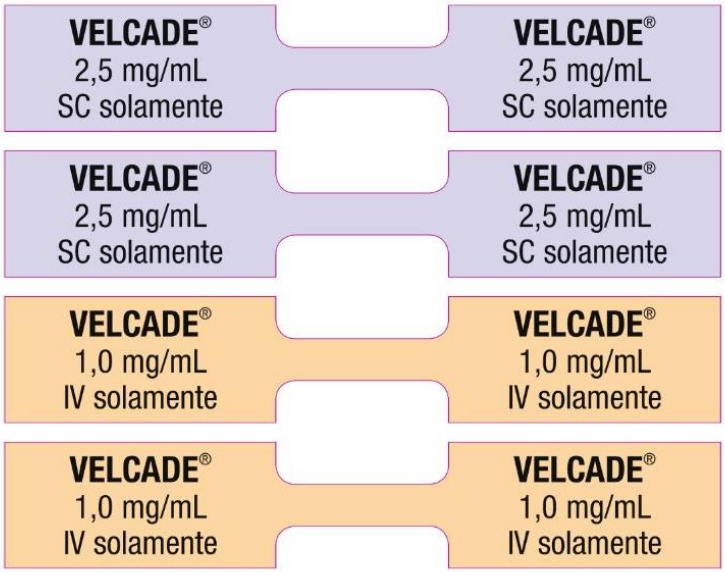
VELCADE®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Vía intravenosa o subcutánea

Colocar estas etiquetas en la jeringa y el vial de VELCADE®, una vez reconstituido, para asegurarse de utilizar la vía de administración y concentración prescripta.



COMPOSICIÓN

VELCADE® (bortezomib) inyectable es un agente antineoplásico disponible para administración intravenosa (IV) o subcutánea (SC).

Cada vial de un solo uso contiene: Bortezomib 3,5 mg.

Excipientes: Manitol.

INDICACIONES

VELCADE®(bortezomib) inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

VELCADE®(bortezomib) inyectable está indicado para tratar a pacientes con linfoma de células del manto.

POSOLOGÍA Y 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.

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

Mieloma múltiple recidivante y linfoma de células del manto recidivante

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de VELCADE® es de 1,3 mg/m^2/dosis dos veces por semana, durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguida de un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Para tratamientos prolongados, de más de 8 ciclos, se puede administrar VELCADE® según la pauta estándar o para el mieloma múltiple recidivante, según una pauta de mantenimiento una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguida de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de VELCADE®.

Modificación de la dosis y reanudación del tratamiento

Se debe suspender el tratamiento con VELCADE® ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o hematológica de grado 4, excluyendo la neuropatía, según se comenta más adelante (ver la sección “Advertencias y precauciones”). Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, se podrá reiniciar el tratamiento con VELCADE® con una dosis reducida un 25% (1,3 mg/m^2/dosis reducida a 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m2/dosis reducida a 0,7 mg/m^2/dosis).

La siguiente tabla contiene las modificaciones de dosis recomendadas para el manejo de pacientes que presenten dolor neuropático o neuropatía periférica relacionados con VELCADE® (tabla 1). Se reportaron casos de neuropatía autonómica grave que resultaron en la interrupción o discontinuación del tratamiento. Los pacientes con neuropatía grave preexistente sólo podrán ser tratados con VELCADE® tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica sensorial o motora relacionados con VELCADE®

Gravedad de los signos y síntomas de neuropatía periférica [a]	Modificación de dosis y régimen
Grado 1 (asintomático; pérdida del reflejo tendinoso profundo o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados, limitantes de las actividades instrumentales de la vida diaria (AVD)) [b]	Reducir VELCADE® a 1,0 mg/m^2 O 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 [c])	Suspender VELCADE® hasta la resolución de la toxicidad. Cuando se resuelva la toxicidad, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,7 mg/m^2 de VELCADE® una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; se indica intervención urgente)	Discontinuar VELCADE®

[a] Grados basados en los criterios comunes de toxicidad (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) v4.0
[b] AVD instrumentales se refiere a preparar comidas, comprar alimentos o ropa, utilizar el teléfono, manejar dinero, etc.
[c] AVD de autocuidado se refiere a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, utilizar el retrete, tomar medicación y no estar postrado.

Administración

VELCADE® se administra por vía intravenosa o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa, VELCADE® se administra en forma de inyección intravenosa en bolo de 3-5 segundos, mediante un catéter intravenoso central o periférico, seguida de un enjuague con solución de cloruro sódico 0,9% para inyección. 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.

Si se presentan reacciones locales tras la inyección subcutánea de VELCADE®, se puede administrar una solución menos concentrada de VELCADE® por vía subcutánea (1 mg/ml en vez de 2,5 mg/ml), o bien cambiar a inyección IV.

Terapia combinada

Mieloma múltiple no tratado anteriormente – Pacientes que no son elegibles para el trasplante de células madre

Dosificación recomendada en terapia combinada con melfalán y prednisona

VELCADE® (bortezomib) inyectable se administra en terapia combinada con melfalán oral y prednisona oral en nueve ciclos de 6 semanas, según se muestra en la tabla 2. En los ciclos 1 a 4, VELCADE® se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5 a 9, VELCADE® se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29).

Tabla 2: Régimen recomendado de dosificación de VELCADE® cuando se utiliza en terapia combinada con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento anterior

VELCADE® dos veces por semana (Ciclos 1 a 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 a 9)												
Semana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Vc (1,3 mg/m^2)	Día 1	-	-	Día 4	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

Guía para el manejo de la dosis en la terapia combinada con Melfalán y Prednisona

Modificación de dosis y reanudación del tratamiento cuando se administra VELCADE® en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- el recuento plaquetario debe ser ≥ 70 × 10^9/l y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,0 × 10^9/l
- las toxicidades no hematológicas deben haberse reducido al grado 1 o al nivel basal

Tabla 3: Modificaciones de la dosis durante los ciclos subsiguientes

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad hematológica durante un ciclo:	
• si en el ciclo anterior se observa neutropenia de grado 4 prolongada, trombocitopenia, o trombocitopenia con sangrado	Considerar una reducción del 25% de la dosis de melfalán en el siguiente ciclo.
• Si en un día de administración de VELCADE®(que no sea el día 1) el recuento de plaquetas ≤ 30 × 10^9/l o el RAN ≤ 0,75 × 10^9/l	Suspender la dosis de VELCADE®
• Si se suspenden varias dosis de VELCADE®en un ciclo (≥ 3 dosis durante la administración dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Reducir la dosis de VELCADE® un nivel (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2)
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3	Suspender el tratamiento con VELCADE® hasta que los síntomas de la toxicidad disminuyan al

	Grado 1 o al nivel basal. Luego se puede reiniciar el tratamiento con VELCADE® reduciendo la dosis un nivel (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). En caso de dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con VELCADE®, mantener y/o modificar VELCADE® según se explica en la tabla 1.

Para más información con respecto a melfalán y prednisona, ver la información del fabricante sobre estos productos.

Mieloma múltiple no tratado anteriormente – Pacientes que son elegibles para el trasplante de células madre

Dosificación recomendada
La dosis inicial recomendada de VELCADE® en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de mieloma múltiple es 1,3 mg/m^2 a ser administrada dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10-18 días, el cual es considerado un ciclo de tratamiento. Tres a 6 ciclos deben ser administrados. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de VELCADE®.

Para los ajustes de dosificación de VELCADE® para los pacientes elegibles para trasplante seguir las guías de modificaciones descriptas bajo monoterapia (Tabla 1) más arriba.

Para las instrucciones de dosificación de otros productos medicinales combinados con VELCADE®, ver la información del fabricante de esos productos.

Mieloma múltiple recidivante

Dosificación recomendada en combinación con Doxorubicina Liposomal Pegilada
Para la dosificación y modificaciones de dosis de VELCADE®, ver Monoterapia.

Doxorubicina liposomal pegilada es administrada a 30 mg/m^2 en el día 4 del régimen de 3 semanas de VELCADE® como una infusión intravenosa de 1 hora, luego de la inyección de VELCADE®. Para mayor información de doxorubicina liposomal pegilada, ver la información del fabricante del producto.

Dosificación recomendada en combinación con Dexametasona
Para la dosificación y modificaciones de dosis de VELCADE®, ver Monoterapia.

Dexametasona es administrada oralmente en 20 mg en el mismo día y el día después de la administración de VELCADE®.

Retratamiento para mieloma múltiple
Los pacientes que han respondido previamente al tratamiento con VELCADE® (ya sea solo o en combinación) y que han recaído, deben iniciar un retratamiento con la última dosis tolerada.

Referirse a Monoterapia para la guía de dosificación.

Linfoma de células del manto no tratado anteriormente

Posología recomendada en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona

Para la posología de VELCADE® ver Monoterapia. Se administran 6 ciclos de VELCADE®. Para los pacientes con una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se recomiendan dos ciclos de VELCADE® adicionales.

Los siguientes medicamentos se administran en el Día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas con VELCADE® como infusiones intravenosas: rituximab a 375 mg/m^2, ciclofosfamida a 750 mg/m^2 y doxorubicina a 50 mg/m^2. La prednisona se administra en forma oral en 100 mg/m^2 los Días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento.

Ajustes de dosis durante el tratamiento para los pacientes con linfoma de células del manto no tratado anteriormente

Antes del primer día de cada ciclo (excepto el ciclo 1):

- El recuento de plaquetas debería ser ≥ 100 ×10^9/l y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debería ser ≥ 1,5×10^9/l
- La hemoglobina debería ser ≥ 8 g/dl (≥ 4,96 mmol/l)
- La toxicidad no hematológica se debería haber recuperado al grado 1 o hasta el nivel basal.

Se debe interrumpir el tratamiento con VELCADE® ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o hematológica grado 3, excluyendo la neuropatía (ver "Advertencias y Precauciones"). Para los ajustes de dosis, ver Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Ajustes de dosis durante el tratamiento para los pacientes con linfoma de células del manto no tratado anteriormente

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica • Neutropenia ≥ grado 3 con fiebre, neutropenia grado 4 que perdura más de 7 días, recuento de plaquetas <10 × 10^9/L	Se debe interrumpir el tratamiento con VELCADE® por hasta 2 semanas hasta que el paciente presente un RAN ≥ 0,75 × 10^9/l y un recuento de plaquetas ≥ 25 × 10^9/l. • Si, después de la interrupción del tratamiento con VELCADE® no se resuelve la toxicidad, como se definió anteriormente, entonces se debe discontinuar el tratamiento con VELCADE®. • Si la toxicidad se resuelve, es decir que el paciente presenta un RAN ≥ 0,75 × 10^9/l y un recuento de plaquetas ≥ 25 × 10^9/l, la dosis de VELCADE® se debe reducir un nivel (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).

• Si el recuento de plaquetas es < 25 × 10^9/l o el RAN es < 0,75 × 10^9/l el día de la dosis de VELCADE®(excepto el Día 1)	Se debe interrumpir la dosis de VELCADE®
Toxicidad no hematológica ≥ grado 3	Se debe interrumpir el tratamiento con VELCADE® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a un grado 2 o mejor. Entonces, se puede reiniciar VELCADE® reduciendo la dosis en un nivel (de 1,3 mg/m^2a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con VELCADE® mantener y/o modificar VELCADE® como se explica en la Tabla 1.

Para las instrucciones de dosificación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina o prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
La farmacocinética de VELCADE® no está influenciada por el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, no se necesita ajustar la dosis de VELCADE® en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la diálisis puede reducir la concentración de VELCADE®, este medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia hepática
Loa pacientes con insuficiencia hepática leve no necesitan un ajuste inicial de la dosis y deben ser tratados según la dosis de VELCADE® recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ver la Tabla 5 más abajo, (también, ver “Propiedades Farmacocinéticas”):

Tabla 5. Modificación de la dosis de VELCADE® recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

	Nivel de bilirrubina	**Niveles de SGOT (AST)**	**Modificación de la dosis inicial en mieloma múltiple y Linfoma de células del manto recidivante (1,3 mg/m^2 dos veces por semana)**
Leve	≤ 1,0 × LNS	> LNS	Ninguna
	> 1,0 × –1,5 × LNS	Cualquier nivel	Ninguna
Moderada	> 1,5 × –3 × LNS	Cualquier nivel	Reducir VELCADE® a 0,7 mg/m^2 en el primer ciclo. Considerar aumentar la dosis a 1,0 mg/m^2 o reducirla a 0,5 mg/m^2 en los siguientes ciclos, según la tolerancia del paciente.
Grave	> 3 × LNS	Cualquier nivel	

Abreviaturas: SGOT = glutamato oxaloacético transaminasa en suero; AST = aspartatoaminotransferasa; LNS = límite normal superior

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VELCADE® en pacientes pediátricos con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

Uso geriátrico
No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes que recibían VELCADE® en pacientes estudiados con mieloma múltiple y linfoma de células del manto, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor en algunos individuos mayores.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

VELCADE® se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.
Se han descrito casos fatales de administración intratecal inadvertida de VELCADE®. VELCADE® es únicamente para uso IV o subcutáneo. **NO ADMINISTRAR VELCADE® POR VÍA INTRATECAL.**

En general, el perfil de seguridad en pacientes tratados con VELCADE® en monoterapia es similar al de pacientes tratados con VELCADE® en combinación con melfalán y prednisona.

Neuropatía periférica
El tratamiento con VELCADE® provoca neuropatía periférica (NP) que es predominantemente sensorial. Sin embargo, se han reportado casos de neuropatía motora severa con o sin neuropatía periférica sensorial.

Los pacientes con síntomas preexistentes (adormecimiento, dolor o sensación de ardor en manos y pies) y/o signos de neuropatía periférica pueden sufrir un empeoramiento de la misma (incluyendo ≥ grado 3) durante el tratamiento con VELCADE®. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En un estudio de fase 3 donde se comparaba VELCADE® IV vs 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 NP previa o corran el riesgo de desarrollarla les puede resultar beneficioso iniciar el tratamiento con VELCADE® por vía subcutánea.

En aquellos pacientes que presenten una neuropatía periférica de nueva aparición o progresiva puede ser necesario modificar la dosis, la pauta de administración o cambiar a la vía subcutánea (ver la sección "Posología y administración"). Se ha descrito mejoría o resolución de la neuropatía periférica, tras realizar ajustes en la dosis, en un 51% de los pacientes con neuropatía periférica ≥ grado 2 en el estudio de fase 3 de agente único VELCADE® frente a dexametasona en el mieloma múltiple. Se ha descrito mejoría o resolución de la neuropatía periférica en un 73% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una neuropatía de grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica ≥ grado 3 en los estudios de fase 2 de mieloma múltiple.

No se han estudiado los resultados a largo plazo de la neuropatía periférica en caso de linfoma de células del manto.

Hipotensión
En los estudios de fase 2 y 3 de agente único en mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión (postural, ortostática e hipotensión no especificada) fue del 11% al 12%. Estos eventos se observan durante toda la terapia. Se recomienda precaución al tratar a pacientes que tengan antecedentes de síncope, que reciban medicamentos asociados con hipotensión o que estén deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática o postural puede incluir ajustes en la medicación antihipertensiva, hidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos (ver "Reacciones adversas").

Trastornos cardíacos
Se han reportado casos de desarrollo agudo o exacerbación de una insuficiencia cardíaca congestiva y/o reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda de nuevo inicio, incluidos casos de pacientes con pocos o ningún factor de riesgo de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con cardiopatía previa o con factores de riesgo de la misma. En el estudio de fase 3 de agente único VELCADE® vs dexametasona en el mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco surgido durante el tratamiento fue del 15% y del 13%, respectivamente. La incidencia de episodios de falla cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar para los grupos de VELCADE® y de dexametasona, 5% y 4% respectivamente.

En los estudios clínicos se han observado casos aislados de prolongación del intervalo QT, no se ha establecido la causalidad.

Eventos hepáticos
Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que recibían múltiples medicaciones concomitantes y que presentaban alguna enfermedad subyacente grave. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron aumento de los niveles de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Estos cambios pueden revertir tras la discontinuación de VELCADE®. La información sobre la reexposición de estos pacientes es limitada.

Trastornos pulmonares
Ha habido raros reportes de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida, tales como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y síndrome de

distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes que recibían VELCADE®. Algunos de esos eventos han sido fatales. Una mayor proporción de estos eventos se han reportado en Japón. En caso de aparición o agravamiento de síntomas pulmonares, se debe realizar una rápida evaluación diagnóstica y proporcionar a los pacientes el tratamiento adecuado.

En un ensayo clínico, dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m^2 por día) mediante infusión continua con daunorubicina y VELCADE®, para tratar una leucemia mielógena aguda recidivante, murieron debido al SDRA en los comienzos del tratamiento.

Pruebas de laboratorio
Se recomienda controlar periódicamente el recuento completo de células sanguíneas durante el tratamiento con VELCADE®.

Trombocitopenia/Neutropenia
VELCADE® está asociado con trombocitopenia y neutropenia (ver "Reacciones Adversas"). Las plaquetas se redujeron al mínimo el día 11 de cada ciclo de tratamiento con VELCADE® y normalmente se recuperaron hasta los valores basales para el siguiente ciclo. El patrón cíclico de descenso y recuperación del recuento plaquetario se mantuvo constante en los estudios de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, sin indicios de trombocitopenia acumulativa o neutropenia en cualquiera de los regímenes estudiados.

Los recuentos de plaquetas deberían monitorearse antes de cada dosis de VELCADE®. Se debería interrumpir el tratamiento con VELCADE® cuando el recuento de plaquetas sea <25000/µl (ver "Posología y Forma de Administración" y "Reacciones Adversas"). Se reportaron casos de hemorragia gastrointestinal e intratecal asociada a VELCADE®. Se puede considerar una transfusión y terapia soporte.

En el estudio de mieloma múltiple de agente único de VELCADE® vs dexametasona, el nadir medio del recuento plaquetario fue de aproximadamente el 40% del valor basal. La Tabla 6 muestra la gravedad de la trombocitopenia en relación al recuento plaquetario previo al tratamiento. La incidencia de episodios de sangrado significativos (≥ grado 3) fue similar para los grupos de VELCADE®(4%) y dexametasona (5%).

Tabla 6. Gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento plaquetario anterior al tratamiento en el estudio de fase 3 de agente único VELCADE® frente a dexametasona en el mieloma múltiple

Recuento plaquetario anterior al tratamiento[a]	Número de pacientes (N = 331) [b]	Número (%) de pacientes con recuento plaquetario <10000/µl	Número (%) de pacientes con recuento plaquetario de 10000 a 25000/µl
≥ 75000/µl	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50000/µl-<75000/µl	14	2 (14%)	11 (79%)
≥10000/µl-<50000/µl	7	1 (14%)	5 (71%)

[a] Se requería un recuento plaquetario basal de 50000/µl para ser incluido en el estudio.
[b] Se perdieron los datos basales de un paciente.

En el estudio de combinación de VELCADE® con rituximab, ciclofosfamina, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP) en pacientes con linfoma de células del manto no tratado anteriormente,

la incidencia de eventos adversos de trombocitopenia (≥ grado 4) fue de 32% frente a 2% para el grupo de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP). La incidencia de eventos adversos de sangrado (≥ grado 3) fue de 1,7% (4 pacientes) en el grupo VcR-CAP y fue de 1,2% (3 pacientes) en el grupo de R-CHOP.

No hubo muertes debido a sangrados en ninguno de los grupos. No hubo eventos de sangrado en el SNC en el grupo VcR-CAP; hubo 1 evento de sangrado en el grupo R-CHOP. Se le administró una transfusión de plaquetas al 23% de los pacientes en el grupo VcR-CAP y al 3% de los pacientes en el grupo R-CHOP.

La incidencia de neutropenia (≥ grado 4) fue del 70% en el grupo VcR-CAP y del 52% en el grupo R-CHOP. La incidencia de neutropenia (≥ grado 4) fue del 5% en el grupo VcR-CAP y del 6% en el grupo R-CHOP. Se proporcionó apoyo del factor estimulante de colonias a una tasa del 78% en el grupo VcR-CAP y del 61% en el grupo R-CHOP.

Eventos adversos gastrointestinales
El tratamiento con VELCADE® puede provocar náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos (ver "Reacciones Adversas") que ocasionalmente requieren el uso de medicación antiemética y antidiarreica. Para prevenir la deshidratación se aconseja reponer líquidos y electrólitos. Dado que los pacientes tratados con VELCADE® pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se les instruirá sobre las medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deberán buscar consejo médico si tienen síntomas de mareo, aturdimiento o desvanecimiento.

Síndrome de lisis tumoral
Dado que VELCADE® es un agente citotóxico y puede matar rápidamente células malignas, pueden surgir como complicación el síndrome de lisis tumoral. Los pacientes en riesgo de sufrir síndrome de lisis tumoral son aquellos que tienen una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y tomar las correspondientes precauciones.

Pacientes con insuficiencia hepática
El bortezomib es metabolizado por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib aumenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con dosis iniciales de VELCADE® reducidas y vigilarlos estrechamente por toxicidades (ver "Posología y Modo de Administración" y "Propiedades Farmacocinéticas").

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se han reportado casos de SEPR en pacientes que recibían VELCADE®. El SEPR es un trastorno neurológico raro y reversible, que puede presentarse con convulsiones, hipertensión, cefalea, aletargamiento, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar este diagnóstico se utilizan técnicas de diagnóstico por imagen del cerebro, preferiblemente RM (resonancia magnética). En pacientes que desarrollen SEPR, discontinuar VELCADE®. Se desconoce la seguridad de reiniciar un tratamiento con VELCADE® en pacientes que hayan experimentado un SEPR.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de VELCADE® mostró un aumento medio del AUC de bortezomib del 35% según los datos obtenidos en 12 pacientes. Por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes que reciban bortezomib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol o ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, sobre la farmacocinética de VELCADE® no se apreciaron efectos significativos sobre la farmacocinética del bortezomib, según los datos obtenidos en 17 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de la rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de VELCADE® mostró una reducción media del AUC del 45% según los datos obtenidos en 6 pacientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de VELCADE® con inductores fuertes de CYP3A4, ya que la eficacia puede disminuir. Ejemplos de inductores de CYP3A4 son la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la hierba de San Juan. En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco, se evaluó el efecto de la dexametasona, un inductor más débil de CYP3A4. No hubo efectos significativos sobre la farmacocinética del bortezomib, según los datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán y prednisona sobre VELCADE® mostró un aumento del 17% en el AUC medio de bortezomib según los datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos, se reportaron casos de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucémicos orales. Los pacientes tratados con agentes antidiabéticos orales que reciban VELCADE® pueden requerir una estrecha vigilancia de la glucemia y un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética.

Hay que prevenir a los pacientes sobre el uso concomitante de medicamentos que puedan estar asociados a neuropatía periférica (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoína o estatinas) o con un descenso de la presión arterial.

Interacciones con pruebas de laboratorio
No se conocen.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Las mujeres en edad fértil deberán evitar quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con VELCADE®.

El bortezomib no fue teratogénico en estudios preclínicos de toxicidad en el desarrollo realizados en ratas y conejos, con las dosis máximas evaluadas [0,075 mg/kg (0,5 mg/m^2) en ratas y 0,05 mg/kg (0,6 mg/m^2) en conejos], administradas durante la organogénesis. Estas dosis representan aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m^2 según la superficie corporal.

En conejos hembra gestantes, que recibieron bortezomib en dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m^2) durante la organogénesis, se produjeron pérdidas significativas después de la implantación y un descenso en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas presentaron, además, un peso significativamente menor. La dosis fue de aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica 1,3 mg/m^2 según la superficie corporal.

No se han realizado estudios de transferencia placentaria del bortezomib. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza VELCADE® durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le informará del posible riesgo para el feto.

Se aconsejará a las pacientes que adopten medidas anticonceptivas efectivas para prevenir el embarazo y que eviten la lactancia durante el tratamiento con VELCADE®.

Madres lactantes
Se desconoce si el bortezomib es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos pasan a la leche humana y a las posibles reacciones adversas graves producidas por VELCADE® en los lactantes se desaconseja la lactancia materna a las mujeres que estén en tratamiento con VELCADE®.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

VELCADE® puede causar cansancio, mareos, desvanecimientos o visión borrosa. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

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

Se evaluó la eficacia y seguridad de VELCADE®, a la dosis recomendada 1,3 mg/m^2, en 3 estudios: un estudio de fase 3 aleatorizado de comparación frente a dexametasona, realizado con 669 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento anteriores (M34101-039), un estudio de fase 2, abierto, multicéntrico, de un solo grupo, realizado con 202 pacientes que habían recibido al menos dos tratamientos anteriores y

habían mostrado progresión de la enfermedad con el tratamiento más reciente (M34100-025), y un estudio clínico de fase 2 de dosis-respuesta en mieloma múltiple recidivante, con pacientes que habían mostrado progresión o recidiva de la enfermedad durante o después de una primera línea de tratamiento con 1,0 mg/m^2 o con 1,3 mg/m^2 de VELCADE®(M34100-024).

Tabla 7: Reacciones adversas al medicamento VELCADE® en estudios de fase 2 y fase 3 en mieloma múltiple recidivante/refractario

Clasificación según órganos y sistemas	**Estudio Nº**	
Clasificación según órganos y sistemas	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/ M34100-025 (N = 228[a])
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	115 (35%)	97 (43%)
Anemia	87 (26%)	74 (32%)
Neutropenia	62 (19%)	55 (24%)
Leucopenia	24 (7%)	15 (7%)
Linfopenia	15 (5%)	11 (5%)
Pancitopenia	2 (< 1%)	6 (3%)
Neutropenia febril	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Trastornos cardíacos		
Arritmias	4 (1%)	2 (< 1%)
Taquicardia	9 (3%)	17 (7%)
Fibrilación auricular	6 (2%)	2 (< 1%)
Palpitaciones	5 (2%)	4 (2%)
Desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca, incluyendo ICC	7 (2%)	8 (4%)
Edema pulmonar	6 (2%)	3 (1%)
*Shockcardiogénico**	1 (< 1%)	-
Reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda de nuevo inicio	1 (< 1%)	-
Aleteo auricular	1 (< 1%)	-
Bradicardia	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Trastornos del oído y del laberinto		
Disminución de la audición	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	9 (3%)	25 (11%)
Infección e irritación de la conjuntiva	14 (4%)	7 (3%)
Trastornos gastrointestinales (GI)		
Estreñimiento	140 (42%)	97 (43%)
Diarrea	190 (57%)	116 (51%)
Náuseas	190 (57%)	145 (64%)
Vómitos	117 (35%)	82 (36%)
Dolor gastrointestinal y abdominal, excluyendo la boca y la garganta	80 (24%)	48 (21%)
Dispepsia	32 (10%)	30 (13%)
Dolor faringolaríngeo	25 (8%)	19 (8%)
Reflujo gastroesofágico	10 (3%)	1 (< 1%)

Eructos	2 (< 1%)	4 (2%)
Distensión abdominal	14 (4%)	13 (6%)
Estomatitis y ulceras bucales	24 (7%)	10 (4%)
Disfagia	4 (1%)	5 (2%)
Hemorragia GI (tracto GI superior e inferior) [b]	7 (2%)	3 (1%)
Hemorragia rectal (incluida la diarrea hemorrágica)	7 (2%)	3 (1%)
Ulceración de la lengua	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Arcadas	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hemorragia GI superior	1 (< 1%)	-
Hematemesis	1 (< 1%)	-
Petequia de la mucosa bucal	3 (< 1%)	-
Íleo paralítico	1 (< 1%)	2 (< 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Estados de astenia	201 (61%)	149 (65%)
Debilidad	40 (12%)	44 (19%)
Fatiga	140 (42%)	118 (52%)
Letargo	12 (4%)	9 (4%)
Malestar	13 (4%)	22 (10%)
Pirexia	116 (35%)	82 (36%)
Escalofríos	37 (11%)	27 (12%)
Edema de miembros inferiores	35 (11%)	27 (12%)
Neuralgia	21 (6%)	5 (2%)
Dolor en el pecho	26 (8%)	16 (7%)
Dolor e irritación en el lugar de la inyección	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Flebitis en el lugar de la inyección	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	1 (< 1%)	-
Pruebas de la función hepática alteradas	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hepatitis	2 (<1%) en el estudio M34101-040[‡]	-
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad al medicamento	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	26 (8%)	41 (18%)
Nasofaringitis	45 (14%)	17 (7%)
Infecciones pulmonares y de las vías respiratorias inferiores	48 (15%)	29 (13%)
*Neumonía**	21 (6%)	23 (10%)
Herpes zóster (incluido el multidérmico o diseminado)	42 (13%)	26 (11%)
Herpes simplex	25 (8%)	13 (6%)
Bronquitis	26 (8%)	6 (3%)
Neuralgia postherpética	4 (1%)	1 (< 1%)
Sinusitis	14 (4%)	15 (7%)
Faringitis	6 (2%)	2 (< 1%)
Candidiasis oral	6 (2%)	3 (1%)
Infección de las vías urinarias	13 (4%)	14 (6%)
Infección relacionada con el catéter	10 (3%)	6 (3%)
*Sepsis y bacteriemia**	9 (3%)	9 (4%)
Gastroenteritis	7 (2%)	-

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Complicaciones relacionadas con el catéter	7 (2%)	8 (4%)
Exploraciones complementarias		
Aumento de ALT	3 (< 1%)	10 (4%)
Aumento de AST	5 (2%)	12 (5%)
Aumento de fosfatasa alcalina	6 (2%)	8 (4%)
Aumento de GGT	1 (< 1%)	4 (2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Reducción del apetito y anorexia	112 (34%)	99 (43%)
Deshidratación	24 (7%)	42 (18%)
Hiperglucemia	5 (2%)	16 (7%)
Hipoglucemia	7 (2%)	4 (2%)
Hiponatremia	8 (2%)	18 (8%)
Síndrome de lisis tumoral	2 (<1%) en el estudio M34101-040[‡]	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en las extremidades	50 (15%)	59 (26%)
Mialgia	39 (12%)	32 (14%)
Artralgia	45 (14%)	60 (26%)
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica[§]	120 (36%)	84 (37%)
Parestesia y disestesia	91 (27%)	53 (23%)
Mareos, excepto vértigo	45 (14%)	48 (21%)
Cefalea	85 (26%)	63 (28%)
Disgeusia	17 (5%)	29 (13%)
Polineuropatía	9 (3%)	1 (< 1%)
Síncope	8 (2%)	17 (7%)
Convulsiones	4 (1%)	-
Pérdida del conocimiento	2 (< 1%)	-
Ageusia	2 (< 1%)	-
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	31 (9%)	32 (14%)
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia y disfunción renal	21 (6%)	21 (9%)
Dificultad para orinar	2 (1%)	3 (1%)
Hematuria	5 (2%)	4 (2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	21 (6%)	23 (10%)
Tos	70 (21%)	39 (17%)
Disnea	65 (20%)	50 (22%)
Disnea de esfuerzo	21 (6%)	18 (8%)
Derrame pleural	4 (1%)	9 (4%)
Rinorrea	4 (1%)	14 (6%)
Hemoptisis	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea, que puede ser pruriginosa o eritematosa y puede incluir evidencia de vasculitis leucocitoclástica	61 (18%)	47 (21%)
Urticaria	7 (2%)	5 (2%)

Trastornos vasculares		
Hipotensión	20 (6%)	27 (12%)
Hipotensión ortostática o postural	14 (4%)	8 (4%)
Petequia	6 (2%)	7 (3%)
*Hemorragia cerebral**	1 (< 1%)	-

[a] Los 228 pacientes recibieron VELCADE® en dosis de 1,3 mg/m^2
[b] Incluido el desenlace fatal
‡ Estudio de VELCADE® a la dosis recomendada 1,3 mg/m^{2}en pacientes con mieloma múltiple que presentaron un avance de la enfermedad después de recibir al menos cuatro tratamientos previos o después de recibir dexametasona en dosis alta, según el protocolo de M34101-039.
§ Incluye todos los términos preferidos dentro del término de alto nivel de MedDRA "peripheralneuropathy NEC"

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

Se evaluó la eficacia y seguridad de VELCADE® SC, a la dosis recomendada 1,3 mg/m^2, 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 recidivante.

Tabla 8: 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 recidivante

	IV (N = 74)			SC (N = 147)		
Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Total	Grado de toxicidad, n (%)		Total	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
Estreñimiento	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
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	8 (11)	0	0	5 (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	9 (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 9: Incidencia de reacciones adversas al medicamento con una diferencia > 10% en la incidencia global entre los grupos de tratamiento en el estudio de fase 3comparativo de VELCADE® IV frente a SC en el mieloma múltiple recidivante, por grado de toxicidad e interrupción

	IV (N = 74)			SC (N = 147)		
Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Categoría, n (%)			Categoría, n (%)		
Término MedDRA de alto nivel	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)

* 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

Los pacientes que recibieron VELCADE® subcutáneamente comparado con la administración intravenosa tuvieron una incidencia global un 13% menor de reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento, que fueron de grado 3 o mayor en toxicidad (57% vs 70%, respectivamente), y una incidencia un 5% menor de discontinuación 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 o más en toxicidad 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%).

Seis porciento de los pacientes reportaron haber tenido reacciones adversas locales con la administración SC, principalmente enrojecimiento de la piel. Solo 2 (1%) sujetos reportaron tener reacciones graves. Estas reacciones locales graves consistieron en 1 caso de prurito y 1 caso de

enrojecimiento cutáneo. Rara vez determinaron modificaciones de la dosis y todas se resolvieron en una mediana de 6 días.

Retratamiento con VELCADE® en mieloma múltiple recidivante

La siguiente tabla describe las reacciones adversas a la droga reportadas por al menos 10% de los pacientes con mieloma múltiple recidivante que recibieron tratamiento con VELCADE® IV (Estudio MMY-2036).

Tabla 10: Incidencia de reacciones adversas a VELCADE® reportadas en ≥ 10% de los pacientes (Estudio MMY-2036)

	Retratamiento Vc (MMY-2036)		
		Grado de Toxicidad	
	Total	3	≥ 4
Set de análisis: Seguridad, N	130		
N° total de sujetos con reacciones adversas a la droga, n (%)	126 (97)		
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA			
Término preferido			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	71 (55)	19 (15)	14 (11)
Anemia	48 (37)	5 (4)	1 (1)
Neutropenia	23 (18)	9 (7)	0
Leucopenia	20 (15)	5 (4)	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	45 (35)	9 (7)	0
Constipación	36 (28)	0	0
Nauseas	14 (11)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	31 (24)	2 (2)	0
Astenia	29 (22)	6 (5)	0
Fatiga	21 (16)	0	0
Edema periférico	15 (12)	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio	17 (13)	3 (2)	1 (1)
bronquitis	13 (10)	1 (1)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	22 (17)	4 (3)	0
Neuropatía periférica	13 (10)	3 (2)	0
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos			
Tos	15 (12)	1 (1)	0
Disnea	14 (11)	1 (1)	0

Vc = VELCADE®, AE =Evento Adverso; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; CTCAE = Criterios comunes de toxicidad para eventos adversos
Nota: Los porcentajes son calculados con el número de sujetos en cada grupo como denominador.
Los eventos adversos son reportados usando MedDRA versión 14.1.
En el estudio MMY-2036, para Aes donde solo una severidad es reportada, el grado de severidad es reasignado a un grado de toxicidad NCI CTCAE.
AEs sin grado de toxicidad son asignados al grado 3.

Resumen de ensayos clínicos de terapia combinada con VELCADE® en pacientes con mieloma múltiple recidivante

La siguiente tabla describe las reacciones adversas a la droga reportadas por al menos 10% de los pacientes con mieloma múltiple recidivante que recibieron VELCADE® en combinación con dexametasona (Estudio MMY-2045) o VELCADE® en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (Estudio DOXIL-MMY-3001).

Tabla 11: Reacciones adversas a la droga emergentes al tratamiento más frecuentes (al menos 10 porciento en cualquier grupo de tratamiento) clasificadas por grado de toxicidad, clasificación según órganos y sistemas y termino preferido; set de análisis de seguridad (Estudios DOXIL-MMY-3001 y MMY-2045)

	Vc monoterapia		Vc Terapia combinada			
			Vc + DOXIL		Vc + Dex	
	Total n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Total n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Set de análisis: Seguridad						
N° total de sujetos con reacciones adversas a la droga	301 (95)		314 (99)		154 (94)	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA						
Término preferido						
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	124 (39)	16 (5)	145 (46)	23 (7)	51 (31)	7 (4)
Nauseas	126 (40)	3 (1)	154 (48)	8 (3)	20 (12)	1 (1)
Constipación	98 (31)	2 (1)	99 (31)	3 (1)	50 (31)	9 (6)
Vómitos	69 (22)	3 (1)	101 (32)	13 (4)	11 (7)	2 (1)
Estomatitis	11 (3)	1 (<1)	56 (18)	7 (2)	1 (1)	0
Dolor abdominal	24 (8)	4 (1)	34 (11)	2 (1)	11 (7)	1 (1)
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica [a]	143 (45)	35 (11)	133 (42)	22 (7)	79 (48)	23 (14)
Neuralgia	63 (20)	14 (4)	54 (17)	9 (3)	26 (16)	4 (2)
Dolor de cabeza	56 (18)	0	59 (19)	3 (1)	9 (6)	0
Parestesia	31 (10)	0	41 (13)	1 (<1)	22 (13)	2 (1)
Mareos	26 (8)	4 (1)	32 (10)	4 (1)	14 (9)	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	88 (28)	8 (3)	115 (36)	22 (7)	37 (23)	2 (1)
Pirexia	71 (22)	4 (1)	100 (31)	4 (1)	21 (13)	4 (2)
Astenia	56 (18)	12 (4)	71 (22)	19 (6)	33 (20)	2 (1)
Edema periférico	27 (8)	1 (<1)	32 (10)	1 (<1)	43 (26)	3 (2)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Trombocitopenia	89 (28)	53 (17)	106 (33)	76 (24)	61 (37)	28 (17)
Neutropenia	71 (22)	51 (16)	114 (36)	102 (32)	12 (7)	6 (4)
Anemia	68 (21)	30 (9)	80 (25)	29 (9)	35 (21)	16 (10)
Infecciones e infestaciones						
Herpes zoster	29 (9)	6 (2)	34 (11)	6 (2)	16 (10)	1 (1)
Bronquitis	21 (7)	3 (1)	31 (10)	1 (<1)	18 (11)	1 (1)
Infección del tracto respiratorio superior	33 (10)	3 (1)	33 (10)	2 (1)	15 (9)	3 (2)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	39 (12)	6 (2)	39 (12)	4 (1)	25 (15)	2 (1)
Dolor en extremidades	48 (15)	8 (3)	34 (11)	1 (<1)	16 (10)	2 (1)
artralgia	27 (8)	5 (2)	34 (11)	1 (<1)	14 (9)	1 (1)
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos						
Tos	38 (12)	0	58 (18)	0	26 (16)	1 (1)
Disnea	28 (9)	10 (3)	34 (11)	3 (1)	13 (8)	3 (2)
Trastornos del metabolismo y nutricionales						
Disminución del apetito	50 (16)	1 (<1)	83 (26)	8 (3)	9 (6)	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Rash	29 (9)	3 (1)	48 (15)	2 (1)	8 (5)	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12 (4)	0	37 (12)	0	3 (2)	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	43 (14)	2 (1)	35 (11)	0	18 (11)	1 (1)

Vc = VELCADE®, AE =Evento Adverso; NCI = Instituto Nacional del Cáncer; CTCAE = Criterios comunes de toxicidad para eventos adversos.
[a] incluye los términos preferidos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensomotora periférica, y polineuropatía.
Nota: Los porcentajes son calculados con el número de sujetos en cada grupo como denominador.
Los eventos adversos son reportados usando MedDRA versión 14.1.
En el estudio MMY-2045, para Aes donde solo una severidad es reportada, el grado de severidad es reasignado a un grado de toxicidad NCI CTCAE.

Resumen de ensayos clínicos realizados en pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo

La siguiente tabla describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo que recibieron VELCADE® IV (1,3 mg/m^2) en combinación con melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) en un estudio prospectivo de fase 3.

Tabla 10. Reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento en ≥ 10% de los pacientes tratados con VELCADE®IV en combinación con melfalán y prednisona

	Vc MP (n=340)			**MP** (n=337)		
Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Total	Grado de toxicidad, n (%)		Total	Grado de toxicidad, n (%)	
Término preferido	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108	64 (19)	8 (2)	93	53 (16)	11 (3)

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

Reactivación del virus Herpes zóster

Los médicos deben considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antiviral preventivo a los pacientes tratados con VELCADE®. En el estudio de fase 3 realizado en pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo, la incidencia global de la reactivación del herpes zóster fue más común entre los que recibían tratamiento con VcMP que entre los que recibían MP (14% vs 4%, respectivamente). Se administró un tratamiento preventivo antiviral al 26% de los pacientes del grupo tratado con VcMP. La incidencia del herpes zóster entre los pacientes del grupo tratado con

VcMP fue del 17% entre los que no recibieron profilaxis antiviral y del 3% para los pacientes que recibieron profilaxis antiviral.

La siguiente tabla describe las reacciones adversas a la droga consideradas por la compañía a tener al menos una posible relación causal con VELCADE® de los pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente elegibles para el trasplante de células madre que recibieron VELCADE® IV (1,3 mg/m^2). 410 pacientes fueron tratados con VELCADE® en combinación con doxorubicina y dexametasona comparado con 411 pacientes tratados con Vincristina, doxorubicina y dexametasona en el estudio MMY-3003, 239 fueron tratados con VELCADE® en combinación con dexametasona sola comparado con 239 pacientes tratados con Vincristina, doxorubicina y dexametasona en el estudio IFM 2005-01, y 130 fueron tratados con VELCADE® en combinación con talidomida y dexametasona comparado con 126 pacientes tratados con talidomida y dexametasona en el estudio MMY-3010. Para estos 3 estudios llevados a cabo en un ámbito de trasplante (MMY 3003, IFM2005-01, MMY3010), solo las reacciones adversas durante la fase de inducción del tratamiento son consideradas para esta tabla.

Tabla 11: Incidencia de las reacciones adversas a la droga emergentes del tratamiento durante la etapa de inducción más frecuentes (≥10% en cualquier grupo de tratamiento)

	Basado en Vc (n=779)			**No basado en Vc** (n=776)		
Clasificación MedDRA de órganos y sistemas	Total	Grado de toxicidad, n (%)		Total	Grado de toxicidad, n (%)	
Término preferido	n (%)	2	≥ 3	n (%)	2	≥ 3
Nro. total de sujetos con reacciones adversas a la droga	715 (92)			679 (88)		
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	242 (31)	89 (11)	10 (1)	214 (28)	67 (9)	8 (1)
Náuseas	215 (28)	29 (4)	22 (3)	206 (27)	77 (10)	9 (1)
Diarrea	133 (17)	29 (4)	23 (3)	110 (14)	26 (3)	6 (1)
Vómitos	95 (12)	30 (4)	18 (2)	87 (11)	35 (5)	6 (1)
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica	147 (19)	53 (7)	20 (3)	54 (7)	11 (1)	4 (1)
Parestesia	101 (13)	24 (3)	11 (1)	80 (10)	11 (1)	2 (<1)
Neuropatía periférica sensorial	101 (13)	41 (5)	19 (2)	55 (7)	13 (2)	1 (<1)
Cefalea	64 (8)	23 (3)	4 (1)	76 (10)	23 (3)	1 (<1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	158 (20)	50 (6)	21 (3)	161 (21)	68 (9)	68 (9)
Pirexia	153 (20)	56 (7)	25 (3)	159 (20)	40 (5)	36 (5)
Astenia	110 (14)	33 (4)	16 (2)	91 (12)	33 (4)	10 (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia	239 (31)	54 (7)	63 (8)	171 (22)	27 (3)	27 (3)
Anemia	211 (27)	95 (12)	55 (7)	222 (29)	108 (14)	77 (10)
Leucopenia	196 (25)	51 (7)	109 (14)	206 (27)	53 (7)	120 (15)
Infecciones e infestaciones						
Herpes zóster	86 (11)	50 (6)	24 (3)	18 (2)	9 (1)	5 (1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						

Hiperglucemia	122 (16)	46 (6)	26 (3)	138 (18)	46 (6)	31 (4)
Hiponatremia	100 (13)	2 (<1)	29 (4)	82 (11)	6 (1)	12 (2)
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	96 (12)	32 (4)	6 (1)	82 (11)	30 (4)	6 (1)

Vc= VELCADE®
Nota: Los porcentajes para cada grupo son calculados con el número de sujetos en cada grupo como denominador.
La incidencia está basada en el número de sujetos experimentando al menos 1 reacción adversa, no el número de eventos.
Los eventos adversos son codificados usando MedDRA 13.1.

Resumen de los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto recidivante

Los datos de seguridad en pacientes con linfoma de células del manto se valoraron en un estudio de fase 2 que incluía 155 pacientes tratados con VELCADE® a la dosis recomendada 1,3 mg/m^2. El perfil de seguridad de VELCADE® en estos pacientes fue similar al observado en pacientes con mieloma múltiple. La diferencia más destacable entre estas dos poblaciones de pacientes fue la mayor frecuencia de trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos y pirexia entre los pacientes con mieloma múltiple que entre los de linfoma de células del manto, mientras que se registró una mayor frecuencia de neuropatía periférica, erupción cutánea y prurito entre los pacientes con linfoma de células del manto que entre los de mieloma múltiple.

Resumen de los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del mando no tratado anteriormente

La Tabla 12 describe los datos de seguridad de 240 pacientes con linfoma de células del manto no tratado anteriormente que recibieron VELCADE® (1,3 mg/m^2) administrado vía IV en combinación con rituximab (375 mg/m^2), ciclofosfamida (750 mg/m^2), doxorubicina (50 mg/m^2) y prednisona (100 mg/m^2) (VcR-CAP) en un estudio aleatorizado prospectivo.

La incidencia de eventos de sangrado grado ≥ 3 fue similar entre los 2 grupos (4 pacientes en el grupo VcR-CAP y 3 pacientes en el grupo de R-CHOP). Todos los eventos de sangrado grado ≥ 3 se resolvieron sin secuelas en el grupo VcR-CAP.

Se informaron infecciones en el 31% de los pacientes en el grupo VcR-CAP y en el 23% de los pacientes en el grupo R-CHOP. Se informaron infecciones del tracto respiratorio y pulmonares, con el término preferido predominante de neumonía (VcR-CAP 8% frente a R-CHOP 5%).

La incidencia de la reactivación del herpes zoster fue de 4,6% en el grupo VcR-CAP y de 0,8% en el grupo R-CHOP. Se ordenó una profilaxis antiviral por enmienda al protocolo.

Tabla12. Reacciones adversas más comúnmente informadas (≥ 5%) con intensidad de grado 3 y ≥ 4 en el estudio de linfoma de células del manto de VcR-CAP frente a R-CHOP (N=482) (estudio LYM-3002)

	VcR-CAP n= 240			R-CHOP n= 242		
Clasificación de órganos y sistemas Término preferido	Total n (%)	Toxicidad grado 3 n (%)	Toxicidad grado ≥4 n (%)	Total n (%)	Toxicidad grado 3 n (%)	Toxicidad grado ≥4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	209 (87)	32 (13)	168 (70)	172 (71)	31 (13)	125 (52)
Leucopenia	116 (48)	34 (14)	69 (29)	87 (36)	39 (16)	27 (11)
Anemia	106 (44)	27 (11)	4 (2)	71 (29)	23 (10)	4 (2)
Trombocitopenia	172 (72)	59 (25)	76 (32)	42 (17)	9 (4)	3 (1)
Neutropenia febril	41 (17)	24 (10)	12 (5)	33 (14)	17 (7)	15 (6)
Linfopenia	68 (28)	25 (10)	36 (15)	28 (12)	15 (6)	2 (1)
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica sensorial	53 (22)	11 (5)	1 (<1)	45 (19)	6 (3)	0
Neuropatía periférica	18 (8)	4 (2)	0	18 (7)	2 (1)	0
Hipoestesia	14 (6)	3 (1)	0	13 (5)	0	0
Parestesia	14 (6)	2 (1)	0	11 (5)	0	0
Neuralgia	25 (10)	9 (4)	0	1 (<1)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	43 (18)	11 (5)	1 (<1)	38 (16)	5 (2)	0
Pirexia	48 (20)	7 (3)	0	23 (10)	5 (2)	0
Astenia	29 (12)	4 (2)	1 (<1)	18 (7)	1 (<1)	0
Edema periférico	16 (7)	1 (<1)	0	13 (5)	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	54 (23)	1 (<1)	0	28 (12)	0	0
Estreñimiento	42 (18)	1 (<1)	0	22 (9)	2 (1)	0
Estomatitis	20 (8)	2 (1)	0	19 (8)	0	1 (<1)
Diarrea	59 (25)	11 (5)	0	11 (5)	3 (1)	1 (<1)
Vómitos	24 (10)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0
Distensión abdominal	13 (5)	0	0	4 (2)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía	20 (8)	8 (3)	5 (2)	11 (5)	5 (2)	3 (1)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	31 (13)	1 (<1)	1 (<1)	33 (14)	4 (2)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hiperglucemia	10 (4)	1 (<1)	0	17 (7)	10 (4)	0
Disminución del apetito	36 (15)	2 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	0
Hipocalemia	11 (5)	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	1(<1)	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	15 (6)	1 (<1)	0	3 (1)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	16 (7)	1 (<1)	0	8 (3)	0	0

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

DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Aquí se enumeran las reacciones adversas al medicamento clínicamente significativas que no figuran arriba.

Las frecuencias que se indican a continuación reflejan las tasas de comunicación de reacciones adversas al medicamento obtenidas durante el período posterior a la comercialización a nivel mundial de VELCADE®. Dado que las frecuencias reflejan las tasas de comunicación, no es posible realizar estimaciones precisas de incidencia. Estas reacciones adversas al medicamento se ordenan por frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 y <1/10), poco frecuentes (>1/1000 y <1/100), raras (>1/10000 y <1/1000) y muy raras (<1/10000 incluidos informes aislados).

Tabla 13. Reacciones adversas registradas tras la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Coagulación intravascular diseminada	Raras
Microangiopatía trombótica	*Muy raras*
Trastornos cardíacos	
Bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	
Sordera bilateral	Raras
Trastornos oculares	
Herpes oftálmico, neuropatía óptica, ceguera	Raras
Chalazión/Blefaritis	Raras
Trastornos gastrointestinales	
Colitis isquémica, pancreatitis aguda	Raras

Obstrucción intestinal	Poco común
Infecciones e infestaciones	
Meningoencefalitis por herpes, choque séptico	Raras
Leucoencefalopatía multifocal progresiva[a]	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Angioedema	Raras
Reacción anafiláctica	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Encefalopatía, neuropatía autónoma, síndrome de encefalopatía posterior reversible	Raras
Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante	Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda *Hipertensión pulmonar*	Raras Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Muy raras
Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)	Raras

[a] En pacientes tratados con VELCADE® se reportaron casos muy raros con causalidad desconocida de infección por el virus John Cunningham (JC), lo que dio como resultado LMP y muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular realizados en monos y perros muestran que una dosis IV de aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada según los mg/m^2 está asociada a un aumento de la frecuencia cardiaca, una reducción de la contractilidad cardiaca, la hipotensión y la muerte. La disminución de la contractilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o presores. En estudios realizados con perros, se observó un ligero aumento del intervalo QT corregido, con una dosis letal.
La sobredosis mayor a dos veces la dosis recomendada para el paciente se ha asociado con el inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia de consecuencias fatales.
No existe ningún antídoto específico para las sobredosis de VELCADE®. En caso de sobredosis, se deben vigilar las constantes vitales del paciente y proporcionar los cuidados de apoyo necesarios para mantener la tensión arterial (líquidos, agentes presores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal (ver las secciones “Advertencias y precauciones” y “Posología y administración”).

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma 26S en las células de los mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteínico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel fundamental en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis dirigida, lo que puede afectar a múltiples cascadas señalizadoras intracelulares. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede producir la muerte celular. Se ha demostrado experimentalmente que el bortezomib es citotóxico *in vitro* para diversos tipos de células cancerosas. El bortezomib retrasa el crecimiento tumoral *in vivo* en modelos tumorales no clínicos, incluido el de mieloma múltiple.

Los datos obtenidos con bortezomib en modelos in vitro, ex vivo y modelos animales sugieren que éste aumenta la diferenciación y la actividad de los osteoblastos e inhibe su función. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por una enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

Ensayos clínicos

Estudios clínicos de fase 2 de mieloma múltiple recidivante

La seguridad y la eficacia de VELCADE® IV se evaluaron en un estudio multicéntrico abierto, de un solo grupo, realizado con 202 pacientes que habían recibido al menos dos tratamientos anteriores y que habían mostrado progresión de la enfermedad con el tratamiento más reciente. La mediana del número de tratamientos previos era de seis. La tabla 13 resume las características basales de los pacientes y de la enfermedad.

Se administró una inyección IV en bolo de VELCADE® 1,3 mg/m^2 dos veces por semana durante 2 semanas, seguido de un descanso de 10 días (ciclo de tratamiento de 21 días) durante un máximo de 8 ciclos. El estudio contemplaba modificaciones en la dosis en caso de toxicidad (ver la sección "Posología y administración"). Los pacientes que respondieron a VELCADE® podían continuar con el tratamiento en un estudio de extensión.

Tabla 13. Resumen de las características de la población de pacientes con mieloma múltiple y de la enfermedad*

	(N = 202)
Características de los pacientes	
Mediana de edad en años (rango)	59 meses (34, 84)
Género: masculino/femenino	60% / 40%
Raza: caucásica/negra/otras	81% / 10% /8%
Puntuación en la escala de Karnofsky 70	20%
Hemoglobina < 100 g/l	44%
Recuento plaquetario <75 × 10^9/l	21%
Características de la enfermedad	

Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadena ligera	60% / 24% /14%
Mediana de $\beta_2$microglobulina (mg/l)	3,5
Mediana del aclaramiento de creatinina (ml/min)	73,9
Anomalías citogenéticas	35%
Deleción del cromosoma 13	15%
Duración mediana del mieloma múltiple desde el diagnóstico (en años)	4,0
Tratamiento previo	
Cualquier esteroide previo por ej. dexametasona, VAD	99%
Cualquier tratamiento previo con agentes alquilantes por ej. MP, VBMCP	92%
Cualquier tratamiento previo con antraciclinas por ej. VAD, mitoxantrona	81%
Cualquier tratamiento previo con talidomida	83%
Ha recibido al menos 2 de los anteriores	98%
Ha recibido al menos 3 de los anteriores	92%
Ha recibido los 4 anteriores	66%
Cualquier trasplante de células troncales u otros tratamientos en dosis altas	64%
Tratamientos previos experimentales o de otro tipo	44%

* Basado en el número de pacientes de los que hay datos basales disponibles

La tabla 14 ilustra la respuesta a VELCADE® solo. Las tasas de respuesta a VELCADE® solo fueron determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) según los criterios publicados por Bladé y otros. Para considerar respuesta completa se requería < 5% de células plasmáticas en médula, 100% de reducción de la proteína M y resultado negativo en la prueba de inmunofijación (IF). Además, se muestran las tasas de respuesta basadas en los criterios del Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG). Para considerar respuesta SWOG se requería un descenso ≥ 75% de la proteína de mieloma en suero y/o≥ 90% de la proteína en orina. En total, se evaluó la respuesta de 188 pacientes. El CRI no pudo evaluar la respuesta de 9 pacientes cuya enfermedad no era medible. Se excluyeron 5 pacientes del análisis de eficacia porque habían recibido un tratamiento previo mínimo.

El 98% de los pacientes del estudio recibió una dosis inicial de 1,3 mg/m^{2}por vía IV. El 28% de estos pacientes recibió una dosis de 1,3 mg/m^{2}durante todo el estudio, mientras que un 33% de los pacientes que comenzaron con 1,3 mg/m^{2}debieron reducir la dosis. Un 63% de los pacientes tuvo que suspender al menos una dosis. En general, los pacientes con una RC confirmada recibieron 2 ciclos más de tratamiento con VELCADE®. Se recomendó que los pacientes respondedores recibieran hasta 8ciclos de tratamiento con VELCADE®. En promedio se administraron seis ciclos.

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 38 días (rango de 30 a 127 días).
La mediana de supervivencia de todos los pacientes reclutados fue de 16 meses (rango de <1 a 18+ meses).

Tabla 14. Resumen de los resultados de la enfermedad

Análisis de la respuesta (monoterapia con VELCADE®) N = 188	**N (%)**	**(IC 95%)**
Tasa de respuesta global (Bladé) (RC + RP)	52 (27,7%)	(21, 35)
Respuesta completa (RC)[1]	5 (2,7%)	(1, 6)
Respuesta parcial (RP)[2]	47 (25%)	(19, 32)
Remisión clínica (SWOG)[3]	33 (17,6%)	(12, 24)
Duración mediana de la respuesta estimada según Kaplan-Meier (IC 95%)	365 días	(224, NE)

[1] Para respuesta completase requería <5% de células plasmáticas en médula, 100%de reducción de la proteína M y prueba de inmunofijación (IF) negativa.

[2] Para respuesta parcial se requería una reducción de la proteína de mieloma ≥50% en suero y ≥90% en orina en al menos 2 ocasiones, durante un mínimo de 6 semanas, así como enfermedad ósea y calcio estables.

[3] Para remisión clínica (SWOG) se requería un descenso de la proteína de mieloma≥ 75% en suero y/o ≥ 90% en orina, en al menos 2 ocasiones durante un mínimo de 6 semanas, así como enfermedad ósea y calcio estables.

En este estudio, la tasa de respuesta a VELCADE® fue independiente del número y el tipo de tratamientos anteriores. Hubo una menor probabilidad de respuesta en pacientes con >50% de células plasmáticas o con anomalías citogenéticas en la médula ósea. Se observó respuesta en los pacientes con anomalías del cromosoma 13.

Se realizó un pequeño estudio de dosis-respuesta en 54 pacientes con mieloma múltiple, que recibieron una dosis de 1,0 mg/m2 o de 1,3 mg/m^2 dos veces por semana, en dos de cada tres semanas, se obtuvo una única respuesta completa con cada una de las dosis y tasas globales de respuesta (RC + RP) del 30% (8/27) con 1,0 mg/m^{2}y del 38% (10/26) con 1,3 mg/m^2.

Los pacientes que no alcanzaron una respuesta óptima con el tratamiento con VELCADE® solo (enfermedad progresiva o estable después de 2 ó 4 ciclos, respectivamente) podían recibir dexametasona en dosis altas, junto con VELCADE®(40 mg de dexametasona por vía oral con cada dosis de VELCADE®,a razón de 20 mg el día que se administraba VELCADE® y 20 mg al día siguiente [días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12], es decir 160 mg en 3 semanas).En total, 74 pacientes recibieron dexametasona combinada con VELCADE® y se evaluó su respuesta. El 18% (13/74) de estos pacientes alcanzó o mejoró la respuesta con el tratamiento combinado (RC 11% o RP 7%).

Estudio clínico aleatorizado y abierto de mieloma múltiple recidivante donde se compara VELCADE® con dexametasona

Se realizó un estudio clínico prospectivo de fase 3, internacional, aleatorizado (1:1), estratificado y abierto, en el que participaron 669 pacientes, designado para determinar si VELCADE® resultaba en una mejora del tiempo hasta la progresión (TTP, por sus siglas en inglés), comparado con altas dosis de dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple progresivo seguido de 1 a 3 tratamientos previos. Los pacientes considerados ser refractarios a una alta dosis de dexametasona previa fueron excluidos, al igual que los que tenían neuropatía periférica basal de grado ≥ 2 o recuento plaquetario basal <50.000/µl. Se pudo evaluar la respuesta de un total de 627 pacientes.

Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de tratamiento recibidas anteriormente (1 línea de tratamiento anterior frente a más de 1 línea), el tiempo de progresión en relación al tratamiento previo (progresión durante el tratamiento más reciente o dentro de los 6 meses posteriores a la terminación del mismo, frente a una recaída ocurrida > 6 meses después de

haber recibido el tratamiento más reciente) y niveles de β_2-microglobulina durante el cribado (≤ 2,5 mg/l frente a >2,5 mg/l).

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

Tabla15: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el ensayo en fase 3 de mieloma múltiple

Características de los pacientes	**VELCADE® (N = 333)**	**Dexametasona (N = 336)**
Mediana de edad en años (rango)	62,0 meses (33, 84)	61,0 meses (27, 86)
Género: masculino/femenino	56% / 44%	60% / 40%
Raza: caucásica/negra/otras	90% / 6% /4%	88% / 7% /5%
Puntuación en la escala de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 100 g/l	32%	28%
Recuento plaquetario <75 × 10^9/l	6%	4%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadena ligera	60% / 23% /12%	59% / 24% /13%
Mediana de $\beta_2$microglobulina (mg/l)	3,7	3,6
Mediana de albúmina (g/l)	39,0	39,0
Aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Mediana de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (años)	3,5	3,1
Número de líneas de tratamiento previas		
Mediana	2	2
1línea previa	40%	35%
>1 línea previa	60%	65%
Todos los pacientes	(N = 333)	(N = 336)
Cualquier esteroide previo por ej. dexametasona, VAD	98%	99%
Cualquier antraciclina previa por ej. VAD, mitoxantrona	77%	76%
Cualquier agente alquilante previo por ej. MP, VBMCP	91%	92%
Cualquier tratamiento previo con talidomida	48%	50%
Alcaloides de la vinca	74%	72%
Trasplante previo de células troncales u otros tratamientos en dosis altas	67%	68%
Tratamientos previos experimentales o de otro tipo	3%	2%

Los pacientes del grupo de tratamiento con VELCADE® recibieron 8 ciclos de tratamiento de 3 semanas, seguidos de 3 ciclos de tratamiento de 5 semanas. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, se administró VELCADE® solo en dosis de 1,3 mg/m^2 mediante inyección IV en bolo dos veces por semana durante 2 semanas, los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, se administró VELCADE®solo en dosis de 1,3 mg/m^2mediante inyección IV en bolo una vez por semana durante 4 semanas, los días 1, 8, 15 y 22, seguido de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35) (ver la sección "Posología y administración)".

Los pacientes del grupo de tratamiento con dexametasona recibieron 4 ciclos de tratamiento de 5 semanas seguidos de 5 ciclos de tratamiento de 4 semanas. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, se administró dexametasona en dosis de 40mg/día por vía oral una vez al día, los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, seguido de un período de descanso de 15 días (días 21 a 35). Dentro de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, se administró dexametasona en dosis de 40 mg/día por vía oral una vez al día, los días 1 a 4, seguido de un período de descanso de 24 días (días 5 a 28). A los pacientes con enfermedad progresiva documentada durante el tratamiento con dexametasona se les ofreció VELCADE® a una dosis estándar y se les incluyó en un estudio complementario.

Después de un análisis provisional programado del tiempo hasta la progresión, se interrumpió el tratamiento del grupo de dexametasona y todos los pacientes asignados aleatoriamente a recibir dexametasona recibieron VELCADE®, independientemente del estado de su enfermedad. En ese momento de terminación del estudio, se realizó un análisis estadístico final. Debido a la finalización prematura del estudio, la duración mediana del seguimiento de los pacientes supervivientes (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 tratamiento, y el 13% recibió al menos una dosis en un total de 11 ciclos. El número medio de dosis de VELCADE® durante el estudio fue de 22, con un rango de 1a 44. En el grupo de dexametasona, el 40% de los pacientes recibieron al menos una dosis en los 4 ciclos de 5 semanas de tratamiento, y el 6% recibió al menos una dosis en un total de 9 ciclos.

En la Tabla 16 se presenta el análisis del tiempo hasta los eventos y las tasas de respuesta. La respuesta y la progresión de la enfermedad se analizaron según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT, por sus siglas en inglés). Para considerar respuesta completa (RC) se requería <5% de células plasmáticas en la médula ósea, 100% de reducción de la proteína M y prueba de inmunofijación negativa (IF^-). Para considerar respuesta parcial (RP) se requería una reducción de la proteína de mieloma ≥50% en suero y≥90% en orina en al menos 2 ocasiones durante un mínimo de 6 semanas, así como enfermedad ósea y calcio estables. Se consideró respuesta casi completa (RcC) cuando se cumplían todos los criterios de la respuesta completa, incluida la reducción del 100% de la proteína M mediante electroforesis proteica, aunque seguía siendo detectable mediante inmunofijación (IF^+).

Tabla 16. Resumen de los análisis de eficacia del estudio aleatorizado de fase 3 de mieloma múltiple

	Todos los pacientes		**1 línea de tratamiento previo**		**>1 línea de tratamiento previo**	
	VELCADE®	**Dex**	**VELCADE®**	**Dex**	**VELCADE®**	**Dex**
Criterio de valoración de eficacia	**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)
Mediana [a] (IC 95%)	6,2 meses (4,9;6,9)	3,5 meses (2,9;4,2)	7,0 (6,2; 8,8)	5,6 (3,4; 6,3)	4,9 (4,2; 6,3)	2,9 (2,8; 3,5)
Tasa de riesgo[b]	0,55		0,55		0,54	

(IC 95%)	(0,44; 0,69)		(0,38; 0,81)		(0,41; 0,72)	
valor de p [c]	<0,0001		0,0019		<0,0001	
Supervivencia global Eventos (muertes) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Tasa de riesgo[b] (IC 95%)	0,57 (0,40; 0,81)		0,39 (0,19; 0,81)		0,65 (0,43; 0,97)	
valor de p[c,d]	<0,05		<0,05		<0,05	
Tasa de respuesta Población[e] n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
RC[f] n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
RP[f] n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
RcC[fg] n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (< 1)
RC + RP[f] n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
valor p[h]	<0,0001		0,0035		<0,0001	
Mediana de duración de la respuesta						
RC[f]	9,9 meses	NE[i]	9,9 meses	NE	6,3 meses	NA [j]
nRC[f]	11,5 meses	9,2 meses	NE	NE	11,5 meses	9,2 meses
RC + RP[f]	8,0 meses	5,6 meses	8,1 meses	6,2 meses	7,8 meses	4,1 meses

[a] Estimativo de Kaplan Meier.
[b] Cociente de riesgos basado en el modelo proporcional de riesgo de Cox con el tratamiento como única variable independiente. Una tasa de riesgo menor a 1 indica ventaja para VELCADE®.
[c] Valor de p basado en el análisis estratificado de rangos logarítmicos incluidos los factores de estratificación de aleatorización.
[d] No se puede calcular el valor exacto de p.
[e] La población de respuesta incluye pacientes cuya enfermedad era medible en la situación basal y que recibieron como mínimo una dosis de la medicación del estudio.
[f] Criterios del EBMT[1]; la RcC cumple con todos los criterios del EBMT para la RC, pero tiene IF positiva. Según los criterios del EBMT, la RcC se encuentra en la categoría de RP.
[g] Se desconoce la IF en 2 pacientes.
[h] Valor de p para la tasa de respuesta (RC + RP) según la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación.
[i] No estimable.
[j] No procede; no hay pacientes en esa categoría.

Estudio clínico aleatorizado y abierto de mieloma múltiple recidivante donde se compara VELCADE® IV y 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 recidivante, aleatorizados con un cociente de 2:1 para recibir 1,3 mg/m^2 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 < 50.000/µl 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 17 resume las características basales de los pacientes y de la enfermedad.

Tabla 17. Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 3 de VELCADE® IV frente a SC

Características de los pacientes	**IV**	**SC**
	N = 74	**N = 148**
Mediana de edad en años (rango)	64,5 (38,86)	64,5 (42,88)
Género: masculino/femenino	64% / 36%	50% / 50%
Raza: Caucásico/asiático	96% / 4%	97% / 3%
Puntuación en la escala de Karnofsky ≤ 70	16%	22%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadena ligera	72% / 19% /8%	65% / 26% /8%
Estadio ISS[a] I/II/III (%)	27/41/32	27/41/32
Mediana de $\beta_2$microglobulina (mg/l)	4,25	4,20
Mediana de albúmina (g/l)	3,60	3,55
Aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)
Mediana de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (años)	2,93	2,68
Número de líneas terapéuticas de tratamiento previas		
1 línea previa	65%	62%
>1 línea previa	35%	38%

[a] Los estadios ISS se derivan de los datos de valores basales del laboratorio central.

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 18).

Tabla 18. Resumen del análisis de eficacia para la administración SC de VELCADE® en comparación con la administración IV

	VELCADE® IV		**VELCADE® SC**
Población en la que se evalúa la respuesta (a)	**N = 73**		**N = 145**
Tasa de respuesta en 4 ciclos			
TRG (RC+RP)	31 (42)		61 (42)
valor de p (b)		0,00201	
RC n (%)	6 (8)		9 (6)
RP n(%)	25 (34)		52 (36)
RcC n (%)	4 (5)		9 (6)
Tasa de respuesta en 8 ciclos			
TRG (RC+RP)	38 (52)		76 (52)

valor de p (b)	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n(%)	29 (40)	61 (42)
RcC n (%)	7 (10)	14 (10)
Población por intención de tratar(c)	**N = 74**	**N = 148**
Mediana del tiempo hasta la progresión en meses	9,4	10,4
(IC 95%)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Cociente de riesgos (IC 95%) (d)	0,839 (0,564; 1,249)	
valor de p (e)	0,38657	
Supervivencia libre de progresión en meses	8,0	10,2
(IC 95%)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Cociente de riesgos (IC 95%) (d)	0,824 meses (0,574; 1,183)	
valor de p (e)	0,295	
1 año de supervivencia global(%)(f)	76,7	72,6
(IC 95%)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

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

		Mejor respuesta tras 8 ciclos (N = 121)		
Grupo de tratamiento	Total	Categoría, n (%)		
Mejor respuesta en el ciclo 4 *	n (%)	RC	RP	No responde
IV	39 (32)	3 (8)	20 (51)	16 (41)
RC	1 (1)	1 (100)	0	0
RP	15 (12)	2 (13)	13 (87)	0

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

* 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).

Retratamiento con VELCADE® en Mieloma múltiple recidivante
El estudio MMY-2036 fue un estudio abierto, multicéntrico designado para determinar la eficacia y seguridad del retratamiento con VELCADE® en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los pacientes habían tolerado previamente VELCADE® 1,0 o 1,3 mg/m^2 solo o en combinación con otros agentes, tuvieron CR o PR al completar la terapia con VELCADE® y subsecuentemente recayeron.

Como se estableció según el criterio EBMT, el principal criterio de valoración de mejor respuesta se alcanzó en el 40% de los pacientes que tuvieron una respuesta de PR o mejor incluyendo 1% de los cuales tuvieron una mejor respuesta de CR. En este 40% de pacientes (n=50) que tuvieron una mejor respuesta de PR o mejor, el tiempo medio de progresión (TTP) fue 8,4 meses (rango: 3,3 a 20,7 meses). La duración media de respuesta en estos pacientes fue 6,5 meses (rango: 0,6 a 19,3 meses).

Tratamiento combinado de VELCADE® con Doxorubicina Liposomal Pegilada
Un estudio Fase 3 aleatorizado, grupo paralelos, abierto, multicéntrico fue llevado a cabo en 646 pacientes comparando la seguridad y eficacia de la terapia combinada con VELCADE® más doxorubicina liposomal pegilada con VELCADE® en monoterapia, en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 terapia previa y que no progresaron mientras recibían terapia basada en antraciclina. El principal criterio de eficacia fue TTP mientras que los segundos criterios de eficacia fueron OS y ORR (CR+PR), usando el criterio según EBMT.

Hubo una mejoría significante en el criterio de valoración primario de tiempo de progresión (TTP) para los pacientes tratados en terapia combinada de VELCADE® y doxorubicina liposomal pegilada. Un análisis interino definido por protocolo (basado en 249 eventos de TTP) gatillaron la finalización temprana de estudios para eficacia. Este análisis interino mostró una reducción del riesgo de TTP de 45% (CI 95%; 29 – 57%), p<0,0001. El TTP medio fue 6,5 meses para los pacientes en monoterapia con VELCADE® comparado con 9,3 meses para los pacientes en terapia

combinada con VELCADE® más doxorubicina liposomal pegilada. Estos resultados, aunque no son maduros, constituyeron un análisis final definido por protocolo.

Tratamiento combinado de VELCADE® con Dexametasona
El estudio MMY-2045 fue un estudio Fase 2 aleatorizado abierto para evaluar VELCADE® en combinación con dexametasona (Vc+Dex) seguido de Vc+Dex o Vc+Dex en combinación con ciclofosfamida (VDC), o lenalidomida (VDL). Se inscribieron 163 pacientes con mieloma múltiple recidivante/progresivo o refractario. El principal criterio de valoración de eficacia fue el ORR. Los criterios de valoración secundarios fueron cambios en la función renal luego de 4 ciclos de tratamiento Vc+Dex, tiempo de respuesta, TTP, duración de la respuesta, PFS, 1 año de sobrevida, y OS.

Los resultados de eficacia claves en 144 pacientes que recibieron combinación de VELCADE® más dexametasona se presentan en la tabla 23. Los resultados demuestran un beneficio incrementado cuando se compara con los previos, estudio de monoterapia de VELCADE® bien controlado (APEX) y un efecto positivo de la combinación de Vc+Dex en los rangos de respuesta, TTP, tiempo de la primera respuesta, PFS, y tasa de sobrevida de 1 año. Los resultados también son consistentes con el Estudio MMY-3021 en el cual una mejora en la respuesta se vió cuando se agregó dexametasona al tratamiento con VELCADE® en pacientes con mieloma múltiple luego de 4 ciclos.

Tabla 23: Resultados de eficacia claves para la combinación de VELCADE® más Dexametasona (Estudio MMY-2045)

	Vc+Dex (N=144)
Tiempo de progresión	N=144
Número de eventos (%)	72 (50,0)
Mediana de días (meses) [a]	366,0 (12,0)
Sobrevida libre de progresión	N=144
Número de eventos	85 (59,0)
Mediana de días (meses) [a]	311,0 (10,2)
Tasa de respuesta general; n (%)	N=144
Total (CR+VGPR+PR)	101 (70,1)
CR	13 (9)
VGPR	48 (33,3)
PR	40 (27,8)
Tiempo para la primera respuesta	N=144
Mediana de días (meses) [a]	43,0 (1,4)
Duración de la respuesta general	N=101
Número de eventos (%)	55 (54,5)
Mediana de días (meses) [a]	345,0 (11,3)
Sobrevida general	N=144
Número de muertes (%)	49 (34,0)
Estimación de 1 año de sobrevida (CI 95%)	80% (73%, 87%)

CR=respuesta completa; HR=cociente de riesgo; Nro=número; PR=respuesta parcial; Vc=VELCADE®; VGPR= muy buena respuesta parcial
[a] Meses=días/30.4375
[b] no se alcanzó la sobrevida general media en el tiempo de corte clínico para el análisis final (30 de septiembre de 2011)

Estudio clínico abierto aleatorizado en pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo
Se realizó un estudio clínico prospectivo de fase 3, internacional, abierto y aleatorizado (1:1) con 682 pacientes para determinar si VELCADE® (1,3 mg/m^2) en combinación con melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) mejoraba el tiempo hasta la progresión, en comparación con el melfalán (9 mg/m^2) y la prednisona (60 mg/m^2) en pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo. Este estudio incluyó a pacientes que no eran candidatos a trasplante de células madre. Se administró el tratamiento durante un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y se interrumpió prematuramente por el avance de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. La tabla 20 resume las características basales demográficas y de la enfermedad.

Tabla 20. Resumen de las características basales de la enfermedad y de los pacientes del estudio VISTA

Características de los pacientes	**VcMP N = 344**	**MP N = 338**
Mediana de edad en años (rango)	71,0 meses (57;90)	71,0 meses (48;91)
Género: masculino/femenino	51% / 49%	49% / 51%
Raza: caucásica/asiática/negra/otra	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Puntuación en la escala de Karnofsky ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina < 100 g/l	37%	36%
Recuento plaquetario <75 × 10^9/l	< 1%	1%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadena ligera	64% / 24% /8%	62% / 26% /8%
Mediana de $\beta_2$microglobulina (mg/l)	4,2	4,3
Mediana de albúmina (g/l)	33,0	33,0
Aclaramiento de creatinina≤ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

Al momento de realizar el análisis provisional previamente especificado, se cumplía el criterio de valoración principal, el tiempo hasta la progresión, y se les ofreció un tratamiento con VcMP a los pacientes del grupo MP. La mediana de seguimiento fue de 16,3 meses. La actualización final de la supervivencia se realizó con una mediana de seguimiento de 60,1 meses. Se observó un aumento significativo de la supervivencia en el grupo tratado con VcMP (CR = 0,695; p = 0,00043) independientemente del tratamiento posterior, incluidos los regímenes basados en VELCADE®. La mediana estimada de supervivencia del grupo tratado con MP fue de 43,1 meses y la del grupo tratado con VcMP fue de 56,4 meses. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21. Resumen de los análisis de eficacia en el estudio VISTA

Criterio de valoración de la eficacia	**VcMP n=344**	**MP n=338**
Tiempo hasta la progresión		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana[a] (IC 95%)	20,7 meses (17,6;24,7)	15,0 meses (14,1;17,9)

Cociente de riesgo[b] (IC 95%)	0,54 (0,42;0,70)	
valor de p [c]	0,000002	
Supervivencia libre de progresión, en meses Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana[a] (IC 95%)	18,3 meses (16,6;21,7)	14,0 meses (11,1;15,0)
Cociente de riesgo[b] (IC 95%)	0,61 (0,49;0,76)	
valor de p [c]	0,00001	
Supervivencia global* Eventos (muertes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana[a] (IC 95%)	56,4 meses (52,8;60,9)	43,1 meses (35,3;48,3)
Cociente de riesgo[b] (IC 95%)	0,695 (0,567;0,852)	
valor de p [c]	0,00043	
Tasa de respuesta Población[e] n = 668	**n=337**	**n=331**
RC[f]n (%)	102 (30)	12 (4)
RP[f]n(%)	136 (40)	103 (31)
RcC n (%)	5 (1)	0
RC + RP[f]n (%)	238 (71)	115 (35)
valor de p[d]	$<10^{10}$	
Reducción de proteína M en suero Población[g] n = 667	n=336	n=331
>= 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tiempo hasta la primera respuesta en RC + RP		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
Mediana[a] de duración de la respuesta		
RC[f]	24,0 meses	12,8 meses
RC + RP[f]	19,9 meses	13,1 meses
Tiempo hasta el siguiente tratamiento Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana[a] (IC 95%)	27,0meses(24,7;31,1)	19,2 meses (17,0;21,0)
Cociente de riesgo[b] (IC 95%)	0,557 (0,462;,0,671)	
valor de p [c]	(<0,000001)	

Nota: Todos los resultados se basan en el análisis realizado con una mediana de seguimiento de 16,3 meses excepto el análisis de supervivencia global, que se realizó con una mediana de seguimiento de 60,1 meses.

[a]Estimativo de Kaplan Meier

[b]Estimativo del cociente de riesgos basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para los factores de estratificación: beta-2-microglobulina, albúmina y región. Un riesgo relativo inferior a 1 indica una ventaja para VcMP

[c]Valor de p nominal basado en la prueba estratificada de rangos logarítmicos ajustada para los factores de estratificación: beta2-microglobulina, albúmina y región.

[d] Valor de p para la tasa de respuesta (RC + RP) según la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación.

[e]La población de respuesta incluye pacientes con enfermedad medible en la situación basal

[f]Criterios EBMT

[g]Todos los pacientes aleatorizados con enfermedad secretora
[*]Actualización de la supervivencia con una duración mediana del seguimiento de 60,1 meses.
NE: no estimable

Estudio clínico en fase 2 de grupo único, realizado en pacientes con linfoma de células del manto recidivante después de un tratamiento previo

La eficacia y seguridad de VELCADE® en el linfoma de células del manto recidivante o refractario se evaluaron en un estudio multicéntrico, abierto y de grupo único, realizado en 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido al menos un tratamiento previo. VELCADE® se administró a la dosis recomendada 1,3 mg/m^2. La mediana del número de ciclos administrados para todos los pacientes fue de 4 (rango de 1 a 17) y la de los pacientes que respondieron fue de 8. La **tabla 22**muestra las tasas de respuesta a VELCADE®.

Tabla 22. Resumen de resultados de la enfermedad en un estudio en fase 2 sobre linfoma de células del manto

***Análisis de la respuesta (N = 141)**	**N (%)**	**IC95%**
Tasa de respuesta global (IWRC) (RC + RCnc + RP)	47 (33)	(26,42)
Respuesta completa (RC + RCnc)	11 (8)	(4,14)
RC	9 (6)	(3,12)
RCnc	2 (1)	(0,5)
Respuesta parcial (RP)	36 (26)	(19,34)
Análisis del tiempo hasta el evento	**Mediana**	**IC 95%**
Duración estimada de la respuesta según Kaplan-Meier		
RC + RCnc+ RP (N = 47)	9,2 meses	(4,9;13,5)
RC + RCnc(N = 11)	13,5 meses	(13,5, NE)
Tiempo estimado hasta la progresión según Kaplan-Meier (N = 155)	6,2 meses	(4,0;6,9)
**Intervalo libre de tratamiento estimado según Kaplan-Meier, RC + RCnc (N = 11)	13,8 meses	(13,4, NE)
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento		
RC + RCnc+ RP (N = 47)	12,7 meses	(9,33, NE)
RC + RCnc(N = 11)	19,4 meses	(17,8, NE)

[*] Basado en los criterios del taller internacional sobre respuesta (International Response Workshop Criteria, IRWC)
RCnc = respuesta completa no confirmada (English: CRu = Complete Response unconfirmed)
NE = no estimable, **Análisis adicionales

Con una mediana de seguimiento de más de 13 meses de los pacientes supervivientes, la mediana de supervivencia aún no se había alcanzado y la estimación de supervivencia a 1 año según Kaplan-Meier fue del 69%. La estimación de Kaplan-Meier de supervivencia a 1 año fue del 94% para los pacientes que respondieron al tratamiento y del 100% para los que alcanzaron la respuesta completa (RC o RCnc).

Linfoma de células del manto no tratado anteriormente

Se realizó un estudio de fase 3, abierto y aleatorizado (LYM-3002) en 487 pacientes adultos con linfoma de células de manto no tratado anteriormente (etapa II, III o IV) para determinar si VELCADE® administrado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y

prednisona (VcR-CAP) resultó en una mejora en la progresión de la supervivencia libre (PFS) en comparación con la combinación de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP). El estudio clínico utilizó confirmación patológica independiente y una evaluación radiológica independiente.

Pacientes en el grupo de tratamiento VcR-CAP recibieron VELCADE® (1,3 mg/m^2) administrado por vía intravenosa en los días 1, 4, 8, y 11 (días del período de descanso 12-21); rituximab (375 mg/m^2) en el día 1; ciclofosfamida (750 mg/m^2) en el día 1; doxorubicina (50 mg/m^2) en el día 1; y prednisona (100 mg/m^2) desde el día 1 hasta el día 5 del ciclo de tratamiento de 21 días Para los pacientes con una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se dan dos ciclos de VELCADE® adicionales.

La mediana de la edad de los pacientes era 66 años, 74% de ellos masculinos, 66% eran caucásicos y32% asiáticos. El 69% de los pacientes presentó un aspirado de la médula ósea positivo o una biopsia positiva de la médula ósea para MCL, 35% de los pacientes presentaron un puntaje de 3 (alto-intermedio) en el Índice de pronóstico internacional (IPI), y un 74% tenía la enfermedad en etapa IV. La mediana del número de ciclos recibidos por los pacientes en ambos grupos de tratamiento fue de 6 con el 17% de los pacientes en el grupo R-CHOP y 14% de los sujetos en el grupo VcR-CAP que recibieron 2 ciclos adicionales. La mayoría de los pacientes en ambos grupos recibieron 6 ciclos o más de tratamiento, 83% en el grupo R-CHOP y 84% en el grupo VcR-CAP.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue supervivencia libre de progresión basado en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (IRC). Los criterios de valoración secundarios incluían, tiempo hasta progresión (TTP), tiempo hasta el próximo tratamiento anti linfoma (TNT), duración del intervalo libre de tratamiento (TFI), tasa de respuesta en general (ORR) y tasa de respuesta completa (RC/RCu), supervivencia en general (OS) y duración de la respuesta. Los criterios de respuesta utilizados para evaluar la eficacia se basaron en los criterios del taller internacional sobre respuesta (International Response Workshop Criteria, IRWC)[6].

Se observó un beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento VcR-CAP para PFS, TTP, TNT, TFI, tasa de respuesta completa general, y sobrevida general. A una mediana de seguimiento de 40 meses una mejora del 59% en el criterio de valoración primario de PFS (tasa de riesgo [HR]=0,63; p <0,001) en comparación con el grupo R-CHOP (mediana= 14,4 meses). La mediana de la duración de la respuesta completa fue más de el doble en el grupo VcR-CAP (42,1 meses) en comparación con el grupo R-CHOP (18 meses) y la duración de la respuesta en general fue 21,4 meses más larga en el grupo VcR-CAP. A una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de OS (56,3 meses en el grupo R-CHOP, y no alcanzada en el grupo VcR-CAP) se favoreció al grupo VcR-CAP (HR estimado=0,80; p=0,173). Existió una tendencia hacia la prolongación de la supervivencia en general favoreciendo al grupo VcR-CAP; la tasa de sobrevida estimada de 4 años fue del 53,9% en el grupo R-CHOP y del 64,4% en el grupo VcR-CAP.

El análisis final para OS se realizó luego de una mediana de seguimiento de 82 meses. La mediana de OS en el grupo VR-CAP fue de 90,7 meses, casi tres años más que la OS alcanzada en el grupo R-CHOP, el cual fue 55,7 meses (HR=0,66; p=0,001).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23. Resumen de resultados de eficacia en un estudio en fase 3 sobre linfoma de células del manto (LYM-3002)

Criterio de valoración de la eficacia	**VcR-CAP**	**R-CHOP**	
n: Pacientes ITT	243	244	
Supervivencia libre de progresión (IRC)[a]			
Eventos n (%)	133 (54,7)	165 (67,6)	RH[d](IC 95%)=0,63 (0,50;0,79) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC 95%) (meses)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Supervivencia libre de progresión (investigador)[b]			
Eventos n (%)	128 (52,7)	179 (73,4)	RH[d](IC 95%)=0,51 (0,41; 0,65) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC 95%) (meses)	30,7 (25,1; 37,3)	16,1 (14,0; 18,4)	
Tiempo hasta la progresión			
Eventos n (%)	114 (46,9)	148 (60,7)	RH[d](IC 95%)=0,58 (0,45;0,74) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC 95%) (meses)	30,5 (22,9; 40,9)	16,1 (13,7; 18,1)	
Tiempo hasta la siguiente terapia			
Eventos n (%)	94 (38,7)	145 (59,4)	RH[d](IC 95%)=0,50 (0,38; 0,65) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC 95%) (meses)	44,5 (38,8; NE)	24,8 (22,1; 27,5)	
Intervalo libre de tratamiento			
n: todos los pacientes tratados	240	242	
Eventos n (%)	93 (38,8)	145 (59,9)	RH[d](IC 95%)=0,50 (0,38;0,65) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC95%) (meses)	40,6 (33,6; NE)	20,5 (17,8; 22,8)	
Supervivencia global a una mediana de seguimiento de 82 meses			
n: pacientes ITT	243	244	
Eventos n (%)	103 (42,4)	138 (56,6)	RH[d](IC 95%)=0,66 (0,51;0,85) valor de p[e]< 0,001
Mediana[c](IC 95%) (meses)	90,7 (71,4, NE)	55,7 (47,2; 68,9)	
Tasa de respuesta			
n: pacientes con respuesta evaluable	229	228	
Respuesta completa en general (RC+RCu)[h] n(%)	122 (53,3)	95 (41,7)	RH[d](IC 95%)=1,688 (1,148;2,481) valor de p[g]=0,007
Respuesta radiológica en general (RC+RCu+RP)[i] n(%)	211 (92,1)	204 (89,5)	RH[d](IC 95%)=1,428 (0,749;2,722) valor de p[g]=0,275
Mediana de la duración de la respuesta			
Duración de la respuesta completa (RC+RCu)[j]			
n= pacientes con respuesta evaluable	122	95	
Mediana[c](IC 95%) (meses)	42,1 (30,7; 49,1)	18,0 (14,0; 23,4)	
Duración de la respuesta (RC+RCu+RP)[k]			
n: pacientes con respuesta evaluable	211	204	

Criterio de valoración de la eficacia	VcR-CAP	R-CHOP	
n: Pacientes ITT	243	244	
Mediana[c](IC 95%) (meses)	36,5 (26,7; 46,7)	15,1 (12,5; 17,0)	

Nota: todos los resultados están basados en el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 40 meses, excepto para el análisis de sobrevida global.

[a] Basado en la evaluación de IRC (solamente datos radiológicos).

[b] Basado en la evaluación del Investigador.

[c] Basado en los estimados de límite de producto de Kaplan Meier

[d] La tasa de riesgo estimado se basa en modelo de Cox estratificado por riesgo IPI y etapa de la enfermedad. Un riesgo relativo inferior a 1 indica una ventaja para VcMP

[e] Basado en la prueba de ranking de logaritmo estratificada por riesgo IPI y etapa de la enfermedad.

[f] Se utiliza el estimado de Mantel-Haenszel del cociente de posibilidades común para tablas estratificadas, con riesgo IPI y etapa de la enfermedad. Como factores de estratificación. Un cociente de posibilidades (OR) superior a 1 indica una ventaja para VcR-CAP

[g] El valor de p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel con riesgo IPI y etapa de la enfermedad. Como factores de estratificación.

[h] Incluyendo todas las RC + RCu, por IRC, médula ósea y LDH.

[i] Incluyendo todas las RC+RCu+RP por IRC sin tener en cuenta la verificación por médula ósea y LDH.

[j] Calculado a partir de la primera fecha de respuesta completa(RC+RCu por IRC, médula ósea y LDH) hasta la fecha de PD o muerte debida a PD.

[k] Calculado a partir de la primera fecha de respuesta (incluyendo todas las RC+RCu+RP por IRC) hasta la fecha de PD o muerte debida a PD.

IRC=Comité de revisión independiente; IPI=índice internacional de pronóstico; LDH = Lactato deshidrogenasa; CR=Respuesta completa; CRu= Respuesta completa sin confirmación PR=Respuesta parcial; IC=Intervalo de confianza, HR=tasa de riesgo; OR= cociente de posibilidades; ITT=intención de tratar; PD=Enfermedad progresiva.

Pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratada previamente

Se realizó un estudio de fase 1/2 para determinar la seguridad y eficacia de VELCADE® en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratada previamente. No se observaron problemas de seguridad durante el estudio y, en particular, VELCADE® no exacerbó los daños al órgano diana (corazón, riñón e hígado). En 49 pacientes evaluables tratados con 1,6 mg/m^{2}por semana o 1,3 mg/m^{2}dos veces por semana, se comunicó una tasa de respuesta del 67,3% (incluida una tasa del 28,6% de RC) medida como respuesta hematológica (proteína M). La tasa de supervivencia a 1 año combinada de estas cohortes de dosis fue del 88,1%.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de VELCADE® en pacientes pediátricos no ha sido establecida para mieloma múltiple y linfoma de células del manto. La seguridad y eficacia de VELCADE® ha sido estudiada en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células pre-ß (LLA). Un ensayo Fase 2, eficacia, seguridad y farmacocinética de un solo grupo fue llevado a cabo por el Grupo de Oncología Infantil en pacientes pediátricos con LLA establecida por la actividad de la adición de bortezomib a quimioterapia de reinducción multi-agente. Los sujetos incluyeron aquellos pacientes con la primera recaída de LLA de células pre-ß entre la edad de 1 y 21 años quienes hayan recaído entre los 36 meses del diagnóstico inicial. El estrato 1 incluyó pacientes con recaída entre los 18 meses del diagnóstico y estrato 2 incluyó pacientes con relapso entre 18-36 meses del diagnóstico.

104 pacientes con LLA fueron evaluados por seguridad: 7 infantes menores a 2 años de edad, 61 niños entre la edad de 2 años hasta 12 años, 19 adolescentes entre la edad de 12 años hasta más jóvenes que 17 años, y 17 adultos entre la edad de 17 y 21 años. No hay datos en pacientes pediátricos con LLA menores a 1 año de edad.

No se observaron nuevos temas de seguridad cuando se agregó VELCADE® al régimen pediátrico estándar de quimioterapia de columna vertebral para LLA de células pre-ß en comparación con el estudio control histórico en el cual el régimen de columna vertebral se daba solo.

VELCADE® (1,3 mg/m^2/dosis) fue administrado dos veces a la semana (Días 1, 4, 8, y 11) con quimioterapia de reinducción durante los primeros 35 días de tratamiento (Bloque 1). Luego se administró VELCADE® en los días 1, 4 y 8 del segundo bloque de 35 días de tratamiento (Bloque 2) con quimioterapia por un total de 7 inyecciones de VELCADE®. VELCADE® no se administró como parte del régimen Bloque 3.

Bloque 1 de reinducción	Citarabina IT (la dosificación depende de la edad) [a] en el día 1 [b] Vincristina IV 1,5 mg/m^2/dosis en los días 1, 8, 15, 22 Doxorubicina IV 60 mg/m^2/dosis en el día 1 Prednisona oral 20 mg/m^2/dosis dos veces al día en los días 1-28 Pegaspargasa IM o IV 2500 UI/m^2/dosis en los días 2, 8, 15 y 22 Metotrexato (la dosificación depende de la edad) [c] SNC negativo: IT en los días 15 y 29 SNC positivo: como MTX/HC/AraC [d] IT en los días 8, 15, 22 y29 VELCADE® IV 1,3 mg/m^2/dosis en los días 1, 4, 8, 11
Bloque 2 de reinducción	Ciclofosfamida IV 440 mg/m^2/dosis en los días 1-5 Etopósido IV 100 mg/m^2/dosis en los días 1-5 Metotrexato (la dosificación depende de la edad) [c] SNC negativo: IT en los días 1 y 22 SNC positivo: como MTX/HC/AraC [d] IT en los días 1 y 22 VELCADE® IV 1,3 mg/m^2/dosis en los días 1, 4, 8, 11 Filgrastim (G-CSF) SC 5 µg/kg/dosis empieza diariamente en el día 6 Metrotexato HD IV 5000 mg/m^2/dosis en el día 22
Bloque 3 de reinducción	Citarabina IV 3000 mg/m^2/dosis cada 12hsen los días 1, 2, y 8, 9 L-asparaginasa IM 6000 UI/m^2/dosis en los días 2, 9 Filgrastim SC 5 µg/kg/dosis empieza diariamente en el día 10

Abreviaciones: IT=intratecal(mente); IV=intravenosa(mente); UI=unidades internacionales; IM=intramuscular(mente); SNC=sistema nervioso central; MTX=metrotexato; HC=hidrocortisona; AraC=citarabina; G-CSF=factor estimulante de colonia granulocitos; SC=subcutánea(mente); HD=dosis alta

[a] dosificación de citarabina IT basada en la edad según: 1-1,99 años, 30 mg; 2-2,99 años, 50 mg; ≥ 3 años, 70 mg

[b] en el día 1 o al tiempo del diagnóstico de punción lumbar hasta 72hs antes del día 1

[c] dosificación de MTX basado en la edad según: 1-1,99 años, 8 mg; 2-2,99 años, 10 mg; ≥ 9 años, 15 mg

[d] dosificación de triple terapia (en mg) basado en las edades según:

	MTX	**HC**	**AraC**
1-1,99 años	8	8	16
2-2,99 años	10	10	20
3-8,99 años	12	12	24
≥ 9 años	15	15	30

La respuesta completa al final del Bloque 1 fue evaluada en los primeros 60 pacientes evaluables para registrarse en el estrato 1 (n=27) y estrato 2 (n=33). En el estrato 1 la tasa CR fue 67% (CI

95%: 46, 84); la tasa de sobrevida libre de evento a los 4 meses fue 44% (CI 95%: 26, 62). En el estrato 2 la tasa CR fue 79% (CI 95%: 61, 91) y la tasa de sobrevida libre de evento a los 4 meses fue 73% (CI 95%: 54, 85).

Uso en pacientes de edad avanzada
No se observaron diferencias, en general, en seguridad y eficacia entre los pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes recibiendo VELCADE®; en los pacientes estudiados con mieloma múltiple y linfoma de células del manto, pero mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no se puede descartar.

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética
Tras la administración intravenosa en bolo de dosis de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2 a once pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones plasmáticas medias máximas tras la primera dosis de bortezomib fueron de 57 ng/ml y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis subsecuentes, las concentraciones plasmáticas medias máximas observadas oscilaron entre 67 ng/ml y 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m^2 y entre 89 ng/ml^2 y 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m^2. La vida media de eliminación del bortezomib con administraciones múltiples fue de 40-193 horas. El bortezomib se elimina más rápidamente tras la primera dosis, en comparación con las dosis posteriores. El aclaramiento corporal total medio fue de 102 y 112 l/h tras la primera dosis de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, respectivamente, y varió de 15 a 32 l/h tras dosis posteriores de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, respectivamente.

En el subestudio farmacocinético/farmacodinámico de fase 3, tras una inyección en bolo IV o subcutánea (SC) de una dosis de 1,3 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 ($AUC_{última}$) fue equivalente para ambas vías de administración, SC e IV.
La $C_{máx}$ 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_{ult} fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 80; 18% y 122; 80%.

Distribución
El volumen de distribución medio del bortezomib osciló entre 1659 y 3294 litros (489- 1884 l/m^2) tras la administración IV de una dosis única o de dosis repetidas de 1,0 mg/m^2 o 1,3 mg/m^2 en pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. La unión media del bortezomib a las proteínas plasmáticas humanas fue del 83% en un rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

Metabolización
Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas por ADNc humano indican que el bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación a través de las enzimas 3A4, 2C19 y 1A2 del citocromo P450. La metabolización del bortezomib mediante las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es mínima. La vía metabólica principal se basa en la eliminación del boro para formar dos metabolitos exentos de boro que luego se hidroxilan hacia diversos metabolitos. Los metabolitos exentos de boro del bortezomib no poseen actividad inhibitoria del proteasoma 26S. Los datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes, obtenidos 10 y 30 minutos

después de la administración IV, indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

Eliminación
Las vías de eliminación del bortezomib no han sido caracterizadas en humanos.

Poblaciones especiales

Edad, género y raza
Se caracterizó la farmacinética de borterzomib tras la administración en bolo intravenoso de dosis de 1,3 mg/m^2, dos veces por semana, a 104 pacientes pediátricos (2-16 años) con leucemia linfoide aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento de bortezomib aumentaba al aumentar el área de superficie corporal (ASC). La media geométrica de aclaramiento (%CV) fue de 7,79 l/h/m^2 (25%), el volumen de distribución en estado de equilibrio fue de 834 l/m^2 (39%) y la vida media de eliminación fue de 100 horas (44%). Después de corregir el efecto del ASC, las otras características demográficas como la edad, el peso corporal o el sexo no tuvieron efectos de importancia clínica en el aclaramiento de bortezomib. El aclaramiento de bortezomib normalizado para el ASC en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.
No se han evaluado los efectos del género y la raza sobre la farmacocinética del bortezomib.

Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del bortezomib IV se evaluó en 60 pacientes con cáncer, utilizando dosis de bortezomib entre 0,5 y 1,3 mg/m^2. Cuando se compara con pacientes que tienen una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no altera el AUC de bortezomib, normalizado con respecto a la dosis. Sin embargo, los valores de AUC normalizado con respecto a la dosis aumentaron aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos pacientes, se recomienda una dosis inicial más baja. Además, se les debe monitorizar cuidadosamente (ver la tabla 4).

Insuficiencia renal
Se realizó un estudio farmacocinético en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, clasificados en los siguientes grupos según sus valores de aclaramiento de creatinina (CrCL): normal (CrCL $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), leve (CrCL=40 a 59 ml/min/1,73 m^2, n=10), moderado (CrCL=20 a 39 ml/min/1,73 m^2, n=9) y grave (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Se incluyó también en el estudio a un grupo de pacientes que recibieron el tratamiento después de la diálisis (n=8). Los pacientes recibieron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m^2 de bortezomib dos veces por semana. La exposición al bortezomib (AUC y $C_{máx}$ normalizados con respecto a la dosis) fue comparable entre todos los grupos (ver la sección “Posología y administración”).

INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con bortezomib.
Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* realizado con células ováricas de hámster chino. El bortezomib

no resultó genotóxico en ensayos de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en ensayos *in vivo* con micronúcleos de ratón.

No se han realizado estudios de fertilidad con el bortezomib pero, en los estudios de toxicidad general, se han evaluado los tejidos del aparato reproductor. En un estudio de toxicidad de 6 meses, realizado con ratas, se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis ≥ 0,3 mg/m^2 (una cuarta parte de la dosis clínica recomendada), y cambios degenerativos en los testículos con una dosis de 1,2 mg/m^2. VELCADE® puede afectar a la fertilidad masculina y femenina.

INCOMPATIBILIDADES

Este producto no se debe mezclar con otros medicamentos, salvo los mencionados en la sección "Instrucciones de empleo y manipulación".

PERÍODO DE VALIDEZ

Observe la fecha de caducidad en el envase exterior.

CONSERVACIÓN

VELCADE® no contiene conservantes antimicrobianos. Si se reconstituye según las instrucciones, VELCADE® se puede conservar a 25 ºC. VELCADE® reconstituido debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. El material reconstituido se puede almacenar hasta 8 horas en el vial original o en una jeringa. El período total de conservación del material reconstituido no debe exceder las 8 horas tras su exposición a la iluminación normal de interior.

Almacenar los viales sin abrir a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Conservarlos en el envase original para protegerlos de la luz.

PRESENTACIÓN

VELCADE® se presenta en envases conteniendo 1 vial de 10 ml.

INSTRUCCIONES DE USO

Precauciones para la administración

VELCADE® es un antineoplásico. Se deben tomar precauciones para su manipulación y preparación. Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada. Se aconseja utilizar guantes e indumentaria protectora para evitar el contacto con la piel. En los ensayos clínicos, el 5% de los pacientes presentó irritación cutánea local pero la extravasación de VELCADE® no se asoció con daño tisular.

Cuando 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, hematomas, enrojecimiento o induración.

Se han descrito casos de administración intratecal inadvertida de VELCADE® con resultado de muerte. VELCADE® se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea.

No administrar VELCADE® por vía intratecal.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa
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.

	IV		**SC**
	(1 mg bortezomib)	(3,5 mg bortezomib)	(3,5 mg bortezomib)
Volumen de diluyente (0,9% cloruro sódico) agregado a un vial para reconstitución.	1,0 ml	3,5 ml	1,4 ml
Concentración final tras la reconstitución (mg/ml)	1,0 mg/ml	1,0 mg/ml	2,5 mg/ml

Con cada vial de VELCADE® se proporcionan unos adhesivos que indican la vía de administración y la concentración prescritas. Estos adhesivos se deben colocar directamente sobre la jeringa y el vial de VELCADE® una vez preparado, para asegurarse de utilizar la vía de administración correcta.

El producto reconstituido debe ser una solución límpida e incolora. Los medicamentos para administración parenteral se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas o cambios en la coloración antes de administrarlos, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observan cambios en la coloración o partículas, no se debe utilizar el producto reconstituido.

Instrucciones para su eliminación
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: BSP Pharmaceuticals S.p.A., Vía Appia Km 65.561, Latina, Italia.
Acondicionamiento secundario por: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Beerse, Bélgica.

Importado y Distribuido por VICENTE SCAVONE & CIA. S.A.E.
Avda. Pastora Céspedes Nº 475 y Cruz Roja Paraguaya. San Lorenzo, Paraguay.

Directora Técnica: Delia Teresita Olmedo. Química Farmacéutica Reg. Nº 4359.
Venta Autorizada por el M.S.P. y B.S.
Venta bajo receta.
Registro Sanitario Nº: 12174-04-EF

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 00980 0521 0040

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en CCDS abril, 2021.

©Janssen 2023