



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

DISPOSICIÓN Nº **7795**

BUENOS AIRES, **24 SEP 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017942-14-0 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VELCADE / BORTEZOMIB Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg, aprobada por Certificado Nº 51.503.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

1
Rp.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

7795

Que a fojas 344 y 345 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VELCADE / BORTEZOMIB Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg, aprobada por Certificado Nº 51.503 y Disposición Nº 3900/04, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 59 a 187.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3900/04 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 101, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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

*Re
d /*



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

2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres

DISPOSICIÓN Nº 7795

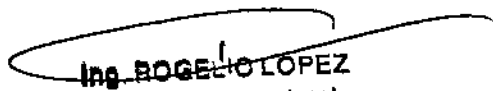
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.503 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017942-14-0

DISPOSICIÓN Nº 7795

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

re
d/1



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7795** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.503 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6017/12.	Prospectos de fs. 59 a 187, corresponde desglosar de fs. 59 a 101.

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

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

kp.
d



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Autorización N° 51.503 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **24 SEP 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-017942-14-0

DISPOSICIÓN N° **7795**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ko
d ||

7795



**VELCADE®
BORTEZOMIB**

Polvo liofilizado para inyectable

24 SEP 2015

Industria norteamericana
Industria francesa

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA.

Cada vial de dosis única contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Manitol 35 mg

Solvente de reconstitución:

Solución salina normal USP/EP 3,5 mL

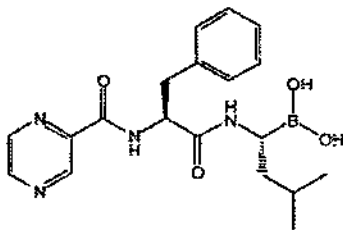
DESCRIPCIÓN

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

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

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

Bortezomib tiene la siguiente estructura química:



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

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

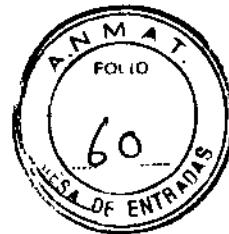
Agente antineoplásico.

INDICACIONES Y USO.

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

VELCADE® (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

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



FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Mecanismo de acción.

El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma- ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis 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 el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. El 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/m² y 1,3 mg/m² dos veces por semana (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (relativo al basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración de la droga. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 y 1,3 mg/m². La inhibición máxima osciló del 70% al 84% y del 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Farmacocinética.

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

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

Distribución.

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

Metabolismo.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en

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

el ADNc humano indican que el bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. El metabolismo de bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación en varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

Eliminación.

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

Poblaciones especiales.

Edad:

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

Sexo:

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

Raza:

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

Insuficiencia hepática:

El efecto de la insuficiencia hepática (ver Tabla 12 para la definición de insuficiencia hepática) sobre la farmacocinética del bortezomib fue determinado en 60 pacientes con cáncer en un rango de dosis de bortezomib de 0.5 a 1.3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en, aproximadamente, 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, y deben ser monitoreados de cerca (ver Posología y Administración y Uso en Poblaciones específicas).

Insuficiencia renal:

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

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

7796



Pediátrico: No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450: Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de $IC_{50} > 30 \mu M$ ($> 11,5 \mu g/mL$). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 ($IC_{50} = 18 \mu M$, $6,9 \mu g/mL$) y aumenta la exposición a las drogas que son sustratos para esta enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en un cultivo primario de hepatocitos humanos.

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

No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (un cuarto de la dosis clínica recomendada) y se produjeron cambios degenerativos en los testículos con dosis de $1,2 \text{ mg/m}^2$. VELCADE podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

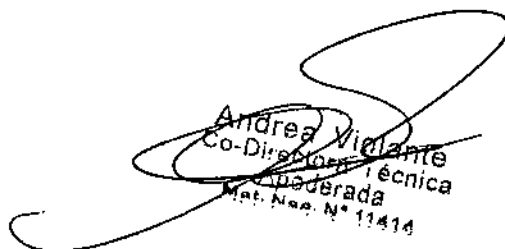
Toxicología y/o farmacología en Animales

Toxicidad cardiovascular

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

Administración Crónica

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


Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Zapaterada
Mat. Noe. N° 11414

d

ESTUDIOS CLÍNICOS.

Mieloma múltiple.

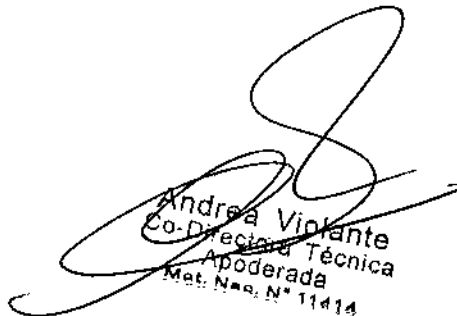
Estudio clínico abierto, randomizado en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente:

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

La edad promedio de los pacientes del estudio fue de 71 años de edad (48; 91), 50% eran del sexo masculino, 88% eran caucásicos y la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky promedio para los pacientes fue de 80 (60; 100). Los pacientes padecían mieloma de IgG/IgA/ Cadena Liviana en instancias del 63%/25%/8%, 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 ensayo se presentan en la Tabla 1. En un análisis interino pre-especificado (con un seguimiento promedio de 16,3 meses), la combinación de la terapia con VELCADE®, melfalán y prednisona tuvo resultados significativamente superiores en el tiempo hasta la progresión, la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global y el porcentaje de respuesta. El reclutamiento adicional se detuvo, y a los pacientes que recibían melfalán y prednisona se les ofreció VELCADE®. Posteriormente, un análisis pre-especificado 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®, melfalán y prednisona a pesar de las siguientes terapias que incluyen regímenes a base de VELCADE®. En un análisis actualizado de sobrevida global sobre la base de 387 muertes (seguimiento promedio de 60,1 meses), la sobrevida global; promedio para el grupo tratado con VELCADE®, melfalán y prednisona fue de 56,4 meses y para el grupo de tratamiento con melfalán y prednisona fue de 43,1 meses, con un cociente de riesgo de 0,695 (IC del 95 % [0,57- 0,85]).

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


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

Parámetro de eficacia	VELCADE [®] , Melfalán y Prednisona n=344	Melfalán y Prednisona n=338
Tiempo a la progresión		
Eventos, n (%)	101 (29)	152 (45)
Promedio ^a (meses)	20,7	15,0
(IC de 95%)	[17,6 - 24,7]	[14,1 - 17,9]
Cociente de Riesgo ^b		0,54
(IC del 95%)		[0,42 - 0,70]
Valor p ^c		0,000002
Sobrevida libre de progresión		
Eventos, n (%)	135 (39)	190 (56)
Promedio ^a (meses)	18,3	14,0
(IC de 95%)	[16,6 - 21,7]	[11,1 - 15,0]
Cociente de Riesgo ^b		0,61
(IC del 95%)		[0,49 - 0,76]
Valor p ^c		0,000001
Porcentaje de respuesta		
RC ^d n (%)	102 (30)	12 (4)
RP ^d n (%)	136 (40)	103 (30)
cRCn (%)	5 (1)	0
RC+ RP ^d n (%)	238 (69)	115 (34)
Valor p ^c		<10 ⁻¹⁰
Sobrevida global con seguimiento promedio hasta 36,7 meses		
Eventos (muertes) n (%)	109 (32)	148 (44)
Promedio ^a (meses)	No alcanzado	43,1
(IC de 95 %)	(46,2, NR)	(34,8, NR)
Cociente de Riesgo ^b		0,65
(IC de 95 %)		[0,51 - 0,84]
valor p ^c		0,000084

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

^aEstimado Kaplan-Meier.

^bEl estimado 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 1 indica una ventaja para VELCADE[®], melfalán y prednisona.

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

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

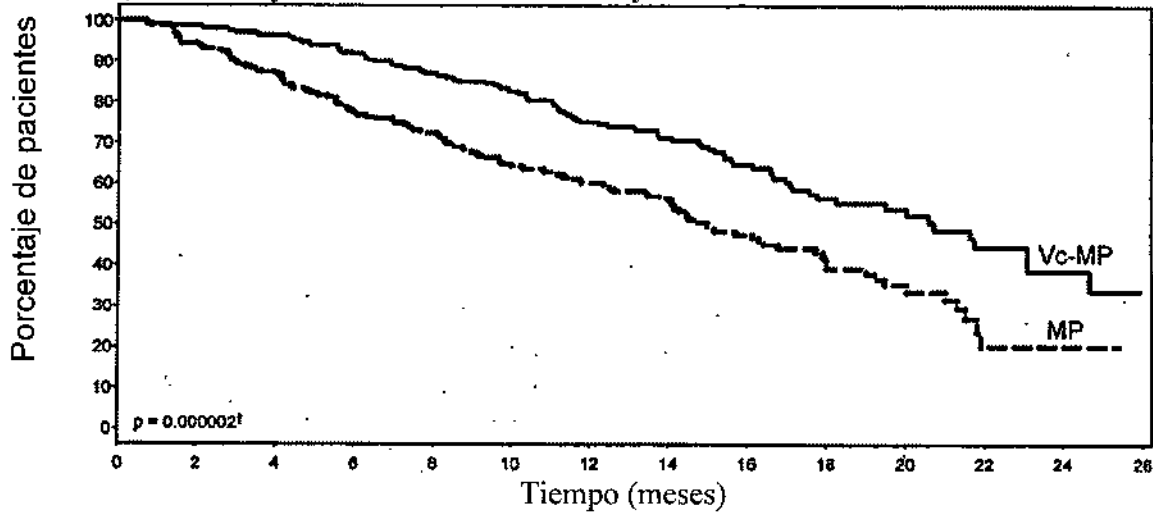
^eValor p para el Porcentaje de Respuesta (RC + RP) del análisis chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación.

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

Andrea Volante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. N.º 11414



Figura 1: Tiempo hasta la progresión.
VELCADE® , Melfalán y Prednisona vs. Melfalán y Prednisona



Número de pacientes en riesgo.

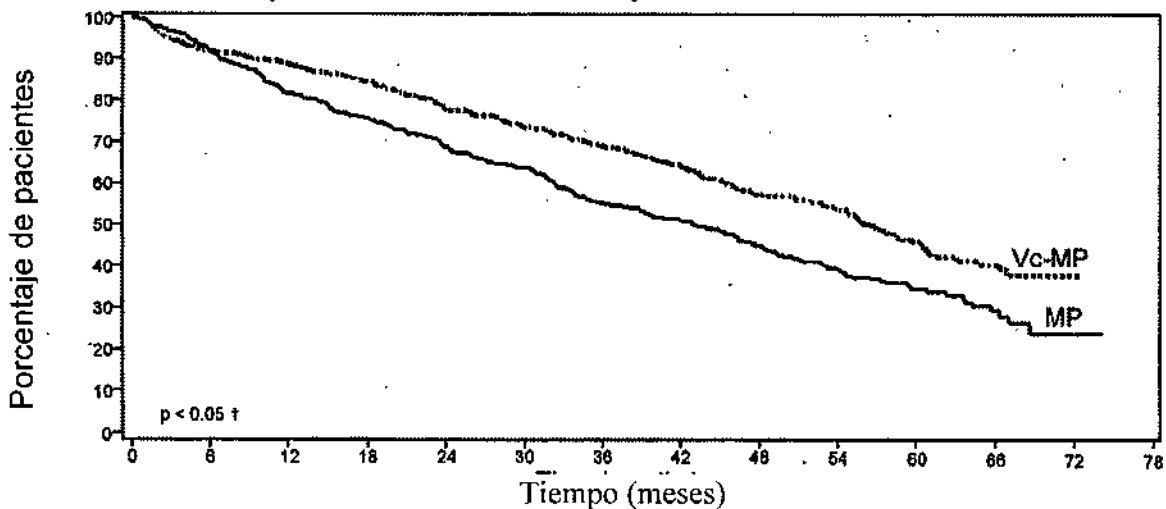
Vc-Mp (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	296	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

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

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

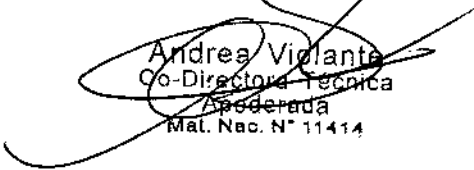


Número de Pacientes en Riesgo

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

*Pacientes que permanecen después del intervalo de tiempo indicado.

†Valor p del test log-rank.


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



Estudio clínico randomizado en mieloma múltiple recidivante de VELCADE® vs. Dexametasona.

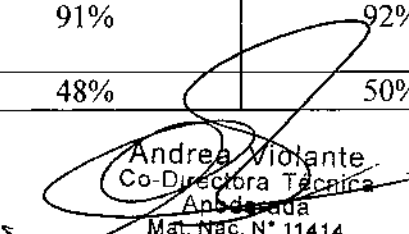
Un estudio clínico prospectivo, fase 3, internacional, randomizado (1:1), estratificado, abierto que reclutó a 669 pacientes se diseñó para determinar si VELCADE® producía mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) comparado con altas dosis de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple progresivo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

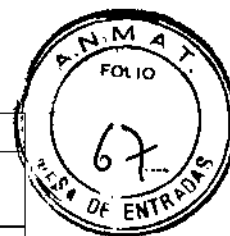
Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de terapias previas que el paciente había recibido previamente (1 línea previa vs. más de una 1 línea de terapia), tiempo de progresión con relación al tratamiento previo (progresión durante o dentro de los 6 meses de la discontinuación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

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

Tabla 2: Resumen de las características basales del paciente y enfermedad en el estudio de mieloma múltiple recidivante.

Características del paciente	VELCADE® n = 333	Dexametasona n = 336
Promedio de edad en años (rango)	62,0 (33- 84)	61,0 (27- 86)
Sexo: Hombres/ Mujeres	56% / 44%	60% / 40%
Raza: Caucásica / negra/ otra	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Puntuación del estado de desempeño de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 100 g/L	32%	28%
Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/\text{L}$	6%	4%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena liviana	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Promedio de microglobulina β_2 (mg/L)	3,7	3,6
Albúmina, promedio (g/L)	39,0	39,0
Clearance de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Promedio de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (Años)	3,5	3,1
Número de líneas terapéuticas previas de tratamiento		
Promedio	2	2
1 línea previa	40%	35%
> 1 línea previa	60%	65%
Terapia previa		
Cualquier esteroide previo, por ejemplo, dexametasona, VAD	98%	99%
Cualquier antraciclina previa, por ejemplo, VAD, mitoxantrona	77%	76%
Cualquier agente alquilante previo, por ejemplo, MP, VBMCP	91%	92%
Cualquier terapia de talidomida previa	48%	50%


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



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

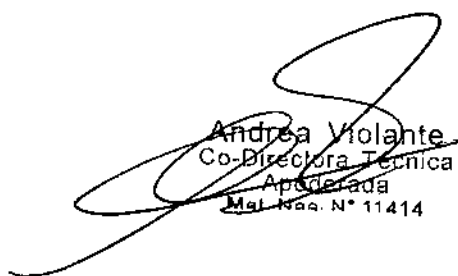
Los pacientes en el grupo de tratamiento de VELCADE[®] recibieron ocho ciclos de tratamiento de 3 semanas seguidos por tres ciclos de tratamiento de 5 semanas de VELCADE[®]. Los pacientes que lograban una RC fueron tratados por cuatro ciclos más después de la primera evidencia de RC. Dentro de cada ciclo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

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

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

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

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Méd. No. N° 11414

795



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

^a Estimado de Kaplan-Meier.

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

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

^d No se puede suministrar el valor p preciso.

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

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

^g En 2 pacientes, el IF fue desconocido.

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

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

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

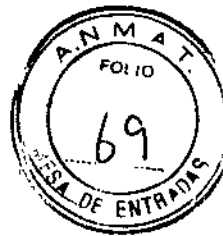
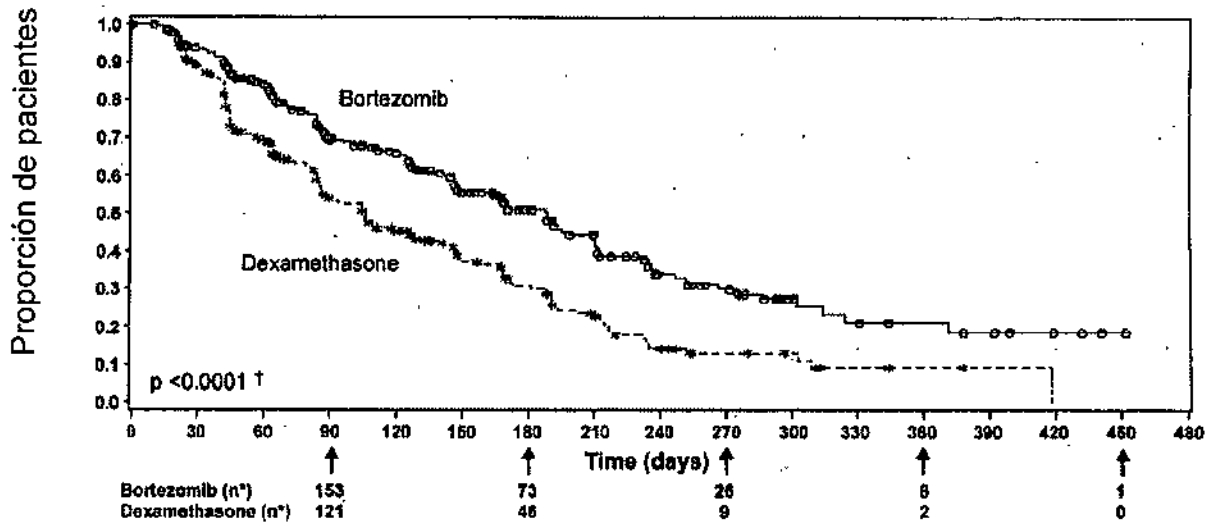


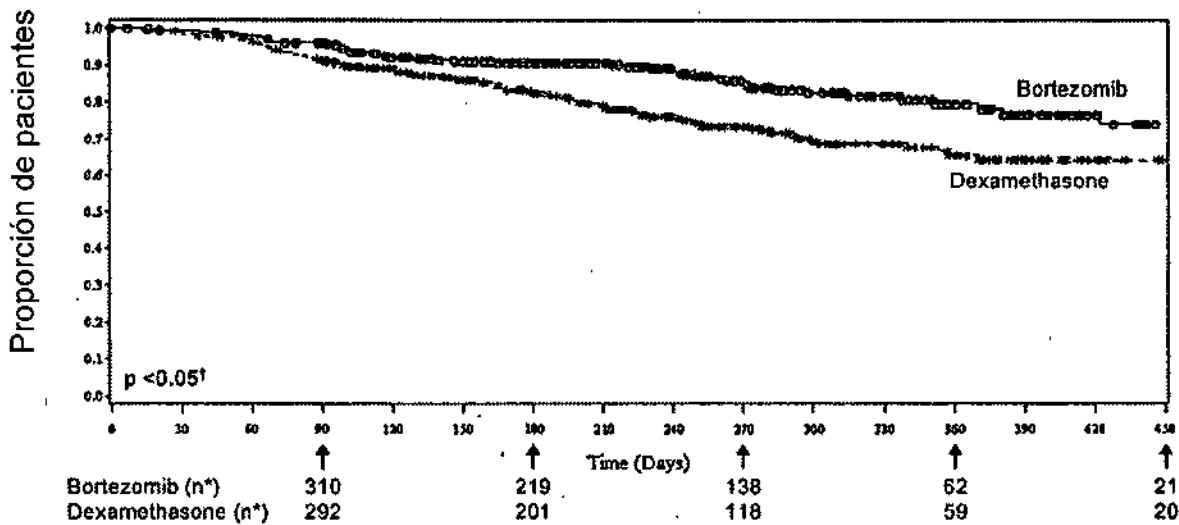
Figura 3: Tiempo para la progresión.
Bortezomib vs. Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)



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

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

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



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

Para los 121 pacientes que alcanzaron una respuesta (RC o RP) en el grupo de VELCADE®, la duración promedio fue de 8,0 mcses (IC del 95%: [6,9 - 11,5] meses) comparado con los 56 meses (IC del 95%: [4,8 - 9,2] meses) para los 56 pacientes que respondieron al tratamiento del grupo de dexametasona. El

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



índice de respuesta fue significativamente más alto en el grupo de VELCADE® independientemente de los niveles de microglobulina-β2 en la admisión.

Estudio clínico, randomizado, abierto de VELCADE® subcutáneo vs. IV en mieloma múltiple recidivante.

Un estudio abierto, randomizado, fase 3 de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de VELCADE® vs. la administración intravenosa. Este estudio incluyó a 222 pacientes sin antecedente de tratamiento con bortezomib con mieloma múltiple recaído, que fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir 1,3 mg/m² de VELCADE® ya sea por vía subcutánea (n=148) o intravenosa (n=74) durante 8 ciclos. A los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima (inferior a una Respuesta Completa (RC)) a la terapia con VELCADE® solo después de 4 ciclos se les permitió recibir 20 mg diarios de dexametasona oral durante el día y día después de la administración de VELCADE® (82 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 39 pacientes en el grupo de tratamiento IV). Se excluyeron a los pacientes con neuropatía periférica o dolor neuropático basal grado ≥2 o recuentos de plaquetas < 50.000/μL. Un total de 218 pacientes resultaron evaluables para una respuesta.

Los factores de estratificación se basaron en la cantidad de líneas de terapia previa que había recibido el paciente (1 línea previa vs. más de 1 línea de terapia), y en la etapa del sistema internacional de clasificación por etapas (ISS) (que incorpora niveles de microglobulina-β2 y albúmina; Etapas I, II o III). Las características demográficas basales y otras de los dos grupos de tratamiento se resumen de la siguiente manera: la edad promedio de la población de pacientes fue, aproximadamente, de 64 años de edad (rango 38-88 años), principalmente hombres (subcutáneo: 50 % IV: 64 %); el tipo primario de mieloma es IgG (subcutáneo: 65 % IgG, 26 % IgA, 8 % cadena liviana; IV: 72 % IgG, 19 % IgA, 8 % cadena liviana), etapa del ISS I/II/III (%) fue 27, 41, 32, para ambos grupos subcutáneo e IV, la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky fue ≤70 % en el 22 % del grupo de tratamiento subcutáneo y en el 16 % del grupo de tratamiento IV, el clearance de creatinina fue 67,5 mL/min en el grupo tratado en forma subcutánea y 73 mL/min en el grupo tratado en forma intravenosa, los años promedio desde el diagnóstico fueron 2,68 y 2,93 en el grupo subcutáneo e IV, 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 IV.

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 4 ciclos en relación con el único agente IV VELCADE®. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen del análisis de eficacia en el estudio de mieloma múltiple con recaída de VELCADE® subcutáneo vs. IV.

	VELCADE® Subcutáneo n=148	VELCADE® IV n=74
Población con intención de tratar		
Parámetro primario		
Porcentaje de respuesta a los 4 ciclos		
RG (RC+RP) n (%)	63 (43)	31 (42)
Relación de porcentajes de respuesta (IC de 95 %)	1,01	[0,73 - 1,40]
RC n (%)	11 (7)	6 (8)
RP n (%)	52 (35)	25 (34)
cRC n (%)	9 (6)	4 (5)
Parámetros secundarios		

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

7795



Porcentaje de respuesta a los 8 ciclos		
RG (RC+RP)	78 (53)	38 (51)
RCn (%)	17 (11)	9 (12)
RP n (%)	61 (41)	29 (39)
cRC n (%)	14 (9)	7 (9)
Tiempo promedio hasta la progresión, meses	10,4	9,4
Sobrevida libre de progresión promedio, meses	10,2	8,0
Sobrevida global a 1 año (%)^a	72,6	76,7

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

Estudio randomizado, fase 2, de respuesta a la dosis en mieloma múltiple recidivante.

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

Estudio fase 2, abierto, de extensión en mieloma múltiple recidivante.

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

Ensayo de grupo único de repetición del tratamiento en mieloma múltiple recidivante

Se realizó un ensayo abierto, de grupo único para determinar la eficacia y seguridad de la repetición del tratamiento con VELCADE. Ciento treinta pacientes (≥ 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 2 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 ensayo a los pacientes si tenían neuropatía periférica o dolor neuropático de Grado ≥ 2. Por lo menos 6 meses luego del tratamiento previo con VELCADE, se reinició el tratamiento en la última dosis tolerada de 1,3 mg/m² (n=93) o ≤ 1,0 mg/m² (n=37) y se administró los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas durante un máximo de 8 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.

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

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. 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 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) dio como resultado una mejoría en la supervivencia 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 mg/m²) por vía intravenosa los Días 1, 8 y 11 (período de descanso días 12-21); rituximab (375 mg/m²) el Día 1; ciclofosfamida (750 mg/m²) el Día 1, doxorubicina (50 mg/m²) el Día 1 y prednisona (100 mg/m²) 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 6.

La mediana de edad de los pacientes fue 66 años, 74% fueron hombres, 66% caucásicos y 32% asiáticos. El 69% 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 3 (elevado-intermedio) o superior y el 76% tuvo una enfermedad en estadio IV.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos recibieron 6 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 6 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 2 ciclos adicionales.

Los resultados de eficacia del estudio con una mediana del seguimiento de 40 meses se presentan en la Tabla 18. 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*). 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 n = 243	R-CHOP n = 244
n: pacientes por intención de tratar		
Supervivencia libre de progresión (por evaluación radiográfica independiente)		
Eventos n (%)	133 (55)	165 (68)
Mediana ^a (meses)	25	14
(IC del 95%)	(20, 32)	(12, 17)

Andrés Viorante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nma. N° 11414

Criterio de valoración de eficacia n: pacientes por intención de tratar	VELCADE n = 243	R-CHOP n = 244
Cociente de Riesgos ^b (IC del 95%)	0,63 (0,50; 0,79)	
Valor de p ^c	<0,001	
Tasa de respuesta completa (RC)^d		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(IC del 95%)	(38, 51)	(28, 40)
Tasa de respuesta global (RC+RCu+RP)^e		
n (%)	108 (44)	82 (34)
(IC del 95%)	(38, 51)	(28, 40)

^a Basado en estimaciones de límite del producto de Kaplan-Meier.

^b 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.

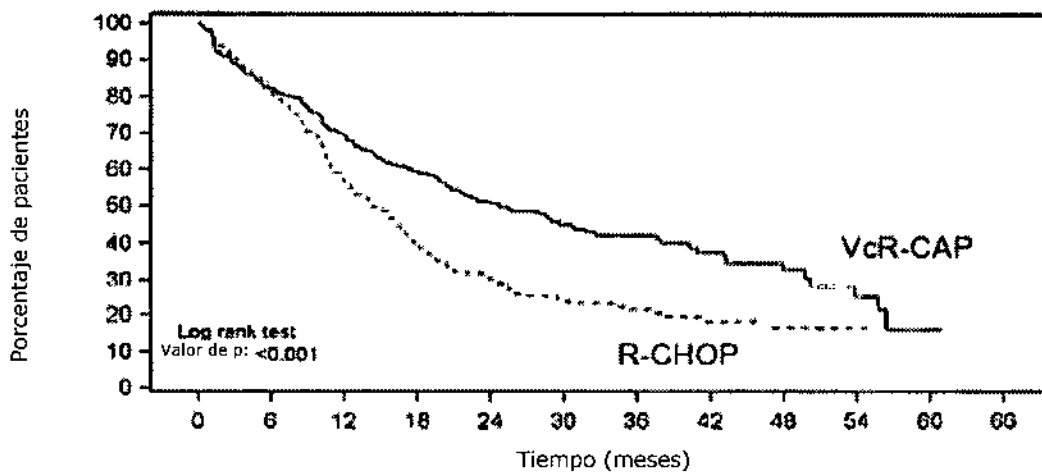
^c Basado en el log-rank test (prueba de rangos logarítmicos) estratificado por riesgo de IPI y estadio de enfermedad.

^d Incluye RC por evaluación radiográfica independiente, médula ósea y LDH empleando población por intención de tratar.

^e 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: Supervivencia libre de progresión – VcR-CAP versus R-CHOP (estudio de linfoma de células del manto sin tratamiento previo)



Número de pacientes en riesgo:

VcR-CAP	243	187	148	122	94	68	42	28	17	8	1	0
R-CHOP	244	181	118	79	55	36	22	16	9	3	0	0

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

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

Estudio clínico fase 2 de grupo único en linfoma de células del manto recidivante luego de terapias previas.

La seguridad y eficacia de VELCADE® en el linfoma de células del manto recidivante o refractario se evaluaron en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico de 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido, al menos, 1 terapia previa. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años (42- 89), el 81% fueron hombres y el 92% fueron caucásicos. Del total, el 75% tuvieron uno o más sitios extra-nodulares de la enfermedad y el 77% estaban en la etapa 4. En el 91% de los pacientes, la terapia previa incluyó todo lo siguiente: una antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida y rituximab. Un total de treinta y siete por ciento (37%) de los pacientes fueron refractarios a su última terapia previa. Se administró un bolo IV de 1,3 mg/m²/dosis de VELCADE® dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de 10 días (días 12 a 21) durante un máximo de 17 ciclos de tratamiento. Los pacientes que alcanzaron una RC o RCnc (remisión completa no confirmada) fueron tratados durante 4 ciclos más allá de la primera evidencia de RC o RCnc. El estudio empleó modificaciones de dosis por toxicidad [ver Posología y 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)² en base a la revisión radiológica independiente de las exploraciones de TC. El número promedio de ciclos administrados entre todos los pacientes fue de 4; en los pacientes que respondieron el número promedio de ciclos fue de 8. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 40 días (rango de 31 a 204 días). La duración promedio del seguimiento fue de más de 13 meses.

Tabla 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]
Duración de la respuesta	Promedio	IC del 95%
RC+RCnc+RP (n=48)	9,3 meses	[5,4 - 13,8]
RC+RCnc (n=12)	15,4 meses	[13,4 - 15,4]
RP(n=36)	6,1 meses	[4,2 - 9,3]

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN.

Pautas generales sobre la posología

La dosis inicial recomendada de VELCADE® es 1,3 mg/m². VELCADE® puede administrarse 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 6 meses después de terminar el tratamiento previo con VELCADE. El tratamiento puede iniciarse con la

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. M.º. N.º 11414

7795



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, VELCADE® se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos.

VELCADE® ES PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO ÚNICAMENTE. VELCADE no debe administrarse por ninguna otra vía.

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

Posología en mieloma múltiple sin tratamiento previo.

VELCADE (bortezomib) Inyectable se administra en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 7. En Ciclos 1-4, VELCADE se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, VELCADE se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de VELCADE.

Tabla 7: Régimen de Dosis para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente

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

VELCADE una vez por semana (Ciclos 5-9)										
Semana	1				2	3	4	5	6	
Vc (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	período de descanso	Día 22	Día 29	período de descanso	
m (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso	

Vc = VELCADE; m = melfalán, p=prednisona

Pautas para la modificación de dosis de VELCADE administrado en combinación con melfalán y prednisona

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nos. N° 17414

Tabla 8-Modificaciones de la dosis durante ciclos de Terapia Combinada con VELCADE, Melfalán y Prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad hematológica durante un ciclo:	
<ul style="list-style-type: none"> • Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo 	<ul style="list-style-type: none"> o Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de plaquetas no es superior a $30 \times 10^9/L$ o RAN no es superior a $0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de VELCADE (distinto al Día 1) 	<ul style="list-style-type: none"> o La dosis de VELCADE se debe suspender
<ul style="list-style-type: none"> • Si se suspenden varias dosis de VELCADE en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal) 	<ul style="list-style-type: none"> o La dosis de VELCADE se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	<p>La terapia con VELCADE se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, VELCADE se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar VELCADE como se describe en la Tabla 11</p>

Para información adicional concerniente al melfalán 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 (dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$) se administra por vía intravenosa en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral (VcR-CAP) durante seis ciclos de tratamiento de 3 semanas 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 periodo de descanso de 10 días (Días 12-21). En los pacientes que presenten 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.

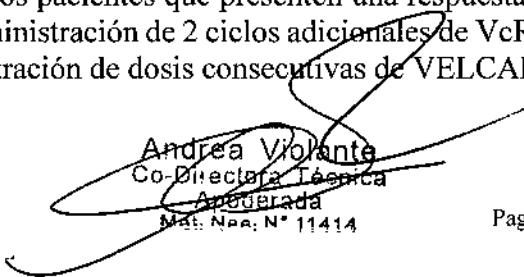

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Aprobada
 Mat. N° 11414

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

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

^a La dosis puede continuar por 2 ciclos más (un total de 8 ciclos) si la respuesta se observa por primera vez en el ciclo 6.

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 no sea el Ciclo 1):

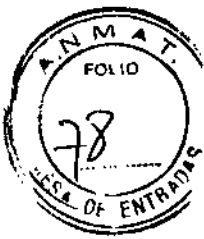
- El recuento de plaquetas debe ser al menos $100 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser al menos $1,5 \times 10^9/l$
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dl (al menos 4,96 mmol/l)
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento con VELCADE deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3, excluida la neuropatía [ver Tabla 11 y Advertencias y precauciones]. Ver la Tabla 10 por los ajustes de dosis.

Tabla 10: Modificaciones de la dosis en los Días 4, 8 y 11 durante ciclos de tratamiento combinado 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 $25 \times 10^9/l$. • Suspender VELCADE si la toxicidad no se resuelve después de haber interrumpido 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 mg/m^2 , o de 1 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

7795



Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
	<p>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 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²).</p> <p>Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE y/o la neuropatía periférica, mantener o modificar VELCADE como se explica en la Tabla 11.</p>

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

Posología y modificación de la dosis para mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante.

La dosis recomendada de VELCADE[®] es 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, VELCADE[®] puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35) [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 tenido una recidiva por lo menos 6 meses después del tratamiento previo con VELCADE, pueden comenzar el tratamiento con VELCADE en la última dosis tolerada. Los pacientes que repiten el tratamiento reciben VELCADE dos veces por semana (Días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 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 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/m²/dosis reducida a 1,0 mg/m²/dosis; 1,0 mg/m²/dosis reducida a 0,7 mg/m²/dosis).

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

Modificaciones de la dosis para neuropatía periférica.

Se puede considerar comenzar con VELCADE[®] en forma subcutánea 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.

Andrés Violante
Co-Director Técnico
Apoderado
Mat. Núm. N° 11414



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

Severidad de los signos y síntomas de la neuropatía periférica	Modificación de la dosis y el régimen
Grado 1 (asintomático; parestesias y/o pérdida de reflejos de tendones profundos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; que limitan las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir VELCADE® a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas severos; que limitan las AVD de autocuidado***)	Suspender la terapia con VELCADE® hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de VELCADE® de 0,7 mg/m ² , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada)	Discontinuar VELCADE®

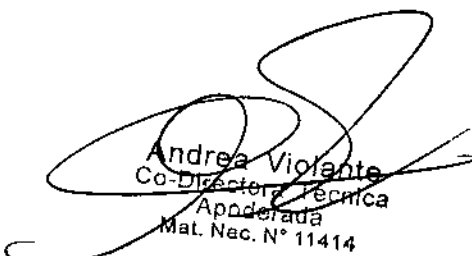
* Clasificación basada en Criterios de Terminología Común de NCI CTCAE v4.0.

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

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

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de VELCADE®. Los pacientes con insuficiencia hepática moderado a severo deberían ser tratados con VELCADE® en una dosis reducida de 0,7 mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver Tabla 12).


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

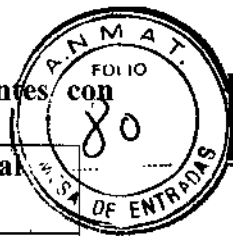


Tabla 12: Modificación recomendada de la dosis inicial para VELCADE® en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Abreviaturas: GOT = glutamato-oxalacetato transaminasa.

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

Precauciones para la administración.

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis. [Ver Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea].

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

Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de VELCADE® en forma subcutánea, se puede administrar una solución de VELCADE® menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma subcutánea [ver Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea]. De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (ver Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea).

VELCADE® es un antineoplásico. Se debe tener en cuenta los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiadas [ver Presentación/Conservación y manipulación]. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos de VELCADE® IV, se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de VELCADE® no se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de VELCADE® subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

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

Reconstitución/preparación para su administración IV y subcutánea.

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

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

Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
Apodada
M.I. No. 11414



Para cada vial de uso único de 3,5 mg de bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9 % en base a la vía de administración (Tabla 13):

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio al 0,9 %)	Concentración final de bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL

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 IV [concentración de 1 mg/mL].**

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

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

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

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

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



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neuropatía periférica

El tratamiento con VELCADE produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica graves. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento (incluyendo \geq Grado 3) durante el tratamiento con VELCADE. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el ensayo de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara VELCADE subcutáneo versus IV la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24 % para subcutáneo y del 39 % para IV. La neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 15 % en el grupo de tratamiento IV. 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 empeoramiento en la neuropatía periférica puede ser necesario una reducción en la dosis y/o una pauta posológica menos intensa de VELCADE (ver **POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN**). En el estudio de Fase 3 de mieloma múltiple recidivante que comparó VELCADE frente a dexametasona, se informó la mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica \geq Grade 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 no especificada de otra manera) fue del 8%. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides y/o simpaticomiméticos [ver **REACCIONES ADVERSAS**].

Toxicidad Cardíaca

Durante el tratamiento con VELCADE, se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia 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 o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En el estudio de mieloma múltiple recidivante que comparó VELCADE frente a dexametasona, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 8% y del 5% en los grupos tratados con VELCADE y dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue $\leq 1\%$ 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.

Andrea Vidante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11414



Toxicidad Pulmonar

Se produjeron Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial e infiltración pulmonar en pacientes que recibieron VELCADE. Algunos de estos eventos han sido fatales. En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2g/m² por día) a través de la infusión continua con daunorrubicina 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 cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

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

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 e reversible que puede presentar convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La toma de imágenes del cerebro, preferentemente RNM (Resonancia Nuclear Magnética), se usa para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollan PRES, se debe discontinuar el uso de 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 antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Interrumpir VELCADE ante la aparición de 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 la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo consistente en los estudios de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, no hubo evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativa en los regímenes de tratamientos estudiados.

Los recuentos sanguíneos completos (CBC, *por sus siglas en inglés*) se deben supervisar con frecuencia durante el tratamiento con VELCADE. Los recuentos de plaquetas deben medirse antes de cada dosis de VELCADE. Ajustar la dosis/pauta posológica para trombocitopenia [*ver Tablas 8 y 10 y Posología y administración*]. Se ha presentado hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante trombocitopenia en relación con VELCADE. Prestar apoyo con transfusiones y cuidados paliativos según los lineamientos publicados.

En el estudio de mieloma múltiple recidivante con agente único que comparó VELCADE frente a dexametasona, 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.


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

Tabla 14: Severidad de la Trombocitopenia en Relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio de mieloma múltiple recidivante de VELCADE versus dexamentasona

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

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de 50.000/ μ L

** Se perdió la información de 1 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% en el grupo de VcR-CAP (3 pacientes) y < 1% en el grupo de R-CHOP (1 paciente).

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

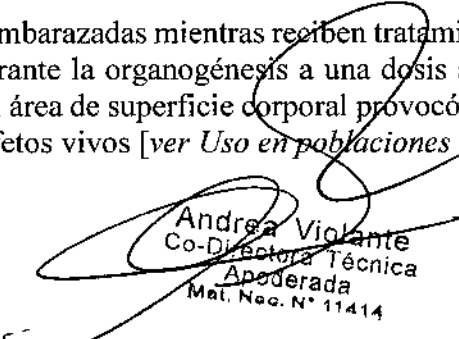
Se han reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con VELCADE. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Toxicidad hepática

Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron el aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Interrumpir el tratamiento con VELCADE para evaluar la reversibilidad. La información sobre la re-administración de VELCADE a estos pacientes es limitada.

Riesgo embriofetal

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con VELCADE. La administración de bortezomib a conejos durante la organogénesis a una dosis aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² 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*].


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. No. N° 11414

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Bortezomib es un sustrato del citocromo P450 enzimas 3A4, 2C19 y 1A2.

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición de bortezomib en un 35% en 12 pacientes. Controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad por bortezomib y considerar una reducción de la dosis de bortezomib si debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores del CYP2C19

La administración concomitante de omeprazol, un inhibidor potente del CYP2C19, no tuvo ningún efecto sobre la exposición de bortezomib en 17 pacientes.

Inductores del CYP3A4

Se espera que la administración concomitante de rifampina, un inductor potente del CYP3A4, disminuya la exposición de bortezomib en por lo menos un 45%. Debido a que el estudio de interacción medicamentosa (n=6) no fue diseñado para ejercer el máximo efecto de rifampicina sobre la farmacocinética de bortezomib, pueden producirse reducciones mayores del 45%.

La eficacia puede verse reducida cuando VELCADE se utiliza en combinación con inductores potentes del CYP3A4; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 en pacientes que reciben VELCADE.

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición de bortezomib de manera imprevisible y debe evitarse.

Dexametasona

La administración concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, no tuvo ningún efecto sobre la exposición de bortezomib en 7 pacientes.

Melfalán-prednisona

La administración concomitante de melfalán-prednisona aumentó la exposición de bortezomib en un 17% en 21 pacientes. Sin embargo, es improbable que este aumento sea clínicamente relevante.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo.

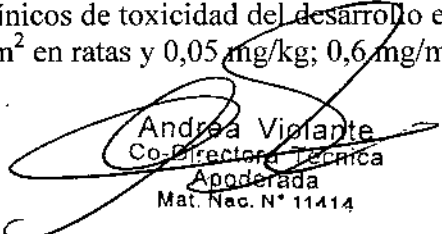
Embarazo categoría D [ver *Advertencias y precauciones*].

Resumen de los riesgos

VELCADE puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Si VELCADE se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir sobre los posibles riesgos que implica para el feto. Bortezomib produjo letalidad embrionaria/fetal en conejos con dosis menores a la dosis clínica.

Datos de animales

Bortezomib no fue teratogénico en estudios preclínicos de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con la dosis máxima evaluada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m² en ratas y 0,05 mg/kg; 0,6 mg/m² en conejos) cuando


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

se administra durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² basada en el área de superficie corporal.

Las conejas preñadas que recibieron una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) de bortezomib durante la organogénesis sufrieron una significativa pérdida posterior a la implantación y una reducción en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también presentaron reducciones significativas en el peso fetal. La dosis es aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² basada en el área de superficie corporal.

Lactancia

Se desconoce si el bortezomib se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en a leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de VELCADE en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de este último para la madre.

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes geriátricos

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

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de ≥ 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

La farmacocinética de VELCADE no está influenciada por el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, los ajustes de dosis de VELCADE no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Como la diálisis puede reducir las concentraciones de VELCADE, la droga debe ser administrada después del procedimiento de diálisis [ver *Farmacología clínica*].

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La exposición de bortezomib aumenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $\geq 1,5 - 3x$ ULN) y severa (bilirrubina $> 3 x$ ULN). La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes. [ver *Posología y Administración, Farmacocinética*]

Pacientes con Diabetes

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

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



REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas 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]

Experiencia de seguridad en ensayos clínicos

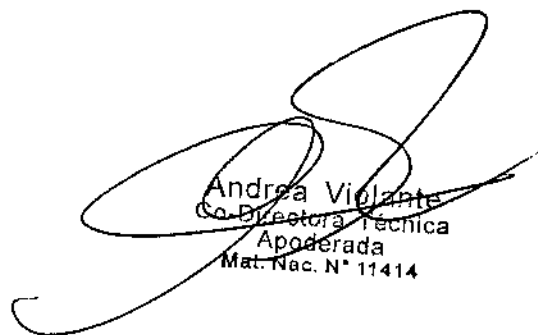
Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Resumen de un Ensayo 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/m²) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en un estudio randomizado prospectivo.

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

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


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



Clasificación por sistema y órgano	VELCADE, melfalán y prednisona (n=340)			Melfalán y prednisona (n=337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
Término preferente		3	≥ 4		3	≥ 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
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)
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)
Trastornos gastrointestinales						
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
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^a	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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
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)
Infecciones e infestaciones						
Herpes Zóster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0

^a Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC (no clasificado en otra clase)

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



Estudio Randomizado de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE vs. Dexametasona

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

Entre los 331 pacientes tratados con VELCADE las reacciones adversas más comúnmente informados (> 20%) por lo general fueron diarrea (52%), náuseas (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 (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 los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

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



Reacciones adversas Más Comúnmente Informados en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE vs. Dexametasona

En la **Tabla 16** se observan las reacciones adversas más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos 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 randomizado Fase 3 (N=663)

Término preferente	VELCADE N=331			Dexametasona N=332		
	Todos	Grado 3	Grado 4	Todos	Grado 3	Grado 4
Reacciones adversas	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 ^a	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

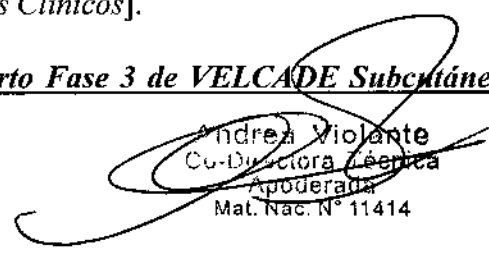
NOS: no especificado de otra manera

^a Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC (*no clasificado en otra clase*)

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].

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


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

7795



Se evaluaron la seguridad y eficacia de VELCADE administrado en forma subcutánea en un estudio Fase III con la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Fue un estudio randomizado, comparativo de VELCADE subcutáneo vs. IV 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 IV (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 vs. IV

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Subcutáneo (N=147)			Intravenoso (N=74)		
	Total n (%)	Grado de toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de toxicidad, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
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)
Trastornos gastrointestinales						
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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
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
Trastornos del sistema nervioso						
Neuralgia	34 (23)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías periféricas ^a	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 1 dosis del medicamento del estudio

^a Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC (no clasificado en otra clase)

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

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

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

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

Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados con la droga en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. 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 IV); y neuralgia (11 % en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 19 % en el grupo de tratamiento IV).

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

La incidencia de reacciones adversas serias fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (20 %) y el grupo de tratamiento IV (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 IV, 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 IV. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, las reacciones adversas más comúnmente informadas que llevaron a la discontinuación fue la neuropatía sensorial periférica (5 %) y la neuralgia (5 %). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento IV, 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 1 (1 %) paciente en el grupo de tratamiento IV 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 IV 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

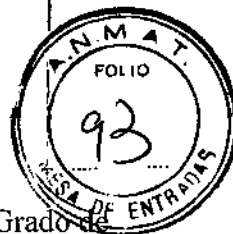
La Tabla 18 describe los datos de seguridad de 240 pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo que recibieron VELCADE (1,3 mg/m²) por vía intravenosa en combinación con rituximab (375 mg/m²), ciclofosfamida (750 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²) y prednisona (100 mg/m²) (VcR-CAP) en un estudio prospectivo aleatorizado.

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 informadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con intensidad de Grado 3 y ≥ 4 en el estudio de linfoma de células del manto sin tratamiento previo

Clasificación por órganos y Sistema	Total n (%)	VcR-CAP n=240		R-CHOP n=242	
		Grado de Toxicidad d 3 n (%)	Grado de Toxicidad d 4 n (%)	Grado de Toxicidad 3 n (%)	Grado de Toxicidad 4 n (%)
Término preferente					

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



Clasificación por órganos y Sistema	Total n (%)	VcR-CAP n=240		Total n (%)	R-CHOP n=242	
		Grado de Toxicidad d 3 n (%)	Grado de Toxicidad d 4 n (%)		Grado de Toxicidad 3 n (%)	Grado de Toxicidad 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
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)
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^a	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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
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
Trastornos gastrointestinales						
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
Infecciones e infestaciones						
Neumonía	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hiperglucemia	10 (4)	1 (<1)	0	17 (7)	10 (4)	0
Disminución del apetito	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	16 (7)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

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

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

^a Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC (*no clasificado en otra clase*)

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 2 grupos (3 pacientes en el grupo de VcR-CAP y 1 paciente 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%, 3 pacientes). La reacción adversa informada con mayor frecuencia que produjo la suspensión en el grupo de R-CHOP fue neutropenia febril (<1%, 2 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/m² dosis de VELCADE dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. Este análisis no incluye datos del Estudio Abierto Fase 3 de VELCADE subcutáneo vs. intravenoso en mieloma múltiple recidivante. En estos estudios, el perfil de seguridad de VELCADE fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, 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 1 episodio de toxicidad \geq Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (4%) y neutropenia (2%).

En los ensayos 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 informados incluyeron diarrea, vómitos y pirexia (3% 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 de estudio: incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

Reacciones Adversas Más Comúnmente Informados 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 randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad

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

subyacente del paciente. Por favor, vea el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 19: Reacciones Adversas más Comúnmente Informados ($\geq 10\%$ Total) en el Análisis Integrado de Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto recidivantes que emplearon la dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ (N = 1163)

Término preferente	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 ^a	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 (15)	8 (< 1)	160 (16)	8 (< 1)	15 (10)	0
Neutropenia	172 (15)	121 (10)	164 (16)	117 (12)	8 (5)	4 (3)
Erupción cutánea NOS	156 (13)	8 (< 1)	120 (12)	4 (< 1)	36 (23)	4 (3)
Parestesia	147 (13)	9 (< 1)	136 (13)	8 (< 1)	11 (7)	1 (< 1)
Mareos (excl. vértigo)	129 (11)	13 (1)	101 (10)	9 (< 1)	28 (18)	4 (3)
Debilidad	124 (11)	31 (3)	106 (11)	28 (3)	18 (12)	3 (2)

NOS: no especificado de otra manera

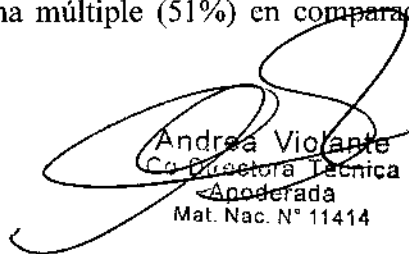
^a Representa el término del nivel alto "neuropatías periféricas" NEC (*no clasificado en otra clase*)

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


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

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con VELCADE se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 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 informó 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%).

En el estudio de fase 3 de mieloma múltiple recidivante de VELCADE versus dexametasona, entre los 62 pacientes que experimentaron neuropatía periférica Grado ≥ 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.

Entre los 30 pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 que fue Grado 2 y llevó a la discontinuación o que experimentaron neuropatía periférica \geq Grado 3, el 73% informaron mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de VELCADE, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado o más desde la última dosis de VELCADE de 47 días.

Hipotensión

La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión 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%) 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 periodo de dosificación de VELCADE (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 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

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

h



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°C) se informó como reacción adversa para el 21% de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 1% y ≥ Grado 4 en <1%. Se informó 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 ≥ Grado 3 fue del 1 % en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con <1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Infección del Virus Herpes

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con VELCADE. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zoster fue más frecuente en los sujetos tratados con VELCADE (entre 6% y 11%) que en los grupos de control (3-4%). Se observó herpes simplex en 1-3% de los sujetos tratados con VELCADE y en 1-3% 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, melfalán 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 ensayo 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 ensayo 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 al medicamento fue trombocitopenia, que se produjo en el 52% de los pacientes. La incidencia de trombocitopenia ≥ Grado 3 fue del 24%. Se produjo neuropatía periférica en el 28% de los pacientes, y se informó una incidencia de neuropatía periférica ≥ 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 zóster 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, paro

Handwritten signature of Andrea Violante
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nae. N° 11414

2



795

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, íleo 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 la inyección, neuralgia. dolor en el sitio de la 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 inmunológico, 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.

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

Investigaciones: Disminución del peso

Trastornos metabólicos y nutricionales: Deshidratación, hipocalcemia, hiperuricemia, hipocaliemia, hipercaliemia, 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, disautonomía, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión *grand mal*, cefalea, accidente cerebrovascular hemorrágico, disfunción motora, neuralgia, compresión del cordón espinal, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post-herpética

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

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
11-114

7 3 9 5



neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.

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

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

Experiencia Post-Marketing

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En los seres humanos, se han informado resultados fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, que estaban asociadas con la aparición aguda de la hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada.

Los estudios en monos y perros demostraron que las dosis intravenosas de bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m^2 se asociaron con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte. En los estudios realizados en perros, un aumento leve en el intervalo QT corregido se observó con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de $3,0 mg/m^2$ y superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración y progresó hasta la muerte en 12 a 14 horas luego de la administración de la droga.

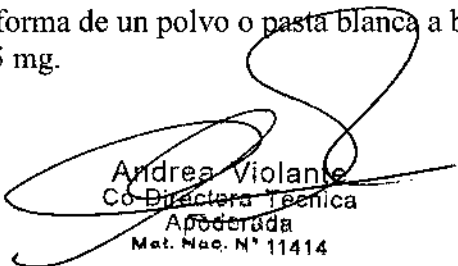
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

PRESENTACIÓN.

VELCADE (bortezomib) inyectable se presenta en viales de 10 mL envasados individualmente en estuches, que contienen 3,5 mg de bortezomib en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina. Cada estuche contiene 1 Vial de dosis única de 3,5 mg.


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

2

7705



CONSERVACION Y MANIPULACION

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

Mantener en su envase original al abrigo de la luz.

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:

Capacidad para conducir u operar máquinas o deterioro de la capacidad mental: VELCADE puede provocar fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni operen máquinas si experimentan alguno de estos síntomas.

Deshidratación/hipotensión: Los pacientes que reciben VELCADE pueden experimentar vómitos y/o diarrea. Se debe informar a los pacientes sobre cómo evitar la deshidratación. Se debe indicar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos, periodos de desmayo o calambres musculares.

Embarazo/lactancia: Se debe aconsejar a los pacientes utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo durante el tratamiento con VELCADE. Indicar a las pacientes que informen el embarazo a su médico de inmediato. También se les debe advertir que no deben recibir VELCADE durante el embarazo o la lactancia. Si una paciente desea volver a amamantar luego del tratamiento, debe aconsejarle que consulte el momento oportuno con su médico.

Medicamentos concomitantes: Se debe 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.

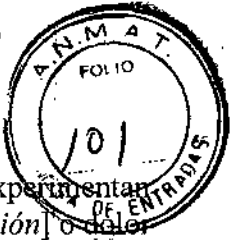
Neuropatía periférica y sistema nervioso: Se debe aconsejar a los pacientes que contacten a su médico si experimentan nueva aparición o empeoramiento de síntomas de neuropatía periférica, tales como hormigueo, entumecimiento, dolor, sensación de ardor en pies y manos, o debilidad en brazos y piernas. Recomendar a los pacientes que contacten a su médico si experimentan síntomas que indiquen un posible PRES [ver *Advertencias y precauciones*] o PML, tales como convulsiones, cefalea persistente, visión reducida, visión borrosa, confusión, letargo, alteraciones en la capacidad de pensar, o dificultades para caminar.

Trastornos cardíacos: Recomendar a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan inflamación en pies, tobillos o piernas, u otros problemas cardíacos [ver *Advertencias y precauciones*].

Trastornos respiratorios: Recomendar a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan falta de aire, tos u otros problemas pulmonares [ver *Advertencias y precauciones*].

Trastornos hepáticos: Recomendar a los pacientes contactar a su médico si experimentan ictericia o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho [ver *Advertencias y precauciones*].

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



Trastornos dérmicos: Recomendar a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan erupciones cutáneas, reacciones graves en el lugar de inyección [ver *Posología y 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 ensayos 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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.503
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Bioquímica y Farmacéutica.

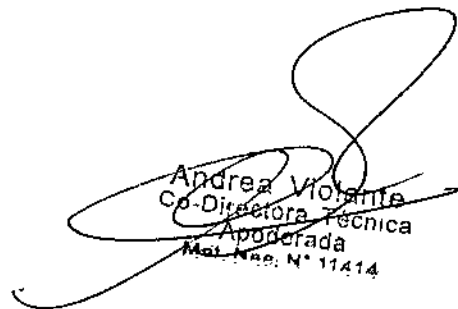
Elaborado en BEN VENUE LABORATORIES, INC.
300 Northfield Rd.
P.O. Box 46568
Belford, OH

Elaborado en PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION,
Avenue De Bearn, Idron, F-64320, Francia

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:


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