

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">29 OCT 2012</div>
N° Ref: <u>MT393857/12</u> N° Registro: <u>F-14787/10</u> Firma Profesional: _____

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO

VELCADE polvo liofilizado para solución inyectable 3,5 mg

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial de uso único contiene: 3.5 mg de bortezomib como un polvo liofilizado estéril.
 Ingrediente inactivo: 35 mg de manitol, USP/EP.

3. FORMA FARMACEUTICA

VELCADE (bortezomib) inyectable se presenta en viales de 10 mL que contienen 3.5 mg de bortezomib en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina.

Vial de uso único de 3.5 mg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

VELCADE (bortezomib) inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente.

VELCADE (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa.

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

4.2 Posología y Método de Administración

VELCADE se puede administrar:

- Por vía intravenosa (a una concentración de 1 mg/ml) en forma de inyección en bolo de 3 a 5 segundos o
- Por vía subcutánea (a una concentración de 2.5 mg/ml).

Dado que cada vía de administración requiere una concentración distinta del producto reconstituido, se debe calcular con cuidado el volumen a administrar.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: MT393857/12

REG. ISP N° F-14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de VELCADE.

VELCADE ES ÚNICAMENTE PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA O SUBCUTÁNEA. La administración intratecal ha producido la muerte.

Monoterapia

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de VELCADE es 1,3 mg/m²/dosis administrada como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, VELCADE puede ser administrado con el esquema 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)

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

Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia

La terapia con VELCADE deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o toxicidad hematológica de grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se señala a continuación (ver **Advertencias y Precauciones especiales para su uso**). 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). La siguiente tabla contiene la modificación de la dosis recomendada para el tratamiento de pacientes que experimentan una neuropatía sensorial periférica y/o dolor neuropático relacionado con VELCADE (**Tabla 1**). Los pacientes con una neuropatía severa preexistente deberán tratarse con VELCADE solamente luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos/beneficios.

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

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (asintomático; parestesias y/o pérdida de reflejos tendinosos profundos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 \geq (síntomas moderados, limitantes de	Reducir VELCADE a 1,0 mg/m ² ()

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

las actividades instrumentales de la vida diaria (AVD)**(interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	cambiar la pauta de tratamiento con VELCADE a 1,3 mg/m ² una vez por semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves, limitantes de las AVD de autocuidado***)(interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con VELCADE hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de VELCADE de 0,7 mg/m ² , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada) (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar VELCADE

* Grados basados en los criterios comunes de toxicidad (CTCAF) del National Cancer Institute (NCI) v 4.0

** AVD instrumentales se refiere a preparar comidas, comprar alimentos o ropa, utilizar el teléfono, manejar dinero, etc.

*** AVD de autocuidado se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, ir al baño, tomar medicación y no estar postrado.

Criterios de Toxicidad Comunes NCI[†]

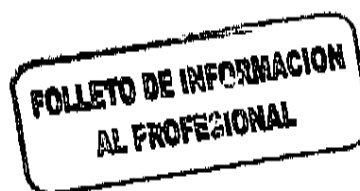
Poblaciones especiales

Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética de VELCADE no está influenciada por el grado de deterioro renal. Por lo tanto, no se necesitan ajustes de la dosis de VELCADE para pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la diálisis puede reducir las concentraciones de VELCADE, la droga debe administrarse después del procedimiento de diálisis (**Ver Propiedades farmacocinéticas**)

Pacientes con deterioro hepático

Pacientes con deterioro hepático ~~suave~~ leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deben ser tratados según la dosis recomendada de VELCADE. Pacientes con deterioro hepático moderado o severo deben ser tratados con VELCADE a una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo, y una subsiguiente escalación de la dosis hasta 1,0 mg/m² o puede considerarse una reducción adicional de la dosis de hasta -0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver **Tabla 2**).



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Tabla 2: Modificación de la Dosis Inicial Recomendada para VELCADE en Pacientes con Deterioro Hepático

	Nivel de Bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤ 1,0x ULN	> ULN	Ninguna
	> 1,0x–1.5x ULN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x–3x ULN	Cualquiera	Reducir VELCADE a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar escalación de la dosis hasta 1,0 mg/m ² o reducción adicional de la dosis hasta 0,5 mg/m ² en los ciclos subsiguientes en base a la tolerabilidad del paciente.
Severa	> 3x ULN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT transaminasa glutámico-oxalacética sérica;

AST aspartato aminotransferasa; ULN límite superior del rango normal.

Administración

VELCADE se administra por vía intravenosa o subcutánea. Por vía intravenosa, VELCADE es administrado como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso periférico o central, seguido de un enjuague con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Por vía subcutánea, la solución reconstituida se inyecta en el muslo (izquierdo o derecho) o en el abdomen (lado izquierdo o derecho). Se debe alternar el sitio de inyección entre sucesivas aplicaciones, y no aplicar en zonas sensibles, con moretones, eritematosas o induradas.

Si se presentan reacciones locales tras la inyección subcutánea de VELCADE, se puede administrar una solución menos concentrada por vía subcutánea, o bien cambiar a inyección IV.

Terapia Combinada

Dosis Recomendada

VELCADE (bortezomib) inyectable se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 3. 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).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Tabla 3: Régimen de Dosis Recomendado para VELCADE cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente

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

Vc = VELCADE, m = melfalán, p=prednisona

Lineamientos para el Manejo de Dosis para la Terapia Combinada

Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra VELCADE en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

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

Tabla 4-Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
<u>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</u>	
• Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
• Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o <u>RANANC</u> $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de VELCADE (distinto al Día 1)	La dosis de VELCADE se debe suspender

REF: MT393857/12

REG. ISP N° F-14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

- 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) debido a toxicidad

La dosis de VELCADE se debe reducir en un nivel de 1 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 Grado ≥ 3

La terapia con VELCADE se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, VELCADE se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar VELCADE como se describe en la Tabla 1.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

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

Han habido casos mortales de administración intratecal accidental de VELCADE.

VELCADE es sólo para uso intravenoso y subcutáneo. NO ADMINISTRAR VELCADE POR VÍA INTRATECAL.

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

Neuropatía periférica

El tratamiento con VELCADE produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento (incluyendo \geq Grado 3) durante el tratamiento con VELCADE. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia,

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En un estudio de fase 3 donde se comparaba VELCADE IV frente a SC, la incidencia de episodios de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue del 24% con la administración SC y del 41% con la administración IV ($p = 0,0124$). Se presentó neuropatía periférica de grado ≥ 3 en el 6% de los sujetos del grupo con tratamiento SC, en comparación con el 16% de los del grupo con tratamiento IV ($p = 0,0264$) (tabla 8). Por lo tanto, a aquellos pacientes que tengan neuropatía periférica previa o corran el riesgo de desarrollarla les puede resultar beneficioso iniciar el tratamiento con VELCADE por vía subcutánea.

En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis, y en el régimen de VELCADE o cambiar a la vía subcutánea (ver **Posología y Método de Administración**). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica \geq Grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3 de un solo agente. 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 **Efectos no deseados**). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Hipotensión

En estudios de fase 2 y 3 de mieloma múltiple de un solo agente, la incidencia de hipotensión (postural, ortostática, e hipotensión no especificada de otro modo) fue alrededor del 11 al 12% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides y/o simpatomiméticos (ver **Efectos no deseados**)

Trastornos Cardíacos

Se ha reportado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluyendo reportes en pacientes con pocos factores de riesgo o ninguno para la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En los estudios fase 3 de mieloma múltiple de un solo agente, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 15% y del 13% en los grupos tratados con VELCADE y dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con VELCADE y con dexametasona, 5% y 4%, respectivamente. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Eventos hepáticos

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

Trastornos Pulmonares

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

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina ($2g/m^2$ por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y VELCADE para el tratamiento a la leucemia mielogenosa aguda recidivante murieron de ARDS temprano en el curso de la terapia.

Análisis de Laboratorio

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

Trombocitopenia

VELCADE está asociado con la trombocitopenia (**Ver Efectos no deseados**). Las plaquetas se encontraron más bajas el Día 11 de cada ciclo del tratamiento con VELCADE y por lo general se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo consistente durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa. El nadir del recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% de la admisión. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la **Tabla 5**. En el estudio fase 3 de mieloma múltiple de un solo agente, la incidencia de eventos significativos de hemorragias (\geq Grado 3) fue similar tanto en el grupo tratado con VELCADE (4%) como en el grupo tratado con dexametasona (5%). Se deben controlar los recuentos de plaquetas antes de cada dosis de VELCADE. La terapia con VELCADE se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea $<25.000/\mu L$ y se debe reiniciar con una dosis reducida (**ver Posología y Método de Administración y Efectos no deseados**). Ha habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con VELCADE. Se pueden considerar las transfusiones.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

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

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

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

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

Eventos Adversos Gastrointestinales

El tratamiento con VELCADE puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (**ver Efectos no deseados**) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Debido a que los pacientes que reciben terapia con VELCADE pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben instruirse para buscar asesoramiento médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que VELCADE es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, pueden ocurrir complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Pacientes con deterioro hepático

Bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas. La exposición de Bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado o severo; estos pacientes deben ser tratados con dosis iniciales reducidas y ser supervisados de cerca para monitorear toxicidades. **Ver secciones 4.2 y 5.2**

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)

Se han notificado casos de RPLS en pacientes tratados con VELCADE. El RPLS es un trastorno neurológico infrecuente y reversible que puede presentarse con convulsiones, hipertensión, cefalea, aletargamiento, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar este diagnóstico se utilizan técnicas de diagnóstico por imagen del cerebro, preferiblemente una RM (resonancia magnética). En caso de que un paciente desarrolle un RPLS, deje de administrarle VELCADE. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con VELCADE en pacientes que hayan experimentado un RPLS previamente.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Insuficiencia cardíaca

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En un ensayo fase III comparativo y aleatorizado con un único fármaco, la incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo VELCADE fue similar a la del grupo dexametasona. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

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

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

Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas

Se desconocen.

4.6 Embarazo y Lactancia

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

Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada 0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) en la rata y 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) en el conejo cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² sobre la base del área de superficie corporal.

Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) de bortezomib durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida postimplantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución en el peso fetal. La dosis es alrededor 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² sobre la base del área de superficie corporal.

No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con bortezomib. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza VELCADE durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto.

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

Lactancia

Se desconoce si el bortezomib se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de VELCADE

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten mientras están siendo tratadas con VELCADE.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

VELCADE puede causar cansancio, mareos, desmayos, o visión borrosa. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinarias si experimentan estos síntomas

4.8 Efectos no deseados

Resumen de los ensayos clínicos con VELCADE IV en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario

La seguridad y eficacia de VELCADE fueron evaluadas en 3 estudios en la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Estos incluyeron un estudio comparativo, randomizado de fase 3, versus dexametasona de 669 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractaria que habían recibido 1-3 líneas previas de terapia (M34101-039); un estudio multicéntrico, abierto, de grupo único, fase 2 de 202 pacientes que habían recibido al menos 2 terapias previas y demostraron progresión de la enfermedad en su terapia más reciente (M34100-025); y un estudio clínico de fase 2, con respuesta de dosis en mieloma múltiple recidivante para pacientes que hayan progresado o hayan tenido una recidiva durante o después de la terapia de primera línea con VELCADE 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² (M34100-024).

Tabla 6: Reacciones Adversas a la droga de VELCADE en Estudios Fase 2 y Fase 3 de Mieloma Múltiple Recidivante/Refractario

Sistema Corporal:	Estudio N°	
	039 (N=331)	024/025 (N=228*)
Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo		
<i>Trombocitopenia</i>	115 (35%)	97 (43%)
<i>Anemia</i>	87 (26%)	74 (32%)
<i>Neutropenia</i>	62 (19%)	55 (24%)
<i>Leucopenia</i>	24 (7%)	15 (7%)
<i>Linfopenia</i>	15 (5%)	11 (5%)
<i>Pancitopenia</i>	2 (<1%)	6 (3%)
<i>Neutropenia Febril</i>	1 (<1%)	1 (<1%)
Trastornos Cardíacos		
<i>Arritmias</i>	4 (1%)	2 (<1%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Sistema Corporal:	Estudio N°	
	039 (N=331)	024/025 (N=228 [†])
<i>Taquicardia</i>	9 (3%)	17 (7%)
<i>Fibrilación Atrial</i>	6 (2%)	2 (<1%)
<i>Palpitaciones</i>	5 (2%)	4 (2%)
<i>Exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardiaca, incluyendo CHF</i>	7 (2%)	8 (4%)
<i>Edema Pulmonar</i>	6 (2%)	3 (1%)
<i>Shock Cardiogénico*</i>	1 (<1%)	-
<i>Nuevo inicio de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo</i>	1 (<1%)	-
<i>Agitación Atrial</i>	1 (<1%)	-
<i>Bradycardia</i>	3 (<1%)	1 (<1%)
Trastornos auditivos y laberínticos		
<i>Deterioro de la audición</i>	1 (<1%)	1 (<1%)
Trastornos Oculares		
<i>Visión borrosa</i>	9 (3%)	25 (11%)
<i>Infección conjuntival e irritación</i>	14 (4%)	7 (3%)
Trastornos Gastrointestinales (GI)		
<i>Constipación</i>	140 (42%)	97 (43%)
<i>Diarrea</i>	190 (57%)	116 (51%)
<i>Náuseas</i>	190 (57%)	145 (64%)
<i>Vómitos</i>	117 (35%)	82 (36%)
<i>Dolor Gastrointestinal y abdominal, excluyendo oral y garganta</i>	80 (24%)	48 (21%)
<i>Dispepsia</i>	32 (10%)	30 (13%)
<i>Dolor Faringolaríngeo</i>	25 (8%)	19 (8%)
<i>Reflujo Gastroesofágico</i>	10 (3%)	1 (<1%)
<i>Eructos</i>	2 (<1%)	4 (2%)
<i>Distensión Abdominal</i>	14 (4%)	13 (6%)
<i>Estomatitis and ulceración bucal</i>	24 (7%)	10 (4%)
<i>Disfagia</i>	4 (1%)	5 (2%)
<i>Hemorragia GI (tracto GI tract superior e inferior)*</i>	7 (2%)	3 (1%)
<i>Hemorragia Rectal (incluye diarrea hemorrágica)</i>	7 (2%)	3 (1%)
<i>Ulceración de la lengua</i>	2 (<1%)	1 (<1%)
<i>Arcadas</i>	3 (<1%)	2 (<1%)
<i>Hemorragia GI superior</i>	1 (<1%)	-
<i>Hematemesis</i>	1 (<1%)	-

REF: MT393857/12

REG. ISP N° F-14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Sistema Corporal:	Estudio N°	
	039 (N=331)	024/025 (N=228 [†])
<i>Petequia de la mucosa oral</i>	3 (<1%)	-
<i>Ileo paralítico</i>	1 (<1%)	2 (<1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
<i>Condiciones asténicas</i>	201 (61%)	149 (65%)
<i>Debilidad</i>	40 (12%)	44 (19%)
<i>Fatiga</i>	140 (42%)	118 (52%)
<i>Letargo</i>	12 (4%)	9 (4%)
<i>Malestar</i>	13 (4%)	22 (10%)
<i>Pirexia</i>	116 (35%)	82 (36%)
<i>Rigores</i>	37 (11%)	27 (12%)
<i>Edema de los miembros inferiores</i>	35 (11%)	27 (12%)
<i>Neuralgia</i>	21 (6%)	5 (2%)
<i>Dolor de pecho</i>	26 (8%)	16 (7%)
<i>Dolor e irritación en el lugar de la inyección</i>	1 (<1%)	1 (<1%)
<i>Flebitis en el lugar de la inyección</i>	1 (<1%)	1 (<1%)
Trastornos Hepatobiliares		
<i>Hiperbilirrubinemia</i>	1 (<1%)	-
<i>Pruebas de la función hepática anormal</i>	3 (<1%)	2 (<1%)
<i>Hepatitis</i>	2 (<1%) en estudio M34101-040 [‡]	-
Trastornos del Sistema Inmune		
<i>Hipersensibilidad a la droga</i>	1 (<1%)	1 (<1%)
Infecciones e infestaciones		
<i>Infección del tracto respiratorio superior</i>	26 (8%)	41 (18%)
<i>Nasofaringitis</i>	45 (14%)	17 (7%)
<i>Infecciones en el tracto respiratorio inferior e infecciones</i>	48 (15%)	29 (13%)
<i>Neumonía*</i>	21 (6%)	23 (10%)
<i>Herpes zóster (incluyendo multidermaómico o diseminado)</i>	42 (13%)	26 (11%)
<i>Herpes simplex</i>	25 (8%)	13 (6%)
<i>Bronquitis</i>	26 (8%)	6 (3%)
<i>Neuralgia post-herpética</i>	4 (1%)	1 (<1%)
<i>Sinusitis</i>	14 (4%)	15 (7%)
<i>Faringitis</i>	6 (2%)	2 (<1%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Sistema Corporal:	Estudio N°	
	039 (N=331)	024/025 (N=228*)
<i>Candidiasis Oral</i>	6 (2%)	3 (1%)
<i>Infección del tracto urinario</i>	13 (4%)	14 (6%)
<i>Infección relacionada con el catéter</i>	10 (3%)	6 (3%)
<i>Sepsis y bacteremia*</i>	9 (3%)	9 (4%)
<i>Gastroenteritis</i>	7 (2%)	-
Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión		
<i>Complicaciones relacionadas con el catéter</i>	7 (2%)	8 (4%)
Investigaciones		
<i>Aumento de ALT</i>	3 (<1%)	10 (4%)
<i>Aumento de AST</i>	5 (2%)	12 (5%)
<i>Aumento de fosfatasa alcalina</i>	6 (2%)	8 (4%)
<i>Aumento de GGT</i>	1 (<1%)	4 (2%)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
<i>Disminución del apetito y anorexia</i>	112 (34%)	99 (43%)
<i>Deshidratación</i>	24 (7%)	42 (18%)
<i>Hiper glucemia</i>	5 (2%)	16 (7%)
<i>Hipoglucemia</i>	7 (2%)	4 (2%)
<i>Hiponatremia</i>	8 (2%)	18 (8%)
<i>Síndrome de Lisis Tumoral</i>	2 (<1%) en estudio M34101-040*	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
<i>Dolor en los miembros</i>	50 (15%)	59 (26%)
<i>Mialgia</i>	39 (12%)	32 (14%)
<i>Artralgia</i>	45 (14%)	60 (26%)
Neoplasmas, benignos, malignos, y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)		
<i>Síndrome de Lisis Tumoral</i>	2 (<1%) en estudio M34101-040*	-
Trastornos del sistema nervioso		
<i>Neuropatía periférica[§]</i>	120 (36%)	84 (37%)
<i>Parestesia y disestesia</i>	91 (27%)	53 (23%)
<i>Mareos, excluyendo vértigo</i>	45 (14%)	48 (21%)
<i>Dolor de cabeza</i>	85 (26%)	63 (28%)
<i>Disgeusia</i>	17 (5%)	29 (13%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Sistema Corporal:	Estudio N°	
	039 (N=331)	024/025 (N=228†)
<i>Polineuropatía</i>	9 (3%)	1 (<1%)
<i>Sincope</i>	8 (2%)	17 (7%)
<i>Convulsiones</i>	4 (1%)	-
<i>Pérdida de la conciencia</i>	2 (<1%)	-
<i>Ageusia</i>	2 (<1%)	-
Trastornos psiquiátricos		
<i>Ansiedad</i>	31 (9%)	32 (14%)
Trastornos renales y urinarios		
<i>Deterioro e insuficiencia renal</i>	21 (6%)	21 (9%)
<i>Dificultad en la micción</i>	2 (1%)	3 (1%)
<i>Hematuria</i>	5 (2%)	4 (2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Epistaxis</i>	21 (6%)	23 (10%)
<i>Tos</i>	70 (21%)	39 (17%)
<i>Disnea</i>	65 (20%)	50 (22%)
<i>Disnea por ejercicio</i>	21 (6%)	18 (8%)
<i>Efusión pleural</i>	4 (1%)	9 (4%)
<i>Rinorrea</i>	4 (1%)	14 (6%)
<i>Hemoptisis</i>	3 (<1%)	2 (<1%)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		
<i>Rash, que puede ser prurítico, eritematoso, y puede incluir evidencia de vasculitis leucocitoclástica</i>	61 (18%)	47 (21%)
<i>Urticaria</i>	7 (2%)	5 (2%)
Trastornos vasculares		
<i>Hipotensión</i>	20 (6%)	27 (12%)
<i>Hipotensión Ortostática/postural</i>	14 (4%)	8 (4%)
<i>Petequia</i>	6 (2%)	7 (3%)
<i>Hemorragia cerebral*</i>	1 (<1%)	-

† Los 228 pacientes recibieron VELCADE a una dosis de 1,3 mg/m²

* Incluye resultado fatal

‡ Un estudio de VELCADE con la dosis recomendada de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple que experimentaron enfermedad progresiva después de recibir al menos cuatro terapias previas o después de haber recibido altas dosis de dexametasona en el Protocolo M34101-039

§ Incluyendo todos los términos preferidos bajo el MedDRA IILT "neuropatía periférica-NEC"

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Resumen de los estudios clínicos con VELCADE IV frente a SC en pacientes con mieloma múltiple recurrente

Se evaluó la eficacia y seguridad de VELCADE SC, a la dosis recomendada 1,3 mg/m², en un estudio de fase 3. Se trata de un estudio aleatorizado y comparativo de VELCADE IV frente a SC realizado en 222 pacientes con mieloma múltiple recurrente.

Tabla 7. Incidencia de las reacciones adversas al medicamento VELCADE registradas en > 10% de los pacientes del estudio de fase 3 comparativo de VELCADE IV frente a SC en el mieloma múltiple recurrente

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Total	IV (N = 74)		SC (N = 147)		
		Grado de toxicidad, n (%)		Grado de toxicidad, n (%)		
Término preferido	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Leucopenia	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Neutropenia	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Trombocitopenia	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Dolor abdominal superior	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Estrujimiento	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0
Diarrea	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
Náuseas	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Vómitos	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Fatiga	15 (20)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Pirexia	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Herpes Zóster	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	7 (9)	0	0	14 (10)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor en las extremidades	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza	8 (11)	0	0	2 (3)	0	0
Neuralgia	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Neuropatía periférica sensorial	36 (49)	10 (14)	1 (1)	51 (35)	7 (5)	0

Trastornos psiquiátricos

Insomnio	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
----------	--------	---	---	---------	---	---

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea	2 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0
--------	--------	-------	---	--------	-------	---

Nota: Los porcentajes de la columna "Total" se calcularon para cada grupo con el número de sujetos del grupo como denominador.

Los porcentajes de los subgrupos de grado de toxicidad se calcularon con el número de sujetos de cada grupo como denominador.

Aunque, en general, los datos de seguridad fueron similares para ambos grupos de tratamiento IV y SC, la siguiente tabla señala las diferencias de más del 10% en la incidencia global de reacciones adversas al medicamento entre los dos grupos.

Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas al medicamento con una diferencia > 10% en la incidencia global entre los grupos de tratamiento en el estudio de fase 3 comparativo de VELCADE IV frente a SC en el mieloma múltiple recurrente, por grado de toxicidad e interrupción

Clasificación MedDRA de órganos y sistemas Término MedDRA de alto nivel	IV (N = 74) Categoría, n (%)			SC (N = 147) Categoría, n (%)		
	EAST	G ≥ 3	Int.	EAST	G ≥ 3	Int.
Todos los sujetos con EAST	73 (99)	52 (70)	20 (27)	140 (95)	84 (57)	33 (22)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea (excluida la infecciosa)	27 (36)	4 (5)	1 (1)	35 (24)	3 (2)	1 (1)
Dolor gastrointestinal y abdominal (excluida la boca y la garganta)	14 (19)	0	0	9 (6)	1 (1)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Estados de astenia	29 (39)	7 (9)	1 (1)	40 (27)	6 (4)	2 (1)
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores	19 (26)	2 (3)	0	20 (14)	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica	39 (53)	12 (16)	10 (14)	56 (38)	9 (6)	9 (6)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

* Representa el término de alto nivel

EAST = evento adverso surgido durante el tratamiento

G ≥ 3 = Toxicidad de grado igual o mayor a 3

Int. = interrupción de cualquiera de los medicamentos estudiados

En comparación con los pacientes que recibieron VELCADE intravenoso, los que lo recibieron por vía subcutánea tuvieron una incidencia global un 13% menor de reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento, de grado 3 de toxicidad o mayor (57% vs 70% respectivamente) y una incidencia un 5% menor de interrupción de VELCADE (22% vs 27%). La incidencia global de diarrea (24% en el grupo SC vs 36% en el grupo IV), dolor gastrointestinal y abdominal (6% en el grupo SC vs 19% en el grupo IV), estados de astenia (27% en el grupo SC vs 39% en el grupo IV), infecciones de las vías respiratorias altas (14% en el grupo SC vs 26% en el grupo IV) y neuropatía periférica NEC (38% en el grupo SC vs 53% en el grupo IV) fue del 12% al 15% menor en el grupo tratado por vía subcutánea que en tratado por vía intravenosa. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 de toxicidad o más fue un 10% menor (6% en el grupo SC vs 16% en el grupo IV) y la tasa de interrupción debida a neuropatía periférica fue un 8% menor en el grupo tratado por vía subcutánea (5%) que en el tratado por vía intravenosa (12%).

Un 6% de los pacientes presentaron reacciones adversas locales con la administración SC, principalmente enrojecimiento de la piel. Solo 2 sujetos (1%) presentaron reacciones graves. Estas reacciones locales graves consistieron en un caso de prurito y un caso de enrojecimiento cutáneo. Rara vez determinaron modificaciones de la dosis y todas se resolvieron en una mediana de 6 días.

Resumen de los Ensayos Clínicos en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente:

La siguiente tabla describe 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 prospectivo fase 3.

Tabla 79: Eventos Adversos relacionados a la droga emergentes del tratamiento informados en ≥ 10% de pacientes tratados con VELCADE en combinación con melfalán y prednisona

Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	Vc-MP (n=340)			MP (n=337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%) 3	≥4	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%) 3	≥4
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático						
Trombocitopenia	178-164 (5248)	68-60 (2018)	59-57 (17)	159-140 (4742)	55-48 (4614)	47-39 (4412)
Neutropenia	165-160 (4947)	49-101 (30)	35-33 (10)	155-143 (4642)	79-77 (23)	49-42 (4512)
Anemia	147-109	57-41 (4612)	9-1 (31)	187-156	66-61 (2018)	26-18 (85)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	Ve-MP (n: 340)			MP (n: 337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
	(4332)			(5546)		
Leucopenia	143-108 (3332)	67-64 (2019)	10-8 (22)	100-93 (3428)	55-53 (16)	13-11 (43)
Linfopenia	82-78 (2423)	49-46 (14)	18-17 (5)	58-51 (1715)	30-26 (98)	7 (2)
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	164-134 (4839)	14-10 (43)	0	94-70 (2821)	1 (<1)	0
Diarrea	157-119 (4625)	23-19 (76)	2 (1)	58-20 (476)	1 (<1) (1)	0
Vómitos	112-87 (3226)	14-11 (4)	0	55-41 (1612)	2 (1)	0
Constipación	125-77 (3723)	2 (1)	0	54-14 (464)	0	0
Dolor abdominal	40 (14)	7 (2)	0	32 (7)	1 (<1)	0
Dolor abdominal superior	40-34 (1210)	1 (<1)	0	29-20 (96)	0	0
Dismpepsia	30 (11)	0	0	23 (7)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Neuropatía Periférica	159-156 (4746)	44-42 (1312)	2 (1)	18-4 (51)	0	0
Neuralgia	121-117 (3634)	28-27 (8)	2 (1)	1 (<1) (5 (1)	1 (<1) (2)	0
Vértigo	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Cefalea	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45-42 (1212)	6 (2)	0	45-1 (41)	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Piroxiu	99-53 (2916)	8-4 (21)	2 (1) (2)	64-19 (496)	1 (<1) (6 (2)	1 (<1) (2 (1)
Fatiga	98-85 (3925)	22-19 (76)	2 (1)	86-48 (2614)	7-4 (21)	0
Astenia	73-54 (2416)	20-18 (65)	1 (<1) (2)	60-23 (187)	9-3 (31)	0
Edema periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	12 (4)	9 (3)
Herpes Zóster	45-39 (1111)	11 (3)	0	44-9 (43)	6-4 (21)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	37 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	Vc-MP (n=340)			MP (n=337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
Dolor en extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						
Anorexia	77-64 (23/19)	9-6 (3/2)	1 (<1)	34-19 (10/6)	4 (1)	0
Hipokalemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Rash	66-38 (19/11)	2 (1)	0	74-7 (7/2)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
Trastornos Psiquiátricos						
Insomnio	69-35 (20/10)	1 (<1)	0	47-21 (13/6)	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	35 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	40 (12)	2 (1)	2 (1)

Reactivación del virus Herpes zóster

Los médicos deben considerar usar profilaxis antiviral en pacientes que están siendo tratados con Velcade. En el estudio fase 3 en pacientes con mieloma múltiple previamente no tratados, la incidencia general de la reactivación del herpes zóster fue más común en pacientes tratados con VcMP en comparación con MP (14% vs 4% respectivamente). La profilaxis antiviral fue administrada a 26% de los pacientes del grupo tratado con VcMP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes en el grupo tratado con VcMP fue 17% para los pacientes no administrados con profilaxis antiviral comparada con 3% para los pacientes administrados con profilaxis antiviral.

Pacientes con linfoma de células del manto

Se evaluaron los datos de seguridad para pacientes con linfoma de células del manto en un estudio fase 2 que incluyó 155 pacientes tratados con VELCADE en la dosis recomendada de 1,3 mg/m². El perfil de seguridad de VELCADE en estos pacientes fue similar al observado en pacientes con mieloma múltiple. Las diferencias notables entre las dos poblaciones de pacientes fueron que la trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos y pirexia fueron informados con más frecuencia en pacientes con mieloma múltiple que en aquellos con linfoma de células del manto; mientras que la neuropatía periférica, rash y prurito fueron más altos entre pacientes con linfoma de células del manto en comparación con pacientes con mieloma múltiple.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Experiencia Post-Marketing

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

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

Tabla 810: Reportes Post-marketing de Reacciones Adversas

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo	
<i>Coagulación intravascular diseminada</i>	Raro
Trastornos Cardíacos	
<i>Bloqueo auricular completo, taponamiento cardíaco</i>	Raro
Trastornos auditivos y laberínticos	
<i>Sordera bilateral</i>	Raro
Trastornos Oculares	
<i>Herpes oftálmico, neuropatía óptica, ceguera</i>	Raro
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Colitis isquémica, pancreatitis aguda</i>	Raro
Infecciones e Infestaciones	
<i>Meningoencefalitis de herpes, shock séptico</i>	Raro
<i>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</i>	Muy raro
Trastornos del Sistema Inmune	
<i>Angioedema</i>	Raro
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Encefalopatía, neuropatía autonómica, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior</i>	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

<i>Enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa</i>	Raro
<i>Hipertensión pulmonar</i>	Raro
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
<i>Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.</i>	Muy raro
<i>Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)</i>	Raro

4.9 Sobredosis

Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos y perros demostraron que las dosis IV que son de dos a tres veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m² se asocian con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte. La disminución en la contractilidad cardíaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes presores o inotrópicos positivos. En estudios con perros, se observó un ligero incremento en el intervalo QT corregido con la dosis letal.

La sobredosis de más de dos veces la dosis recomendada se ha asociado con el inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con resultados fatales.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de VELCADE. Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial (tal como fluidos, agentes presores y/o inotrópicos) y temperatura corporal (ver **Advertencias y Precauciones especiales para su Uso y Posología y Método de Administración**)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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 prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. El bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vivo* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Los datos provenientes de modelos in vitro, ex-vivo y de animales con bortezomib sugieren que éste incrementa la diferenciación y actividad del osteoblasto e inhibe la función del osteoclasto. Estos efectos se observaron en pacientes con mieloma múltiple afectados por una enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

Ensayos clínicos

Estudio Clínico Fase 2 en Mieloma Múltiple Recidivante

La seguridad y eficacia de VELCADE fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, de grupo único, abierto, de 202 pacientes que habían recibido al menos 2 terapias previas y habían demostrado progresión de la enfermedad con su terapia más reciente. El número promedio de terapias previas fue de 6. Las características basales del paciente y enfermedad se resumen en la **Tabla 911**

Se administró un bolo IV de 1,3 mg/m²/dosis de VELCADE dos veces por semana durante 2 semanas, seguido de un período de descanso de 10 días (ciclo de tratamiento de 21 días) durante un máximo de 8 ciclos de tratamiento. El estudio empleó modificaciones de la dosis por toxicidad (ver **Posología y Método de Administración**). A los pacientes que experimentaron una respuesta a VELCADE se les permitió continuar con el tratamiento de VELCADE en un estudio de extensión

Tabla 911: Resumen de las Características de la Población de Pacientes con Mieloma Múltiple y de la Enfermedad*

Características del paciente	N = 202
Promedio de edad en años (rango)	59 (34, 84)
Sexo: Hombres/ Mujeres	60% / 40%
Raza: Caucásica / negra / otra	81% / 10% / 8%
Puntuación del estado de rendimiento Karnofsky < 70	20%
Hemoglobina < 100 g/L	44%
Recuento de plaquetas < 75 x 10 ⁹ /L.	21%
Características de la enfermedad	
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena liviana	60% / 24% / 14%
Promedio de microglobulina β ₂ (mg/L)	3,5
Clearance de creatinina promedio (ml/min)	73,9
Citogenética Anormal	35%
Supresión de Cromosoma 13	15%
Promedio de Duración del Mieloma Múltiple desde el Diagnóstico en Años	4,0
Terapia previa	
Cualquier esteroide previo, por ejemplo, dexametasona, VAD	99%
Cualquier agente alquilante previo, por ejemplo, MP, VBMCP	92%

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Cualquier antraciclina previa, por ejemplo, VAD, mitoxantrona	81%
Cualquier terapia de talidomida previa	83%
Recibió al menos 2 de las anteriores	98%
Recibió al menos 3 de las anteriores	92%
Recibió las 4 anteriores	66%
Algún trasplante de hemocitoblastos previo/ otra terapia de dosis alta	64%
Terapias experimentales previas u otros tipos de terapias	44%

* Basado en el número de pacientes con datos de admisión disponibles

Las respuestas a VELCADE solo se muestran en la **Tabla 4012**. Los índices de Respuesta a VELCADE solo se determinaron por un comité de revisión independiente (IRC) en base a los criterios publicados por Bladé y otros.¹ La respuesta completa requirió <5% de células plasmáticas en la médula ósea, 100% de reducción en la proteína M, y un test de inmunofijación negativo (IF⁻). También se muestran los índices de Respuesta usando los criterios del Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG). La respuesta de SWOG requirió una reducción de $\geq 75\%$ en la proteína del mieloma en suero y/o $\geq 90\%$ de proteína en orina². Un total de 188 pacientes fueron evaluados por respuesta; 9 pacientes con enfermedad no medible no pudieron ser evaluados por respuesta por el IRC. Cinco pacientes fueron excluidos de los análisis de eficacia porque habían tenido una terapia previa mínima.

Noventa y ocho por ciento de los pacientes de estudio recibieron una dosis inicial de 1,3 mg/m². Veintiocho por ciento de estos pacientes recibieron una dosis de 1,3 mg/m² a lo largo de todo el estudio, mientras que el 33% de los pacientes que iniciaron con una dosis de 1,3 mg/m² debieron reducir su dosis durante el estudio. Sesenta y tres por ciento de los pacientes tuvieron al menos una dosis mantenida durante el estudio. En general, los pacientes que habían confirmado CR recibieron 2 ciclos adicionales de tratamiento con VELCADE más allá de la confirmación. Se recomendó que los pacientes que respondían recibieran hasta 8 ciclos de terapia con VELCADE. El número medio de ciclos administrados fue 6.

El tiempo promedio para la respuesta fue de 38 días (rango de 30 a 127 días).

La sobrevida promedio de todos los pacientes reclutados fue de 16 meses (rango < 1 a 18+ meses).

Tabla 4012: Resumen de los Resultados de la Enfermedad

Análisis de Respuesta (monoterapia de VELCADE) N =	N (%)	(IC del 95%)
188		
Índice de Respuesta General (Blade) (CR + PR)	52 (27,7%)	(21, 35)
Respuesta Completa (CR) ¹	5 (2,7%)	(1, 6)
Respuesta Parcial (PR) ²	47 (25%)	(19, 32)
Remisión Clínica (SWOG) ³	33 (17,6%)	(12, 24)
Duración Promedio Calculada de Respuesta de Kaplan-Meier (IC del 95%)	365 días	(224, NE)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

¹ *Respuesta Completa* requirió <5% de células plasmáticas en la médula ósea, 100% de reducción en la proteína M, y un test de inmunofijación negativo (IF-)

² *Respuesta Parcial* 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 por lo menos 6 semanas, junto con la enfermedad ósea estable y calcio.

³ *La Remisión Clínica (SWOG)* requirió ≥ 75% 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.

En este estudio, el índice de respuesta a VELCADE fue independiente del número y tipos de terapias previas. Hubo una disminución de la probabilidad de respuesta en los pacientes con > 50% de células plasmáticas o citogenética anormal en la médula ósea. Las Respuestas se observaron en los pacientes con anomalías en el cromosoma 13.

Se realizó un pequeño estudio de respuesta a la dosis en 54 pacientes con mieloma múltiple que recibieron una dosis de 1,0 mg/m² o una dosis de 1,3 mg/m² dos veces por semana durante dos de tres semanas. Se observó una única respuesta completa en cada dosis, y hubo tasas de respuesta generales (CR + PR) de 30% (8/27) con 1,0 mg/m² y 38% (10/26) con 1,3 mg/m².

Los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima a la terapia con VELCADE solamente (enfermedad progresiva o estable después de 2 o 4 ciclos, respectivamente) pudieron recibir altas dosis de dexametasona junto con VELCADE (es decir, 40 mg de dexametasona con cada dosis de VELCADE administradas por vía oral como 20 mg en el día de, y 20 mg en el día después de la administración de VELCADE, (es decir, Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12), así 160 mg durante 3 semanas). A un total de 74 pacientes se les administró dexametasona en combinación con VELCADE y fueron evaluados para respuesta. Dieciocho por ciento (13/74) de los pacientes alcanzaron o tuvieron una mejor respuesta (CR 11% o PR 7%) con el tratamiento combinado.

Estudio Clínico Randomizado, Abierto, en Mieloma Múltiple Recidivante

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/μL. Un total de 627 pacientes fueron evaluables por respuesta.

Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de terapias previas que el paciente había recibido previamente (1 línea previa versus más de una 1 línea de terapia), tiempo de progresión con relación al tratamiento previo (progresión durante o dentro de los 6 meses de la discontinuación de su terapia más reciente versus recidivante >6 meses luego de la recepción

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

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 413**.

Tabla 413: Resumen de las Características Basales del Paciente y Enfermedad en el Estudio de Mieloma Múltiple Fase 3

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 rendimiento Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 100 g/L	32%	28%
Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$	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%
Todos los pacientes	(N=333)	(N=336)
Cualquier esteroide previo, por ejemplo, dexametasona, VAD	98%	99%
Cualquier antraciclina previa, por ejemplo, VAD, mitoxantrona	77%	76%
Cualquier agente alquilante previo, por ejemplo, MP, VBMCP	91%	92%
Cualquier terapia de talidomida previa	48%	50%
Alcaloides de la vinca	74%	72%
Algún 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. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, $1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ 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 del ciclo de tratamiento de 5 semanas, $1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ de VELCADE se administró solo como un bolo IV durante una vez por semana

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

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 Método de 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 PO una vez al día los Días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 seguido de un periodo de descanso de 15 días (Días 21-35). Dentro de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, se administró dexametasona 40 mg/día PO una vez al día los Días 1 a 4, seguido de un periodo 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 este momento de la terminación del estudio, se realizó un análisis estadístico final. Debido a esta terminación temprana del estudio, la duración promedio del seguimiento de los pacientes que sobrevivieron (n = 534) se limitó a 8,3 meses.

En el grupo de 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 de 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 fase 3 se presentan en la **Tabla 12/Tabla 14**. La respuesta y la progresión se evaluaron usando los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT).¹ La Respuesta completa (CR) 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 (PR) requiere \geq 50% de reducción de la proteína del mieloma en suero y \geq 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 (nCR) se definió según cumpliera todos los criterios para la respuesta completa incluyendo el 100% de reducción en la proteína M por electroforesis de proteína, sin embargo la proteína M aún era detectable por inmunofijación (IF⁺).

Tabla 12/14: Resumen de los Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple Fase 3

Parámetro de eficacia	Todos los pacientes	1 línea previa de terapia	> 1 línea previa de terapia
-----------------------	---------------------	---------------------------	-----------------------------

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

	VELCADE n = 333	Dex n = 336	VELCADE n = 132	Dex n = 119	VELCADE n = 200	Dex n = 217
Tiempo hasta la progresión						
Eventos n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Promedio ^a (IC del 95%)	6,2 meses (4,9, 6,9)	3,5 meses (2,9, 4,2)	7,0 meses (6,2, 8,8)	5,6 meses (3,4, 6,3)	4,9 meses (4,2, 6,3)	2,9 meses (2,8, 3,5)
Proporción de peligro ^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 general						
Eventos (muertes) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Proporción de peligro ^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
CR ^f n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR ^f n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR ^g n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR + PR ^f n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
Valor p ^h	<0,0001		0,0035		<0,0001	
Duración de respuesta promedio						
CR ^f	9,9 meses	NE ⁱ	9,9 meses	NE	6,3 meses	NA ^j
nCR ^f	11,5 meses	9,2 meses	NE	NE	11,5 meses	9,2 meses
CR + PR ^f	8,0 meses	5,6 meses	8,1 meses	6,2 meses	7,8 meses	4,1 meses

^a Cálculo de Kaplan-Meier

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

^c El valor p de la prueba log-rank 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 mensurable en la admisión y que recibieron por lo menos 1 dosis de la droga del estudio.

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

^g En 2 pacientes, el IF fue desconocido.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

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

ⁱ No Calculable.

^l No Aplicable, sin pacientes en la categoría.

Estudio clínico aleatorizado y abierto de mieloma múltiple recurrente donde se compara VELCADE IV frente a SC

Se realizó un estudio de no inferioridad de fase 3, abierto y aleatorizado, donde se comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea (SC) de VELCADE frente a la administración intravenosa (IV).

Este estudio incluyó a 222 pacientes con mieloma múltiple recurrente, aleatorizados con un cociente de 2:1 para recibir 1,3 mg/m² de VELCADE por vía SC o IV durante 8 ciclos. Los pacientes que no lograron una respuesta óptima (menor a respuesta completa (RC)) a la terapia con VELCADE solo, después de 4 ciclos, podían recibir 20 mg diarios de dexametasona el mismo día en que recibían VELCADE y después del mismo. Los pacientes con neuropatía periférica de grado ≥ 2 o con recuento plaquetario $< 50000/\mu\text{l}$ en la situación basal fueron excluidos. Se pudo evaluar la respuesta de un total de 218 pacientes.

Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de tratamiento previas recibidas (1 línea previa de tratamiento frente a más de 1 línea) y el estadio del paciente según el sistema internacional de estadiaje (ISS) (incorporando los niveles de beta-2-microglobulina y de albúmina; estadios I, II o III)

La **tabla 15** resume las características basales de los pacientes y de la enfermedad.

Tabla 15. Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 3 de VELCADE IV frente a SC

<u>Características de los pacientes</u>	<u>IV</u> <u>N = 74</u>	<u>SC</u> <u>N = 148</u>
Mediana de edad en años (rango)	64.5 (38,86)	64.5 (42,88)
Sexo: masculino/femenino	64%/ 36%	50%/ 50%
Raza: Caucásico/asiático	96%/ 4%	97%/ 3%
Escala de Karnofsky 70	16%	22%
<u>Características de la enfermedad</u>		
Isotipo: IgG/IgA/cadena ligera	72%/ 19%/ 8%	65%/ 26%/ 8%
I (%)	27/41/32	27/41/32
roglobulina (mg/l)	4,25	4,20
Mediana de albúmina (g/l)	3,60	3,55
Creatinina ≤ 30 ml/min [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Mediana de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (años)	<u>2,93</u>	2,68
Número de líneas terapéuticas de tratamiento previas		
1 línea previa	65%	62%
> 1 línea previa	35%	38%

Este estudio cumple con el objetivo principal de no inferioridad con respecto a la tasa de respuesta (RC + RP) tras 4 ciclos de VELCADE como agente único tanto por vía SC como IV, 42% para ambos grupos. Además, los criterios de valoración de eficacia relacionados con la respuesta secundaria y el tiempo hasta los eventos muestran resultados consistentes para la administración SC y la IV (tabla 16).

Tabla 16. Resumen del análisis de eficacia para la administración SC de VELCADE en comparación con la administración IV

	VELCADE IV		VELCADE SC
<u>Población en la que se evalúa la respuesta (n)</u>	<u>N = 73</u>		<u>N = 145</u>
<u>Tasa de respuesta en 4 ciclos</u>			
TRG (RC+RP)	<u>31 (42)</u>		<u>61 (42)</u>
valor de p (a)		<u>0,00201</u>	
RC n (%)	<u>6 (8)</u>		<u>9 (6)</u>
RP n (%)	<u>25 (34)</u>		<u>52 (36)</u>
RcC n (%)	<u>4 (5)</u>		<u>9 (6)</u>
<u>Tasa de respuesta en 8 ciclos</u>			
TRG (RC+RP)	<u>38 (52)</u>		<u>76 (52)</u>
valor de p (a)		<u>0,0001</u>	
RC n (%)	<u>9 (12)</u>		<u>15 (10)</u>
RP n (%)	<u>29 (40)</u>		<u>61 (42)</u>
RcC n (%)	<u>7 (10)</u>		<u>14 (10)</u>
<u>Población por intención de tratar (c)</u>	<u>N = 74</u>		<u>N = 148</u>
<u>Mediana del tiempo hasta la progresión en meses</u>	<u>9,4</u>		<u>10,4</u>
(IC 95%)	<u>(7,6; 10,6)</u>		<u>(8,5; 11,7)</u>

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

<u>Cociente de riesgos (IC 95%) (d)</u>	<u>0,839 (0,564;1,249)</u>	
<u>valor de p (d)</u>	<u>0,38657</u>	
<u>Supervivencia libre de progresión en meses</u>	<u>8,0</u>	<u>10,2</u>
<u>(IC 95%)</u>	<u>(6,7; 9,8)</u>	<u>(8,1; 10,8)</u>
<u>Cociente de riesgos (IC 95%) (d)</u>	<u>0,824 (0,574;1,183)</u>	
<u>valor de p (d)</u>	<u>0,295</u>	
<u>1 año de supervivencia global (%) (f)</u>	<u>76,7</u>	<u>72,6</u>
<u>(IC 95%)</u>	<u>(64,1; 85,4)</u>	<u>(63,1; 80,0)</u>

- (a) Todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis distinta de cero de la medicación del estudio y mostraron enfermedad medible al entrar al mismo.
- (b) Valor de p para la hipótesis de no inferioridad de que el grupo SC retiene al menos el 60% de la tasa de respuesta del grupo IV.
- (c) Se reclutaron 222 sujetos para el estudio; 221 sujetos fueron tratados con VELCADE
- (d) Cociente de riesgo estimado basado en un modelo de Cox ajustado para los factores de estratificación: estadio ISS y número de tratamientos anteriores.
- (e) Prueba de rangos logarítmicos ajustada para los factores de estratificación: estadio ISS y número de tratamientos anteriores.
- (f) La mediana de la duración del seguimiento fue de 11,8 meses.

La tabla 17 resume, en forma de tabulación cruzada, la mejor respuesta por algoritmo después de 4 ciclos en comparación con 8 ciclos, de los pacientes que recibieron dexametasona. Ochenta y dos sujetos del grupo de tratamiento SC y 39 sujetos del grupo de tratamiento IV recibieron dexametasona después del ciclo 4.

La dexametasona tuvo un efecto similar, al mejorar la respuesta en ambos grupos de tratamiento:

- 30% (SC) y 30% (IV) de los pacientes que no mostraron respuesta al finalizar el ciclo 4 alcanzaron la respuesta un poco más tarde.
- 13% (SC) y 13% (IV) de los pacientes que mostraron RP al finalizar el ciclo 4 alcanzaron la RC un poco más tarde.

Tabla 17. Tabulación cruzada del resumen de mejor respuesta tras 4 ciclos en comparación con 8 ciclos en pacientes que recibieron dexametasona

<u>Grupo de tratamiento</u>	<u>Total n (%)</u>	<u>Mejor respuesta tras 8 ciclos (N = 121)</u>		
		<u>RC</u>	<u>RP</u>	<u>No responde</u>
<u>Mejor respuesta en el ciclo 4 *</u>				
<u>IV</u>	<u>39 (32)</u>	<u>3 (8)</u>	<u>20 (51)</u>	<u>16 (41)</u>
<u>RC</u>	<u>1 (1)</u>	<u>1 (100)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

<u>RP</u>	<u>15 (12)</u>	<u>2 (13)</u>	<u>13 (87)</u>	<u>0</u>
<u>No responde</u>	<u>23 (19)</u>	<u>0</u>	<u>7 (30)</u>	<u>16 (70)</u>
<u>SC</u>	<u>82 (68)</u>	<u>8 (10)</u>	<u>41 (50)</u>	<u>33 (40)</u>
<u>RC</u>	<u>4 (3)</u>	<u>4 (100)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>RP</u>	<u>31 (26)</u>	<u>4 (13)</u>	<u>27 (87)</u>	<u>0</u>
<u>No responde</u>	<u>47 (39)</u>	<u>0</u>	<u>14 (30)</u>	<u>33 (70)</u>

* Respuesta evaluada mediante un algoritmo informático validado. Este algoritmo incorpora una evaluación consistente de todos los datos requeridos para considerar respuesta según los criterios del EBMT.

En relación con resultados comunicados anteriormente, la TRG tras 8 ciclos de tratamiento (52% en ambos grupos de tratamiento) y el tiempo hasta la progresión (mediana de 10,4 y de 9,4 meses para el tratamiento SC e IV, respectivamente), incluido el efecto de la adición de dexametasona a partir del ciclo 5, fueron mayores que los observados en un estudio de registro anterior con VELCADE IV como agente único (TRG del 38% y mediana del tiempo hasta la progresión de 6,2 meses para el grupo de VELCADE). El tiempo hasta la progresión y la TRG también fueron mayores que los del subgrupo de pacientes que recibieron solo 1 línea de tratamiento anterior (TRG del 43% y tiempo hasta la progresión de 7,0 meses) (tabla 14).

Estudio clínico randomizado, abierto en pacientes con Mieloma Múltiple no tratado previamente:

Un estudio clínico, prospectivo fase 3, internacional, randomizado (1:1), abierto de 682 pacientes fue realizado para determinar si VELCADE (1.3 mg/m²) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) produjo una mejora en el tiempo hacia la progresión (TTP) cuando se comparó con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente. Este estudio incluyó pacientes que no eran candidatos a trasplante de células madre. El tratamiento fue administrado durante un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y fue discontinuado precozmente durante la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La demografía basal y las características del paciente se resumen en la Tabla 1318

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

Tabla 4318: Resumen de las Características Basales del Paciente y la Enfermedad en el Estudio VISTA

Características del Paciente	VMP N=344	MP N=338
Edad promedio en años (rango)	71.0 (57, 90)	71.0 (48, 91)
Género: masculino/femenino	51% / 49%	49% / 51%
Raza: Caucásica/asiática/negra/otras	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Puntaje de escala del rendimiento de Karnofsky ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina < 100 g/L	37%	36%
Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$	$< 1\%$	1%
Características de la Enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena Ligera	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
β_2 -microglobulina promedio (mg/L)	4.2	4.3
Albúmina promedio (g/L)	33.0	33.0
Clearance de Creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

En el momento de un análisis provisorio pre-especificado, el parámetro primario, tiempo hacia la progresión, fue cumplido y a los pacientes del grupo MP se les ofreció un tratamiento con VcMP. El seguimiento promedio fue de 16.3 meses. Se realizó una actualización de la supervivencia con una mediana de la duración del seguimiento a los 36,7 meses. Se observó un aumento significativo de la supervivencia en el grupo tratado con VcMP (HR=0,65; p=0,00084) pese a que los tratamientos posteriores incluyeron regímenes a base de VELCADE. Aunque la mediana de supervivencia del grupo tratado con MP se ha estimado en 43,1 meses, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia del grupo tratado con VcMP. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4419.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Tabla 4419: Resumen de Análisis de Eficacia en el estudio VISTA

Parámetro de Eficacia	VMP n=344	MP n=338
Tiempo hasta la Progresión –		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Promedio ^a (IC del 95%)	20.7 m (17.6, 24.7)	15.0 m (14.1, 17.9)
Proporción de riesgo ^b (IC del 95%)	0.54 (0.42, 0.70)	
Valor p ^c	0.000002	
Sobrevida sin progresión		
Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)
Promedio ^a (IC del 95%)	18.3 m (16.6, 21.7)	14.0 m (11.1, 15.0)
Proporción de riesgo ^b (IC del 95%)	0.61 (0.49, 0.76)	
Valor p ^c	0.00001	
Sobrevida total		
Eventos (muertes) n (%)	176 (51.2) (13)	211 (62.4) (23)
Mediana ^a (95% CI)	56.4 meses (52.8, 60.9) No alcanzada (46.2, NR)	43.1 meses (35.3, 48.3) 43.4 meses (34.8, NR)
Proporción de riesgo ^b (IC del 95%)	0.695 (0.567, 0.852) 0.61 (0.42, 0.88)	
Valor p ^c	0.000430, 0.00782	
Porcentaje de Respuesta población ^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^g n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^g n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Reducción en la proteína M sérica población ^h n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tiempo hasta la primera Respuesta en CR + PR		
Promedio	1.4 m	4.2 m
Duración de la Respuesta Promedioⁱ		
CR ^f	24.0 m	12.8 m

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

CR + PR ^f	19.9 m	13.1 m
Tiempo hasta la próxima terapia	224 (65.1)73	260 (76.9)127
Eventos n (%)	(21)	(38)
Promedio ^g (IC del 95%)	27.0 meses (24.7; 31.1)NE ^h	19.2 meses (17.0; 21.0) 20.8 m (18.3; 28.5)
Proporción de riesgo ^b (IC del 95%)	0.557 (0.462; 0.671)0.52 (0.39; 0.70)	
Valor p ^c	(< 0.000001)0.000009	

Nota: Todos los resultados están basados en el análisis realizado con una mediana de la duración del seguimiento de 16,3 meses excepto para el análisis de la supervivencia global, que se realizó con una mediana de la duración del seguimiento de 36,7 meses

^a Cálculo de Kaplan-Meier.

^b el cálculo de Proporción de riesgo se basa e un modelo de riesgo Cox proporcional ajustado por factores de estratificación: beta2-microglobulina, albúmina, y región. Una proporción de riesgo menor a 1 indica una ventaja para VMP

^c valor p basado en el test de log-rank estratificado ajustado por factores de estratificación: bera2-microglobulina, albúmina, y región.

^d valor p para porcentaje de respuesta (CR + PR) del test chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por los factores de estratificación

^e La población de respuesta incluye a pacientes que tuvieron una enfermedad medible en la admisión

^f criterios EBM¹

^g Todos los pacientes randomizados con enfermedad secretoria

* Se realizó una actualización de la supervivencia con una duración mediana del seguimiento de 36,7 meses.
NE: No estimable

Estudio Clínico de Grupo Único Fase 2 en Linfoma de Células del Manto Recidivante después de la terapia previa

La seguridad y eficacia de VELCADE en el linfoma de células del manto recidivante o refractaria fue evaluada en un estudio multicéntrico, de grupo único, abierto, de 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido al menos 1 terapia previa. VELCADE se administró en la dosis recomendada de 1,3 mg/m². El número promedio de ciclos administrados en todos los pacientes fue de 4 (rango 1-17); y 8 en los pacientes que respondieron. Las tasas de respuesta a VELCADE se describen en la **Tabla 1520**

Tabla 1520: Resumen de los Resultados de la Enfermedad en un Estudio Fase 2 del Linfoma de Células del Manto

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

*Análisis de Respuestas (N = 141)	N (%)	IC del 95%
Índice de Respuesta General (IWRC) (CR + CRu + PR)	47 (33)	(26, 42)
Respuesta Completa (CR + CRu)	11 (8)	(4, 14)
CR	9 (6)	(3, 12)
Cru	2 (1)	(0, 5)
Respuesta Parcial (PR)	36 (26)	(19, 34)
Análisis de los Tiempos hasta el Evento	Promedio	IC del 95%
Duración Estimada de Respuesta de Kaplan-Meier		
CR + CRu + PR (N = 47)	9.2 meses	(4.9, 13.5)
CR + CRu (N = 11)	13.5 meses	(13.5, NE)
Tiempo estimado a la Progresión de Kaplan-Meier (N = 155)	6.2 meses	(4.0, 6.9)
**Intervalo estimado sin tratamiento de Kaplan-Meier, CR + CRu (N = 11)	13.8 meses	(13.4, NE)
Tiempo promedio al próximo tratamiento		
CR + CRu + PR (N = 47)	12.7 meses	(9.33, NE)
CR+CRu (N=11)	19.4 meses	(17.8, NE)

*En base a los Criterios del Taller Internacional (IWRC)
 NE = No estimable** análisis adicionales

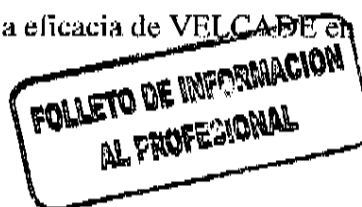
Con una duración promedio de seguimiento de más de 13 meses en pacientes sobrevivientes, la sobrevida promedio todavía no se había alcanzado y el cálculo Kaplan Meier de sobrevida de 1 año fue del 69%. El cálculo Kaplan Meier de sobrevida de 1 año fue del 94% en respondedores y 100% en aquellos que alcanzaron CR o CRu.

Pacientes con amiloidosis de cadena ligera (AL) tratada con anterioridad

Se realizó un estudio en fase 1/2 para determinar la seguridad y la eficacia de VELCADE en pacientes con amiloidosis de cadena ligera (AL) tratados con anterioridad. No se observó ningún problema de seguridad nuevo durante el estudio y, en particular, VELCADE no exacerbó el daño del órgano destinatario (corazón, riñón e hígado). En 49 pacientes evaluados tratados con una dosis semanal de 1,6 mg/m² o con dos dosis semanales de 1,3 mg/m², se observó una tasa de respuesta del 67,3% (incluida una tasa de RC del 28,6%) medida en función de la respuesta hemática (proteína M). En estas cohortes de la dosis, la tasa de supervivencia a un año combinada fue del 88,1%.

Uso Pediátrico

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



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Uso Geriátrico

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.

5.2 Propiedades FarmacocinéticasFarmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de $1,0 \text{ mg/m}^2$ y $1,3 \text{ mg/m}^2$, administrada a 11 pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de primera dosis de bortezomib fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de $1,0 \text{ mg/m}^2$ y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$. La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas. Bortezomib es eliminado más rápidamente después de la primera dosis en comparación con dosis posteriores. Los *clearances* corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de $1,0 \text{ mg/m}^2$ y $1,3 \text{ mg/m}^2$, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de $1,0$ y $1,3 \text{ mg/m}^2$, respectivamente.

En el subestudio farmacocinético/farmacodinámico de fase 3, tras una inyección en bolo IV o SC de una dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ administrada a pacientes con mieloma múltiple (n = 14 para la IV, n = 17 para la SC), la exposición total sistémica tras la administración repetida (AUC_{ultr}) fue equivalente para ambas vías de administración, SC e IV.

La $C_{\text{máx}}$ de la administración SC (20,4 ng/ml) fue menor que la de la administración IV (223 ng/ml). El cociente de la media geométrica del AUC_{ultr} fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 80,18% y 122,80%.

Distribución

El volumen de distribución medio del bortezomib varió de 1659 litros a 3294 litros (489 a 1884 L/m^2) luego de la administración de dosis únicas o repetidas de $1,0 \text{ mg/m}^2$ o $1,3 \text{ mg/m}^2$ a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib con las proteínas plasmáticas humanas se promedió en un 83% sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

Metabolismo

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que el bortezomib es metabolizado oxidativa y principalmente mediante las enzimas 3A4, 2C19 y 1A2 del citocromo P450. 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, género y raza

No se han evaluado los efectos de la edad, género, y raza en la farmacocinética de bortezomib.

Insuficiencia Hepática

El efecto del deterioro hepático (ver **Tabla 2** para definición de deterioro hepático) en la farmacocinética de bortezomib fue evaluada en 51 pacientes con cáncer con dosis de bortezomib que oscilaron de 0,5 a 1,3 mg/m². Cuando se lo comparó con pacientes con función hepática normal, el deterioro hepático leve no alteró el AUC de bortezomib normalizado por la dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizados por la dosis aumentaron aproximadamente un 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y dichos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados (see ver Tabla 2).

Insuficiencia Renal

Se realizó un estudio farmacocinético en pacientes con varios grados de deterioro renal que fueron clasificados de acuerdo con sus valores de clearance de creatinina (CrCL) dentro de 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 Severa (CrCL < 20 mL/min/1.73 m², n=3). También se incluyó un grupo de pacientes en diálisis que fueron administrados después de la diálisis en el estudio (n=8). A los pacientes se les administraron dosis de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces por semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{max} dosis normalizado)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: MT393857/12

REG. ISP N° F-

14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3,5 mg

fue comparable entre todos los grupos (ver Posología y Método de Administración).

5.3 Datos de Seguridad Preclínicos

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 = 0,3 mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada) y se produjeron cambios degenerativos en los testículos con 1.2 mg/m². VELCADE podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Manitol (E241)

6.2 Incompatibilidades

Este producto no se debe mezclar con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en las Instrucciones para Uso y Manipulación y Descarte.

6.3 Vida Útil

Observar la fecha de vencimiento en el envase externo.

Los viales no abiertos de VELCADE son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se almacenan en el envase original protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

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, hasta 8

14787/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

horas. El período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las ocho horas cuando se expone a luz artificial.

Los viales no abiertos se deben almacenar a temperatura ambiente controlada 25°C, excursiones permitidas de 15 a 30°C. (Ver temperatura ambiente controlada USP). Guardar en el envase original para proteger de la luz.

Mantener alejado de los niños

6.5 Naturaleza y Contenidos del Envase

Vial de vidrio tipo I, de diez (10) mL con un tapón gris de bromobutilo y cierre de aluminio. El vial está contenido en un blister transparente que consiste de una bandeja con una tapa. Un vial contiene 38.5 mg de polvo para solución inyectable.

VELCADE se presenta en estuches conteniendo 1 vial de uso único.

6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación y Descarte

Precauciones de administración

VELCADE es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas asépticas apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y otras vestimentas protectoras a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos se informó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes, pero la extravasación de VELCADE no se asoció con daños del tejido.

Quando se administre por vía subcutánea, se deben alternar los sitios de inyección (muslo o abdomen). Cada nueva inyección se debe aplicar a una distancia de al menos una pulgada (dos centímetros y medio) de un sitio anterior y nunca en zonas que presenten sensibilidad, moretones, eritemas o induraciones.

Han habido casos mortales de administración intratecal accidental de VELCADE. VELCADE es sólo para uso intravenoso y subcutáneo. NO ADMINISTRAR VELCADE POR VÍA INTRATECAL.

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa y subcutánea

El contenido de cada vial se debe reconstituir sólo con solución salina normal (0.9%) siguiendo las siguientes instrucciones basadas en la vía de administración.

Antes del uso, los contenidos de cada vial se deben reconstituir con 3,5 mL de solución salina normal (0.9%).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF: MT393857/12

REG. ISP N° F-

14787/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VELCADE POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg**

	<u>IV</u>	<u>SC</u>
<u>Bortezomib (mg/vial)</u>	<u>3,5 mg bortezomib</u>	<u>3,5 mg bortezomib</u>
<u>Volumen de diluyente (0.9% cloruro sódico) agregado a un vial para reconstitución.</u>	<u>3,5 ml</u>	<u>1,4 ml</u>
<u>Concentración final tras la reconstitución (mg/ml)</u>	<u>1,0 mg/ml</u>	<u>2,5 mg/ml</u>

El producto reconstituido debe ser una solución límpida e incolora.

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

Procedimiento para el descarte apropiado

El producto no utilizado o material de desecho se debe descartar de acuerdo con los requerimientos locales.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

18 de Marzo de 2010 — 24 de Julio de 2012

Fabricado por Ben Venue Laboratories, USA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**