	9 (< 1)	28 (18)	4 (3)
	(11)					
Debilidad	124	31 (3)	106 (11)	28 (3)	18 (12)	3 (2)
	(11)					

\* Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas a partir de los Estudios Fase 2 y Fase 3 de mieloma múltiple y de Linfoma de Células del Manto Fase 2**

#### ***Toxicidad Gastrointestinal***

Un total del 75% 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. Las reacciones adversas de grado 3 ocurrieron en 14% de los pacientes; las reacciones adversas  $\geq$  grado 4 fueron  $\leq$ 1%. Las reacciones adversas gastrointestinales se consideraron serios en el 7% de los pacientes. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes discontinuaron debido a una reacción adversa gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (51%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (36%).

#### ***Trombocitopenia***

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con VELCADE® se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas durante el período de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el período de descanso de diez días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 32% de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 22%,  $\geq$  Grado 4 en 4%, y sería en el 2% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de VELCADE® en el 2% de los pacientes (ver "Advertencias y precauciones"). Se reportó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (34%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (16%). La incidencia de trombocitopenia  $\geq$  Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (28%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (8%).

#### ***Neuropatía Periférica***

En general, la neuropatía periférica ocurrió en el 38% de los pacientes. La neuropatía periférica fue grado 3 para el 11% de los pacientes y  $\geq$  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 (54%) en comparación con los pacientes con mieloma múltiple (36%).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUET-BING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
 Página 42 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



En el estudio de fase 3 de mieloma múltiple recidivante de VELCADE® versus dexametasona, entre los 62 pacientes tratados con VELCADE® que experimentaron neuropatía periférica Grado  $\geq 2$  y tuvieron ajustes de la dosis, el 48% había tenido una mejoría o se resolvió con un promedio de 3,8 meses desde la primera aparición.

En el estudio de Fase 2 de mieloma múltiple recidivantes, entre los 30 pacientes que experimentaron neuropatía periférica de Grado 2 resultando en discontinuación del tratamiento o que experimentaron neuropatía periférica  $\geq$  Grado 3, el 73% informaron mejoría o resolución con una media de 47 días a una mejora de un Grado o más desde la última dosis de VELCADE®.

### **Hipotensión**

La incidencia de la hipotensión (postural, ortostática e hipotensión NOS) fue de 8% en los pacientes tratados con VELCADE®. La hipotensión fue Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes y Grado 3 en el 2% y  $\geq$  Grado 4 en  $< 1\%$ . El dos por ciento (2%) de los pacientes informó la hipotensión como reacción adversa seria y el 1% discontinuó debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (8%) y en los que tenían linfoma de células del manto (9%). Además,  $< 1\%$  de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal.

### **Neutropenia**

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el período de dosificación de VELCADE® (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el período de descanso de diez días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 15% de los pacientes y fue Grado 3 en el 8% de los pacientes y  $\geq$  Grado 4 en el 2%.

Se informó la neutropenia como una reacción adversa seria 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 (16%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (5%). La incidencia de neutropenia  $\geq$  Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (12%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (3%).

### **Condiciones asténicas (Fatiga, Malestar, Debilidad, Astenia)**

Se informaron condiciones asténicas en el 54% de los pacientes. Se informó fatiga de Grado 3 en el 7% y  $\geq$  Grado 4 en  $< 1\%$  de los pacientes. La astenia fue Grado 3 para el 2% y  $\geq$  Grado 4 en  $< 1\%$  de los pacientes. El dos por ciento (2%) de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la fatiga y  $< 1\%$  por debilidad y astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 53% de los pacientes con mieloma múltiple y en el 59% de los pacientes con linfoma de células del manto.

### **Pirexia**

La pirexia ( $> 38^\circ\text{C}$ ) se informó como reacción adversa para el 21% de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 1% y  $\geq$  Grado 4 en  $< 1\%$ . Se reportó la pirexia como reacción adversa seria en el 3% 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 (23%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (10%). La incidencia de pirexia  $\geq$  Grado 3 fue del 1% en los

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 43 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



pacientes con mieloma múltiple en comparación con <1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

### ***Infeción del Virus Herpes***

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con VELCADE®. En los estudios aleatorizados 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® (entre 6% a 11%) que en los grupos de control (3 a 4%). Se observó herpes simplex en 1 a 3% de los sujetos tratados con VELCADE® y en 1 a 3% 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®, melfalan y prednisona fue menos frecuente en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%).

### **Repetición del tratamiento en mieloma múltiple recidivante**

Se llevó a cabo un estudio de grupo único en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante para determinar la eficacia y seguridad de la repetición del tratamiento con VELCADE® intravenoso. El perfil de seguridad de los pacientes de este estudio es coherente con el perfil de seguridad conocido de los pacientes con mieloma múltiple recidivante tratados con VELCADE®, como se demuestra en las Tablas 16, 17 y 19; no se observaron toxicidades acumulativas con la repetición del tratamiento. La reacción adversa más frecuente fue la trombocitopenia, que ocurrió en el 52% de los pacientes. La incidencia de trombocitopenia  $\geq$  Grado 3 fue del 24%. Ocurrió neuropatía periférica en el 28% de los pacientes, y se informó una incidencia de neuropatía periférica  $\geq$  Grado 3 en el 6%. La incidencia de reacciones adversas serias fue del 12,3%. Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (3,8%), diarrea (2,3%), y herpes zoster y neumonía (1,5% cada una).

Las reacciones adversas que llevaron a la suspensión del tratamiento se produjeron en el 13% de los pacientes. Los motivos de la suspensión incluyeron neuropatía periférica (5%) y diarrea (3%).

Ocurrieron dos muertes que se consideraron relacionadas con VELCADE® dentro de los 30 días desde la última dosis de VELCADE®; una en un paciente con accidente cerebrovascular y la otra, en un paciente con sepsis.

### **Reacciones Adversas Adicionales a partir de Estudios Clínicos**

Las siguientes reacciones adversas serias clínicamente significativas que no se describen anteriormente se informaron en estudios clínicos 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:*** Anemia, Coagulación intravascular diseminada, neutropenia febril, linfopenia, leucopenia.

***Trastornos cardíacos:*** Angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia,

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DC-49-ANMAT  
Página 44 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



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:** Dolor abdominal, ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, fleo paralítico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal paralítica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado, perforación del intestino grueso, estomatitis, melena, pancreatitis aguda, petequia de la mucosa oral, reflujo gastroesofágico.

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** Escalofríos, edema, edema periférico, eritema en el sitio de inyección, neuralgia, dolor en el sitio de inyección, irritación, malestar, flebitis.

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

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

**Infecciones e infestaciones:** Aspergilosis, bacteremia, bronquitis, infección del tracto urinario, infección viral por herpes, listeriosis, nasofaringitis, neumonía, infección de las vías respiratorias, shock séptico, toxoplasmosis, candidiasis oral, sinusitis, infección relacionada con el catéter.

**Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento:** Complicación relacionada con el catéter, fracturas óseas, hematoma subdural.

**Investigaciones:** Disminución del peso

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Deshidratación, hipocalcemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipernatremia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, mialgia, dolor en las extremidades

**Trastornos del sistema nervioso:** Ataxia, coma, mareos, disartria, disestesia, disautonomía, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión de grand mal, cefalea, accidente cerebrovascular hemorrágico, disfunción motora, neuralgia, compresión del cordón espinal, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia postherpética.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
Farm. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DC-9 #ANMAT  
Página 45 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



**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, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, tos, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.

**Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:** Urticaria, edema facial, erupción (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica, prurito.

**Trastornos vasculares:** Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa profunda, hipertensión, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

### **Experiencia posterior a la comercialización**

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:

**Trastornos cardíacos:** Obstrucción cardíaca

**Trastornos auditivos y del laberinto:** Sordera bilateral

**Trastornos oculares:** Neuropatía óptica, ceguera, chalazión/blefaritis

**Trastornos gastrointestinales:** Colitis isquémica

**Infecciones e infestaciones:** Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), Herpes oftálmico, Herpes meningoencefalítico

**Trastornos del sistema nervioso:** Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, anteriormente RPLS)

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** Síndrome Stevens-Johnson/Necrólisis epidermal tóxica (SJS/TEN), Dermatitis neuroléptica febril aguda (Síndrome de Sweet)

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

En los seres humanos, se han reportado 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 (ver "Advertencias y precauciones" y "Contraindicaciones"). En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada.

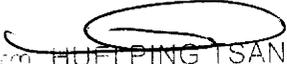
Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_pow/INJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

  
FORM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DC-#ANMAT  
Página 46 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



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<sup>2</sup> se asociaron con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminuciones de 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 mg/m<sup>2</sup> 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

## PRESENTACIÓN

VELCADE® (bortezomib) polvo liofilizado para inyectable se presenta en vial de vidrio borosilicato tipo 1, de 13mm, con tapón de elastómero de bromobutilo con precinto de aluminio. Cada estuche contiene 1 vial de dosis única de 3,5 mg.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura hasta 30°C, protegido de la luz, reconstituido 8 hs hasta 25°C.

Considerar manipular y eliminar VELCADE® de acuerdo con los lineamientos emitidos para fármacos citotóxicos, incluido el uso de guantes y otro vestuario protector para evitar el contacto con la piel.

## INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Discuta lo siguiente con los pacientes antes del tratamiento con VELCADE®:

**Neuropatía periférica:** Aconsejar a los pacientes que reporten con su médico si experimentan desarrollo o empeoramiento de síntomas de neuropatía periférica motora (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Hipotensión:** Aconsejar a los pacientes que tomen líquidos adecuados para evitar la deshidratación y reportar con su médico los síntomas de hipotensión (Ver “Advertencias y precauciones”). Instruir a los pacientes de buscar ayuda médica si experimentan síntomas de mareo, aturdimiento o sensación de desmayo, o calambres musculares.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
HSUEHLING TSANG  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 47 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



**Toxicidad cardíaca:** Aconsejar a los pacientes que reporten con su médico signos o síntomas de falla cardíaca (ver “Advertencias y precauciones”).

**Toxicidad pulmonar:** Aconsejar a los pacientes que reporten inmediatamente con su médico síntomas de SDRA, hipertensión pulmonar, neumonitis y neumonía (ver “Advertencias y precauciones”).

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES):** Aconsejar a los pacientes de buscar atención médica inmediatamente en el caso de signos o síntomas de PRES (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Toxicidad gastrointestinal:** Aconsejar a los pacientes que reporten con su médico los síntomas de toxicidad gastrointestinal y de tomar líquidos adecuados para evitar la deshidratación. Se debe indicar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan síntomas de mareos, aturdimiento, períodos de desmayo o calambres musculares (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Trombocitopenia/Neutropenia:** Aconsejar a los pacientes que reporten inmediatamente con su médico los signos y síntomas de sangrado o infección (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Síndrome de lisis tumoral:** Aconsejar a los pacientes del riesgo de síndrome de lisis tumoral y de tomar líquidos adecuados para evitar la deshidratación (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Toxicidad hepática:** Aconsejar a los pacientes que reporten con su médico signos y síntomas de toxicidad hepática (ver “Advertencias y precauciones”).

**Microangiopatía trombótica:** aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si presentan signos o síntomas de microangiopatía trombótica (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Capacidad para conducir u operar máquinas o deterioro de la capacidad mental:** VELCADE® puede provocar fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural. Aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni operen máquinas si experimentan alguno de estos síntomas (Ver “Advertencias y precauciones”).

**Toxicidad embrio-fetal:** Aconsejar a las mujeres del potencial riesgo para el feto y evitar quedar embarazadas y el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con VELCADE® y por siete meses siguientes a la última dosis. Aconsejar a los pacientes masculinos con parejas sexuales femeninas en edad fértil de usar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con VELCADE® y por cuatro meses siguientes a la última dosis. Instruir a los pacientes a reportar un embarazo a sus médicos inmediatamente o si su pareja queda embarazada durante el tratamiento o durante los siete meses siguientes a la última dosis (ver “Advertencias y precauciones”).

**Lactancia:** Aconsejar a los pacientes de evitar amamantar mientras reciben VELCADE® y por dos meses siguientes a la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 48 de 49

Producto: VELCADE®  
Nro de registro: 51.503



**Medicamentos concomitantes:** Aconsejar a los pacientes que hablen con su médico acerca de cualquier otro medicamento que estén tomando actualmente.

**Pacientes diabéticos:** Se debe aconsejar a los pacientes que controlen su glucemia frecuentemente si utilizan antidiabéticos orales y que notifiquen a su médico si observan cambios en el nivel de glucemia.

**Trastornos dérmicos:** Aconsejar a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan erupciones cutáneas, reacciones graves en el lugar de inyección (ver "Posología y modo de administración") o dolor en la piel. Analizar con los pacientes la opción de profilaxis antiviral para tratar la infección por virus herpes (ver "Experiencia de seguridad en estudios clínicos").

**Otros:** Recomendar a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan aumento de la tensión arterial, hemorragia, fiebre, constipación o disminución del apetito.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Pierre Fabre Medicament Production, 50 Chemin De Mazerolles, Idron, F-64320, Francia, y/o BSP Pharmaceuticals S.P.A., Via Appia km 65,561, 04013 Latina, Scalo, Italia.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 51.503

#### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR\_BORT\_powINJ\_PI\_USPI Apr-19\_V2.0+D\_es

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2019-58156778-APN-DCA#ANMAT  
Página 49 de 49



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-57225436 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:59:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.12 10:59:49 -0300'