

FOLLETO DE INFORMACION AL 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).

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

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 (parestias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones | Ninguna acción |
| Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria) | Reducir VELCADE a 1,0 mg/m ² |
| Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria) | Suspender la terapia con VELCADE hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de VELCADE de 0,7 mg/m ² , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana. |
| Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis) | Discontinuar VELCADE |

Criterios de Toxicidad Comunes NCI¹

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**)

Administración

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 flujo con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Terapia Combinada

Dosis Recomendada

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

Tabla 2: 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 | período de descanso | Día 22 | Día 25 | Día 29 | Día 32 | período de descanso |
| m(9 mg/m ²) p(60 mg/m ²) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | -- | -- | período de descanso | -- | -- | -- | -- | período de descanso |

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

Vc = VELCADE; m = melfalán, p=prednisona

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 ANC debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/L$
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

Tabla 3-Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

| Toxicidad | Modificación de la dosis o demora |
|--|--|
| <i>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo | Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o ANC $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de VELCADE (distinto al Día 1) | La dosis de VELCADE se debe suspender |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si se suspenden varias dosis de VELCADE en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal) 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 $0,7 \text{ mg/m}^2$) |
| <i>Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3</i> | 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.

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

Neuropatía periférica

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

pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de VELCADE (**ver 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.

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 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/m² por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y VELCADE para el tratamiento a la leucemia mielógena 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 4**. En el estudio fase 3 de mieloma múltiple de un solo agente, la incidencia de eventos significativos de hemorragias (≥ 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/μL 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.

Tabla 4: 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/μL | Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas 10.000-25.000/ μL |
|---|--|---|--|
| ≥75.000/μL | 309 | 8 (3%) | 36 (12%) |
| ≥50.000/μL-<75.000/μL | 14 | 2 (14%) | 11 (79%) |
| ≥ 10.000/μL-<50.000/μL | 7 | 1 (14%) | 5 (71%) |

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

** 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 y el clearance de bortezomib se puede reducir en pacientes con deterioro hepático. En estos pacientes se deberán controlar las toxicidades cuidadosamente y se deberán tomar las precauciones adecuadas.

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 CYP3A, 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 melfalán-prednisona sobre VELCADE mostró un aumento del 17% en el AUC medio de bortezomib en base a datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se informaron 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, nitrofurantoina 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 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 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 5: 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%) |
| <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%) |

| Sistema Corporal: | Estudio N° | |
|---|--------------------------------|---------------------|
| | 039 (N=331) | 024/025 (N=228†) |
| <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%) | - |
| <i>Petequia de la mucosa oral</i> | 3 (<1%) | - |
| <i>Íleo 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%) |

| Sistema Corporal: | Estudio N° | |
|--|-----------------------------------|---------------------|
| | 039 (N=331) | 024/025 (N=228†) |
| <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%) |
| <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>Hiperglucemia</i> | 5 (2%) | 16 (7%) |
| <i>Hipoglucemia</i> | 7 (2%) | 4 (2%) |
| <i>Hiponatremia</i> | 8 (2%) | 18 (8%) |
| 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%) |
| <i>Polineuropatía</i> | 9 (3%) | 1 (<1%) |
| <i>Síncope</i> | 8 (2%) | 17 (7%) |
| <i>Convulsiones</i> | 4 (1%) | - |
| <i>Pérdida de la conciencia</i> | 2 (<1%) | - |

| Sistema Corporal: | Estudio N° | |
|--|----------------|---------------------|
| | 039 (N=331) | 024/025 (N=228†) |
| <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 HLT “neuropatía periférica NEC”

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 6: Eventos Adversos relacionados a la droga emergentes del tratamiento informados en $\geq 10\%$ 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 (%) | | Total n (%) | Grado de Toxicidad, n (%) | |
| | | 3 | ≥ 4 | | 3 | ≥ 4 |
| Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático | | | | | | |
| Trombocitopenia | 178 (52) | 68 (20) | 59 (17) | 159 (47) | 55 (16) | 47 (14) |
| Neutropenia | 165 (49) | 102 (30) | 35 (10) | 155 (46) | 79 (23) | 49 (15) |
| Anemia | 147 (43) | 53 (16) | 9 (3) | 187 (55) | 66 (20) | 26 (8) |
| Leucopenia | 113 (33) | 67 (20) | 10 (3) | 100 (30) | 55 (16) | 13 (4) |
| Linfopenia | 83 (24) | 49 (14) | 18 (5) | 58 (17) | 30 (9) | 7 (2) |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | | |
| Naúseas | 164 (48) | 14 (4) | 0 | 94 (28) | 1 (<1) | 0 |
| Diarrea | 157 (46) | 23 (7) | 2 (1) | 58 (17) | 2 (1) | 0 |
| Vómitos | 112 (33) | 14 (4) | 0 | 55 (16) | 2 (1) | 0 |
| Constipación | 125 (37) | 2 (1) | 0 | 54 (16) | 0 | 0 |
| Dolor abdominal | 49 (14) | 7 (2) | 0 | 22 (7) | 1 (<1) | 0 |
| Dolor abdominal superior | 40 (12) | 1 (<1) | 0 | 29 (9) | 0 | 0 |
| Dispepsia | 39 (11) | 0 | 0 | 23 (7) | 0 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | | | |
| Neuropatía Periférica | 159 (47) | 43 (13) | 2 (1) | 18 (5) | 0 | 0 |
| Neuralgia | 121 (36) | 28 (8) | 2 (1) | 5 (1) | 1 (<1) | 0 |
| Vértigo | 56 (16) | 7 (2) | 0 | 37 (11) | 1 (<1) | 0 |
| Cefalea | 49 (14) | 2 (1) | 0 | 35 (10) | 4 (1) | 0 |
| Parestesia | 45 (13) | 6 (2) | 0 | 15 (4) | 0 | 0 |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | | | | | | |
| Pirexia | 99 (29) | 8 (2) | 2 (1) | 64 (19) | 6 (2) | 2 (1) |
| Fatiga | 98 (29) | 23 (7) | 2 (1) | 86 (26) | 7 (2) | 0 |
| Astenia | 73 (21) | 20 (6) | 1 (<1) | 60 (18) | 9 (3) | 0 |
| Enema perisférico | 68 (20) | 2 (1) | 0 | 34 (10) | 0 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | | | |
| Neumonía | 56 (16) | 16 (5) | 13 (4) | 36 (11) | 13 (4) | 9 (3) |
| Herpes Zóster | 45 (13) | 11 (3) | 0 | 14 (4) | 6 (2) | 0 |
| Bronquitis | 44 (13) | 4 (1) | 0 | 27 (8) | 4 (1) | 0 |
| Nasofaringitis | 39 (11) | 1 (<1) | 0 | 27 (8) | 0 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | | | |
| Dolor de espalda | 58 (17) | 9 (3) | 1 (<1) | 62 (18) | 11 (3) | 1 (<1) |
| 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 (23) | 9 (3) | 1 (<1) | 34 (10) | 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 (19) | 2 (1) | 0 | 24 (7) | 1 (<1) | 0 |
| Prurito | 35 (10) | 3 (1) | 0 | 18 (5) | 0 | 0 |
| Trastornos Psiquiátricos | | | | | | |
| Insomnio | 69 (20) | 1 (<1) | 0 | 43 (13) | 0 | 0 |
| Trastornos vasculares | | | | | | |
| Hipertensión | 45 (13) | 8 (2) | 1 (<1) | 25 (7) | 2 (1) | 0 |
| Hipotensión | 41 (12) | 4 (1) | 3 (1) | 10 (3) | 2 (1) | 2 (1) |

Reactivación del virus Herpes zóster

En el estudio fase 3 en pacientes con mieloma múltiple previamente no tratados, el 27% de los pacientes recibieron antivirales profilácticos en el brazo de VcMP. En este estudio, la reactivación del herpes zóster fue más común en pacientes tratados con VcMP en comparación con MP (13% vs 4% respectivamente). Tres (3%) de los 91 pacientes en el grupo de tratamiento que recibieron antivirales profilácticos desarrollaron reactivación del herpes zóster.

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.

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 7: Reportes Post-marketing de Reacciones Adversas

| | |
|---|------|
| Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo | |
| <i>Coagulación intravascular diseminada</i> | Raro |
| Trastornos Cardíacos | |
| <i>Bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco</i> | Raro |
| Trastornos auditivos y laberínticos | |
| <i>Sordera bilateral</i> | Raro |
| Trastornos Oculares | |
| <i>Herpes oftálmico</i> | Raro |
| Trastornos Gastrointestinales | |
| <i>Colitis isquémica, pancreatitis aguda</i> | Raro |
| Infecciones e Infestaciones | |
| <i>Meningoencefalitis de herpes</i> | Raro |
| Trastornos del Sistema Inmune | |
| <i>Angioedema</i> | Raro |
| Trastornos del Sistema Nervioso | |

| | |
|--|------|
| <i>Encefalopatía, neuropatía autonómica</i> | Raro |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| <i>Enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa</i> | Raro |
| <i>Hipertensión pulmonar</i> | Raro |

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 FARMACOLOGICAS

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 vitro* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

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 8**

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 8: 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 < $75 \times 10^9/L$ | 21% |
| Características de la enfermedad | |
| Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena liviana | 60% / 24% / 14% |
| Promedio de microglobulina $\beta 2$ (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% |
| 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 9**. 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 mesurable 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 9: Resumen de los Resultados de la Enfermedad

| Análisis de Respuesta (monoterapia de VELCADE) N = 188 | N (%) | (IC del 95%) |
|---|---------------|---------------------|
| 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) |

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 $\geq 50\%$ 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 por lo menos 6 semanas, junto con la enfermedad ósea estable y calcio.

³ **La Remisión Clínica (SWOG)** requirió $\geq 75\%$ 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.

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 $< 50.000/\mu\text{L}$. Un total de 627 pacientes fueron evaluables por respuesta.

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

A continuación se resumen las características basales del paciente y enfermedad en la **Tabla 10**.

Tabla 10: 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 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ | 6% | 4% |
| Características de la enfermedad | | |
| Tipo de mieloma (%): | 60% / 23% / 12% | 59% / 24% / 13% |

| | | |
|---|---------|---------|
| IgG/IgA/Cadena liviana | | |
| 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, $1,3 \text{ mg/m}^2$ /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, $1,3 \text{ mg/m}^2$ /dosis de VELCADE se administró solo como un bolo IV durante una vez por semana durante 4 semanas los días 1, 8, 15 y 22, seguida de un período de descanso de 13 días (Días 23 a 35) (**ver Posología y 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 11**. 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 11: 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 | |
|---|----------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|
| | VELCADE | Dex | VELCADE | Dex | VELCADE | Dex |
| | n = 333 | n = 336 | n = 132 | n = 119 | n = 200 | n = 217 |
| Tiempo hasta la progresión | | | | | | |
| Eventos n (%) | 147 (44) | 196 (58) | 55 (42) | 64 (54) | 92 (46) | 132 (61) |
| Promedio ^a (IC del 95%) | 6,2 meses (4,9, 6,9) | 3,5 meses (2,9, 4,2) | 7,0 meses (6,2, 8,8) | 5,6 meses (3,4, 6,3) | 4,9 meses (4,2, 6,3) | 2,9 meses (2,8, 3,5) |
| 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 ^{f, 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 EBMT 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.

^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.

^j No Aplicable, sin pacientes en la categoría.

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. 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 12.

Tabla 12: 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 los pacientes en el brazo de MP fueron ofrecidos al tratamiento con VcMP. Se continuó con el seguimiento de la sobrevida después del análisis provisorio. El seguimiento promedio fue de 16.3 meses. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: 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 (%) | 45 (13) | 76 (23) |
| Proporción de riesgo ^b (IC del 95%) | 0.61 (0.42, 0.88) | |
| Valor p ^c | 0.00782 | |
| Porcentaje de Respuesta población ^c n = 668 | n=337 | n=331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR + PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| Valor p ^d | <10 ⁻¹⁰ | |
| Reducción en la proteína M sérica población ^e 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 Promedio^a | | |
| CR ^f | 24.0 m | 12.8 m |
| CR + PR ^f | 19.9 m | 13.1 m |
| Tiempo hasta la próxima terapia | | |
| Eventos n (%) | 73 (21) | 127 (38) |
| Promedio ^a (IC del 95%) | NE (26.1, NE) | 20.8 m (18.3, 28.5) |
| Proporción de riesgo ^b (IC del 95%) | 0.52 (0.39, 0.70) | |
| Valor p ^c | 0.000009 | |

^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: beta2-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 EBMT

^g Todos los pacientes randomizados con enfermedad secretoria

NE: No estimable

Estudio Clínico de Grupo Unico 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 14**

Tabla 14: Resumen de los Resultados de la Enfermedad en un Estudio Fase 2 del Linfoma de Células del Manto

| *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.

Uso Pediátrico

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

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 Farmacocinéticas

Farmacocinética

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.

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

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

No se realizaron estudios farmacocinéticos con bortezomib en pacientes con deterioro hepático. (ver **Advertencias y Precauciones especiales para su uso**)

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) fue comparable entre todos los grupos (ver **Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

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 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.

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa

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

17 de Diciembre de 2007

Fecha de aprobación ISP: 30 de Enero de 2009