

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de bortezomib (como éster bórico de manitol).

Tras la reconstitución, 1 ml de la solución para inyección intravenosa contiene 1 mg de bortezomib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Pasta o polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con bortezomib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico cualificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, bortezomib puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario (ver sección 6.6).

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de bortezomib después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia

El tratamiento con bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante (ver también la sección 4.4). Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con bortezomib con una reducción de dosis del 25 % (1,3 mg/m² deben reducirse a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1 (ver sección 4.4). Los pacientes con neuropatía severa preexistente solo podrán ser tratados con bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.*

| Gravedad de la neuropatía | Modificación de la posología |
|---|--|
| Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos osteotendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función | Ninguna |
| Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**) | Reducir bortezomib a 1,0 mg/m ² o Modificar la pauta de tratamiento de bortezomib a 1,3 mg/m ² una vez a la semana |
| Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**) | Interrumpir el tratamiento con bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar el tratamiento con bortezomib y reducir la dosis a 0,7 mg/m ² una vez a la semana. |
| Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave. | Suspender bortezomib |

* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia poscomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

- ** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc;
- *** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. Se administra doxorubicina liposomal pegilada a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de bortezomib. Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Combinación con dexametasona

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. La dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de bortezomib.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Para más información con respecto a dexametasona, ver la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión

Si desea información sobre los ajustes de la dosis de bortezomib en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, se administra bortezomib dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, se administra bortezomib una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. Se deben administrar melfalán y prednisona ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la

primera semana de cada ciclo de tratamiento de bortezomib. Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 1-4)

| Semana | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------------------------|-----------------|---------------------|------------------|------------------|---------------------|
| B (1,3 mg/m ²) | Día -- -- Día 1 4 | Día Día 8 11 | periodo de descanso | Día Día 22 25 | Día Día 29 32 | periodo de descanso |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Día Día Día Día 1 2 3 4 | -- -- | periodo de descanso | -- -- | -- -- | periodo de descanso |

Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)

| Semana | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------------------------|-------|---------------------|--------|--------|---------------------|
| B (1,3 mg/m ²) | Día -- -- -- 1 | Día 8 | periodo de descanso | Día 22 | Día 29 | periodo de descanso |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Día Día Día Día 1 2 3 4 | -- | periodo de descanso | -- | -- | periodo de descanso |

B = bortezomib; M = melfalán, P = prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

| Toxicidad | Modificación o retraso de la posología |
|---|---|
| <i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i> <ul style="list-style-type: none"> • Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia | Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25 % en el siguiente ciclo. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si en una dosis diaria de bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1) | Se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal) | Se debe reducir la dosis de bortezomib en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²) |

| | |
|---|--|
| <i>Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas</i> | Se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo el bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique bortezomib como se explica en la Tabla 1. |
|---|--|

Para más información con respecto a melfalán y prednisona, ver la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de bortezomib.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de bortezomib.

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 4).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

Tabla 4: Posología del tratamiento con bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

| | | | | | |
|---------------|---------------------------------|----------------|------------------|---------------------|---------------------|
| B+ Dx | CICLOS 1 A 4 | | | | |
| | Semana | 1 | 2 | 3 | |
| | B (1,3 mg/m ²) | Día 1, 4 | Día 8, 11 | Periodo de descanso | |
| | Dx 40 mg | Día 1, 2, 3, 4 | Día 8, 9, 10, 11 | - | |
| B+Dx+T | CICLO 1 | | | | |
| | Semana | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | B (1,3 mg/m ²) | Día 1, 4 | Día 8, 11 | Periodo de descanso | Periodo de descanso |
| | T 50 mg | Diario | Diario | - | - |
| | T 100 mga | - | - | Diario | Diario |
| | Dx 40 mg | Día 1, 2, 3, 4 | Día 8, 9, 10, 11 | - | - |
| | CICLOS 2 A 4^b | | | | |
| | B (1,3 mg/m ²) | Día 1, 4 | Día 8, 11 | Periodo de descanso | Periodo de descanso |
| | T 200 mga | Diario | Diario | Diario | Diario |
| | Dx 40 mg | Día 1, 2, 3, 4 | Día 8, 9, 10, 11 | - | - |

B = bortezomib; Dx = dexametasona; T = talidomida

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 solo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante

Para los ajustes de dosis de bortezomib se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Además, cuando se administra bortezomib en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Posología para pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP)

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de descanso de 10 días en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar dos ciclos adicionales de bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Los siguientes medicamentos se administran mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Se administra prednisona por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de bortezomib.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/ μl y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μl
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μl en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con bortezomib o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 (ver también la sección 4.4). Para ajustes de dosis, ver la Tabla 5 a continuación.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

| Toxicidad | Modificación o retraso de la posología |
|---|---|
| <i>Toxicidad hematológica</i> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μl | <p>El tratamiento con bortezomib se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/μl y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si, después de haber interrumpido bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender bortezomib. • Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/μl y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl, se puede iniciar de nuevo bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de bortezomib, el | Se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib |

| | |
|---|--|
| recuento de plaquetas es <25.000 células/ μ l o ANC <750 células/ μ l | |
| <i>Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con bortezomib</i> | Se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique bortezomib como se explica en la Tabla 1. |

Además, cuando se administra bortezomib en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

No hay estudios sobre el uso de bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9 % y el 10,4 % de los pacientes expuestos a bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, BR-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con bortezomib con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente (ver Tabla 6 y secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 6: Modificación de la dosis de inicio recomendada para bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática

| GRADO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA* | CONCENTRACIÓN DE BILIRRUBINA | CONCENTRACIÓN DE SGOT (AST) | MODIFICACIÓN DE LA DOSIS INICIAL |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Leve | $\leq 1,0 \times$ LSN | $> \text{LSN}$ | Ninguna |
| | $> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN | Cualquiera | Ninguna |
| Moderada | $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN | Cualquiera | Reducir bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. |
| Grave | $> 3 \times$ LSN | Cualquiera | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente. |
|--|--|--|--|

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxaloacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.

* De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] >20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr <20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bortezomib en niños menores de 18 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable está disponible únicamente para administración intravenosa.

Bortezomib no se debe administrar por otras vías. La administración por vía intratecal ha provocado casos de muerte.

Inyección intravenosa

Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable únicamente se administra por vía intravenosa. La solución reconstituida de Bortezomib Waverley 1mg se administra en un bolo intravenoso de 3-5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9 %) de solución de cloruro sódico para inyectables. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib Waverley.

Cuando se administra Bortezomib Waverley en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre bortezomib en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administre bortezomib en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con bortezomib. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo (ver sección 4.6).

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se debe administrar únicamente por vía intravenosa, mientras que Bortezomib Waverley 3,5 mg polvo para solución inyectable se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40 % de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50 % en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial $<75.000/\mu\text{l}$, el 90 % de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante el estudio, incluyendo 14 % $<10.000/\mu\text{l}$; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $>75.000/\mu\text{l}$, solo el 14 % de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56,7 % frente a 5,8 %) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib (BR-CAP) comparado con el grupo no tratado con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3 % en el grupo BR-CAP y 5,0 % en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (BR-CAP: 4 pacientes [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2 %]). En el grupo BR-CAP, el 22,5 % de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9 % de los pacientes del grupo de R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían supervisarse antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $<25.000/\mu\text{l}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (ver sección 4.2). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del

tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver sección 4.2).

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el estudio LYM-3002, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78 % de los pacientes del brazo BR-CAP y al 61 % de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración (ver sección 4.2).

Reactivación del virus Herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con bortezomib. En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib+melfalán+prednisona comparado con melfalán+prednisona (14 % frente a 4 %, respectivamente).

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7 % en el brazo BR-CAP y del 1,2 % en el brazo R-CHOP (ver sección 4.8).

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Cuando se usa rituximab en combinación con bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy infrecuentes con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin

neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis o la pauta bortezomib (ver sección 4.2). La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p. ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichas reacciones adversas.

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente.

Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente

Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que contraigan SEPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib.

Insuficiencia cardíaca

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

En los ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Trastornos pulmonares

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con bortezomib (ver sección 4.8). Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

En un ensayo clínico, a dos pacientes (de entre dos) se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) con daunorubicina y bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y se cerró el estudio. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades (ver secciones 4.2 y 5.2).

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos aislados de insuficiencia hepática en pacientes que reciben bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los

pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19 (ver sección 4.5).

Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal (ver sección 4.5).

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7 %) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35 % (IC_{90%} [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45 % basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados

con bortezumib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de bortezumib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógico de bortezumib.

En estudios no clínicos, bortezumib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de bortezumib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado (ver sección 5.3). No se debe usar bortezumib durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con bortezumib. Si se decide usar bortezumib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógicos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Las pacientes que reciban bortezumib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Lactancia

Se desconoce si bortezumib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con bortezumib.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con bortezumib (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bortezumib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezumib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con bortezumib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de resumen de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron consideradas por los investigadores como al menos probable o posiblemente relacionadas con bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con bortezomib a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 7. En total, se administró bortezomib para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 7 se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA. Se han incluido también las reacciones adversas poscomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos, y todas las reacciones adversas poscomercialización independientemente de la indicación[#]

| Clasificación por órgano y sistema | Frecuencia | Reacción adversa |
|--|-------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía*, herpes simple*, infección fúngica* |
| | Poco frecuentes | Infección*, infecciones bacterianas*, infecciones virales*, sepsis (incluyendo shock séptico)*, bronconeumonía, infección por virus herpes*, meningoencefalitis herpética#, bacteriemia (incluyendo estafilocócica), orzuelo, gripe, celulitis, infección relacionada con un dispositivo, infección cutánea*, infección de oído*, infección por estafilococos, infección dental* |
| | Raras | Meningitis (incluyendo bacteriana), infección por virus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalitis, mastoiditis, síndrome de fatiga posviral |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | Raras | Neoplasia maligna, leucemia plasmocítica, carcinoma de células renales, masa, micosis fungoide, neoplasia benigna* |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Trombocitopenia*, neutropenia*, anemia* |
| | Frecuentes | Leucopenia*, linfopenia* |

| | | |
|--|-----------------|--|
| | Poco frecuentes | Pancitopenia*, neutropenia febril, coagulopatía*, leucocitosis*, linfadenopatía*, anemia hemolítica# |
| | Raras | Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis*, síndrome de hiperviscosidad, trastorno plaquetario NE, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica)#, trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Angioedema#, hipersensibilidad* |
| | Raras | Shock anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III |
| Trastornos endocrinos | Poco frecuentes | Síndrome de Cushing*, hipertiroidismo*, secreción inadecuada de hormona antidiurética |
| | Raras | Hipotiroidismo |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Pérdida de apetito |
| | Frecuentes | Deshidratación, hipopotasemia*, hiponatremia*, glucemia anormal*, hipocalcemia*, alteraciones enzimáticas* |
| | Poco frecuentes | Síndrome de lisis tumoral, retraso del crecimiento*, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hiperpotasemia*, hipercalcemia*, hipernatremia*, ácido úrico anormal*, diabetes mellitus*, retención de líquidos |
| | Raras | Hipermagnesiemia*, acidosis, desequilibrio electrolítico*, sobrecarga de líquidos, hipocloremia*, hipovolemia, hipercloremia*, hiperfosfatemia*, trastorno metabólico, deficiencia del complejo de vitamina B, deficiencia de vitamina B12, gota, incremento del apetito, intolerancia al alcohol |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, trastorno de ansiedad*, trastornos y alteraciones del sueño* |
| | Poco frecuentes | Trastorno metal*, alucinaciones*, trastorno psicótico*, confusión*, inquietud |
| | Raras | Ideación suicida*, trastorno de adaptación, delirio, disminución de la libido |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Neuropatías*, neuropatía periférica sensitiva, disestesia*, neuralgia* |
| | Frecuentes | Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), mareos*, disgeusia, letargo, cefalea* |
| | Poco frecuentes | Temblor, neuropatía periférica sensitivomotora, discinesia*, alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible#, neurotoxicidad, trastornos convulsivos*, neuralgia postherpética, trastorno del habla*, síndrome de las piernas inquietas, migraña, ciática, trastorno de la atención, reflejos anormales*, parosmia |

| | | |
|---|-----------------|--|
| | Raras | Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, edema cerebral, accidente isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autónoma, parálisis craneal*, parálisis*, paresia*, presíncope, síndrome del tronco encefálico, trastorno cerebrovascular, lesión de raíces nerviosas, hiperactividad psicomotora, compresión de médula espinal, trastorno cognitivo NE, radiculitis, babeo, hipotonía Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatía desmielinizante# |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Hinchazón de ojo*, trastornos de la visión*, conjuntivitis* |
| | Poco frecuentes | Hemorragia ocular*, infección de los párpados*, chalazión#, blefaritis#, inflamación ocular*, diplopía, ojo seco*, irritación ocular*, dolor de ojo, aumento del lagrimeo, secreción ocular |
| | Raras | Lesión corneal*, exoftalmia, retinitis, escotoma, trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, dacrioadenitis adquirida, fotofobia, fropsia, neuropatía óptica#, diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)* |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Vértigo* |
| | Poco frecuentes | Disacusia (incluyendo tinnitus)*, hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), molestia de oídos* |
| | Raras | Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastorno del oído NE |
| Trastornos cardiacos | Poco frecuentes | Taponamiento cardíaco#, parada cardiorrespiratoria*, fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda o derecha)*, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, angina de pecho, pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, miocardiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia |
| | Raras | Aleteo auricular, infarto de miocardio*, bloqueo auriculoventricular*, trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardigénico), torsade de pointes, angina inestable, trastornos de la válvula cardíaca*, insuficiencia coronaria, parada sinusal |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión* |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular#, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, tromboflebitis (incluyendo superficial), colapso circulatorio (incluyendo shock hipervolémico), flebitis, rubefacción*, hematoma (incluyendo perirrenal)*, insuficiencia circulatoria periférica*, vasculitis, hiperemia (incluyendo ocular)* |
| | Raras | Embolismo periférico, linfoedema, palidez, eritromelalgia, vasodilatación, decoloración venosa, insuficiencia venosa |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Disnea*, epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, tos* |

| | | |
|---|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Embolismo pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (incluyendo agudo), hemorragia alveolar pulmonar#, broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, hipoxemia*, congestión de las vías respiratorias*, hipoxia, pleuritis*, hipo, rinorrea, disfonía, sibilancias |
| | Raras | Insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, apnea, neumotórax, atelectasis, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial*, hipocapnia*, neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de garganta, sequedad de garganta, aumento de la secreción de las vías respiratorias altas, irritación de garganta, síndrome de tos de las vías aéreas superiores |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, dispepsia, estomatitis*, distensión abdominal, dolor orofaríngeo*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*, flatulencia |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis (incluyendo crónica)*, hematemesis, hinchazón de los labios*, obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, íleo)*, molestias abdominales, úlceras bucales*, enteritis*, gastritis*, sangrado gingival, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, colitis (incluyendo colitis por <i>clostridium difficile</i>)*, colitis isquémica#, inflamación gastrointestinal*, disfagia, síndrome de intestino irritable, trastorno gastrointestinal NE, lengua saburral, trastorno de la motilidad gastrointestinal*, trastorno de las glándulas salivales* |
| | Raras | Pancreatitis aguda, peritonitis*, edema lingual, ascitis, esofagitis, queilitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter anal, fecaloma*, úlcera y perforación gastrointestinal*, hipertrofia gingival, megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas*, dolor de labios, periodontitis, fisura anal, cambio de los hábitos intestinales, proctalga, heces anómalas |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Alteración de las enzimas hepáticas* |
| | Poco frecuentes | Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), hepatitis*, colestasis |
| | Raras | Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Exantema*, prurito*, eritema, piel seca |

| | | |
|---|-----------------|--|
| | Poco frecuentes | Eritema multiforme, urticaria, dermatosis neutrofílica febril aguda, erupción cutánea toxica, necrólisis epidérmica tóxica#, síndrome de Stevens-Johnson#, dermatitis*, trastorno capilar*, petequias, equimosis, lesión cutánea, púrpura, masa cutánea*, psoriasis, hiperhidrosis, sudores nocturnos, úlcera de decúbito#, acné*, ampolla*, trastorno de la pigmentación* |
| | Raras | Reacción cutánea, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hemorragia subcutánea, lividez reticular, induración cutánea, pápula, reacción de fotosensibilidad, seborrea, sudor frío, trastorno cutáneo NE, eritrosis, úlcera cutánea, trastorno de las uñas |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético* |
| | Frecuentes | Espasmos musculares*, dolor de las extremidades, debilidad muscular |
| | Poco frecuentes | Contracciones musculares, tumefacción articular, artritis*, rigidez articular, miopatías*, sensación de pesadez |
| | Raras | Rabdomiólisis, síndrome de la articulación temporomandibular, fístula, derrame articular, dolor de mandíbula, trastorno óseo, infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, quiste sinovial |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Insuficiencia renal* |
| | Poco frecuentes | Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica*, infección urinaria*, signos y síntomas en las vías urinarias*, hematuria*, retención urinaria, trastorno de la micción*, proteinuria, azoemia, oliguria*, polaquiuria |
| | Raras | Irritación de la vejiga |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción eréctil |
| | Raras | Trastorno testicular*, prostatitis, trastorno mamario en las mujeres, hipersensibilidad del epidídimo, epididimitis, dolor pélvico, úlceras vulvares |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | Raras | Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Pirexia*, fatiga, astenia |
| | Frecuentes | Edema (incluyendo periférico), escalofríos, dolor*, malestar* |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, reacción en el lugar de la inyección*, trastorno de las mucosas*, dolor torácico, alteración de la marcha, sensación de frío, extravasación*, complicación relacionada con el catéter*, cambio en la sed*, malestar torácico, sensación de cambio de la temperatura corporal*, dolor en el lugar de la inyección* |
| | Raras | Muerte (incluyendo súbita), fracaso multiorgánico, hemorragia en el lugar de la inyección*, hernia (incluyendo de hiato)*, deterioro de la cicatrización*, inflamación, flebitis en el lugar de la inyección, hipersensibilidad a la exploración, úlcera, irritabilidad, dolor torácico no cardiaco, dolor en el lugar del catéter, sensación de cuerpo extraño |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Adelgazamiento |
| | Poco frecuentes | Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, aumento de peso, análisis sanguíneo anormal*, aumento de la proteína C reactiva |
| | Raras | Gases sanguíneos anormales*, alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, alteración del índice normalizado internacional*, descenso del pH gástrico, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de la troponina I, serología e identificación vírica*, análisis de orina anormal* |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Poco frecuentes | Caídas, contusiones |
| | Raras | Reacción a la transfusión, fracturas*, escalofríos*, lesión facial, lesión articular*, quemaduras, laceraciones, dolor relacionado con el procedimiento, lesiones por radiación* |
| Procedimientos médicos y quirúrgicos | Raras | Activación de macrófagos |

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa poscomercialización independientemente de la indicación

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con bortezomib a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R- CHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BR-CAP) fueron infección por hepatitis B (<1 %) e isquemia miocárdica (1,3 %). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple,

resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación, en la tabla 8 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo BR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 8 se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

Tabla 8 Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con BR-CAP en un ensayo clínico

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|-------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuentes | Neumonía* |
| | Frecuentes | Sepsis (incluyendo shock séptico)*, herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), infección por virus herpes*, infecciones bacterianas*, infección de las vías respiratorias altas/bajas*, infección fúngica*, herpes simple* |
| | Poco frecuentes | Hepatitis B, infección*, bronconeumonía |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Trombocitopenia*, neutropenia febril, neutropenia*, leucopenia*, anemia*, linfopenia* |
| | Poco frecuentes | Pancitopenia* |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuentes | Hipersensibilidad* |
| | Poco frecuentes | Shock anafiláctico |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Pérdida de apetito |
| | Frecuentes | Hipopotasemia*, glucemia anormal*, hiponatremia*, diabetes mellitus*, retención de líquidos |
| | Poco frecuentes | Síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Trastornos y alteraciones del sueño* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Neuropatía periférica sensitiva, disestesia*, neuralgia* |
| | Frecuentes | Neuropatías*, neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), encefalopatía*, neuropatía periférica sensitivomotora, mareo*, disgeusia*, neuropatía autónoma |

| | | |
|---|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Desequilibrio del sistema nervioso autónomo |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Trastornos de la visión* |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Disacusia (incluyendo tinnitus)* |
| | Poco frecuentes | Vértigo*, hipoacusia (hasta e incluyendo sordera) |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes | Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), arritmia*, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, isquemia miocárdica, disfunción ventricular* |
| | Poco frecuentes | Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico) |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión*, hipotensión*, hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Disnea*, tos*, hipo |
| | Poco frecuentes | Síndrome de distrés respiratorio agudo, embolismo pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo agudo) |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estomatitis*, estreñimiento |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo*, gastritis*, úlceras bucales*, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral* |
| | Poco frecuentes | Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>) |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático) |
| | Poco frecuentes | Insuficiencia hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Trastorno capilar* |
| | Frecuentes | Prurito*, dermatitis*, exantema* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Espasmos musculares*, dolor musculoesquelético*, dolor de las extremidades |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Infección urinaria* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Pirexia*, fatiga, astenia |
| | Frecuentes | Edema (incluyendo periférico), escalofríos, reacción en el lugar de inyección*, malestar* |
| Exploraciones | Frecuentes | Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, |

| | | |
|-----------------|--|---------------------------------|
| complementarias | | adelgazamiento, aumento de peso |
|-----------------|--|---------------------------------|

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26 % de los pacientes de la rama B+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento de B+M+P fue del 17 % en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3 % en los pacientes que sí la recibieron.

Linfoma de células del manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57 %) en el brazo BR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del brazo BR-CAP fue del 10,7 % en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6 % en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral (ver sección 4.4).

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CHOP) se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8 % (n = 2) y en el 0,4 % (n = 1) de los pacientes que recibieron bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con BR-CAP o con R-CHOP (0,8 % frente al 1,2 %, respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

En los ensayos en los que se administró bortezomib como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (estudio IFM-2005-01), y dexametasona-talidomida (estudio MMY-3010), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

| | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|-------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | VDDx (N = 239) | BDx (N = 239) | TDx (N = 126) | BTDx (N = 130) |
| Incidencia de NP (%) | | | | |
| Todos los grados de NP | 3 | 15 | 12 | 45 |
| ≥Grado 2 PN | 1 | 10 | 2 | 31 |
| ≥Grado 3 PN | <1 | 5 | 0 | 5 |
| Interrupción por NP (%) | <1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona; BDx = bortezomib, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; BTDx = bortezomib, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica

Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

En el estudio LYM-3002 en que se administró bortezomib con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

| | BR-CAP (N = 240) | R-CHOP (N = 242) |
|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Incidencia de NP (%) | | |
| Todos los grados de NP | 30 | 29 |
| ≥Grado 2 PN | 18 | 9 |
| ≥Grado 3 PN | 8 | 4 |
| Interrupción por NP (%) | 2 | <1 |

BR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; NP = neuropatía periférica

Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

El 42,9 % y el 10,4 % de los pacientes en el brazo BR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥75 años de edad, respectivamente. Aunque en pacientes ≥75 años, ambos regímenes BR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos adversos graves en los grupos BR-CAP fue de 68 %, comparado con 42 % en el grupo de R-CHOP.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con bortezomib fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía bortezomib, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25 % de los pacientes fueron trombocitopenia (55 %), neuropatía (40 %), anemia (37 %), diarrea (35 %), y estreñimiento (28 %). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de Grado ≥3 se observaron en un 40 % y un 8,5 % de los pacientes, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace mortal. Para estudios preclínicos farmacológicos de seguridad cardiovascular, ver sección 5.3.

No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con bortezomib. En caso de sobredosis, deben vigilarse las constantes vitales del paciente y dar el cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores, y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal (ver secciones 4.2 y 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC:L01XG01.

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 μ M, no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por bortezomib es reversible.

La inhibición del proteosoma mediada por bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- κ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.

Datos *in vitro*, *ex vivo* y modelos de animales tratados con bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

Eficacia clínica en mieloma múltiple no tratados anteriormente

Se realizó un ensayo clínico (MMY-3002 VISTA) prospectivo Fase III, internacional, aleatorizado (1:1), abierto en 682 pacientes para determinar si bortezomib (1,3 mg/m² por vía intravenosa) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) producía mejora en el tiempo hasta la progresión (TTP) en comparación con la administración de melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente. El tratamiento fue administrado en un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y fue interrumpido pronto por la progresión de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. La mediana de edad de los pacientes del estudio era de 71 años, el 50 % eran varones, el 88 % eran caucásicos y la mediana de la puntuación de la escala de Karnofsky era de 80. Los pacientes tenían un mieloma IgG/IgA/Cadenas ligeras en el 63 %/25 %/8 % de los casos, la mediana de

hemoglobina era de 105 g/l y la mediana de recuento plaquetario de $221,5 \times 10^9/l$. La proporción de pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min era semejante (3 % en cada grupo).

En el momento de un análisis intermedio preespecificado, se determinó la variable primaria, se alcanzó el tiempo hasta la progresión, y se les ofreció a los pacientes en la rama M+P tratamiento B+M+P. La mediana de seguimiento fue de 16,3 meses. Se realizó una actualización final de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 60,1 meses. Se observó un beneficio en la supervivencia estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento B+M+P (HR = 0,695; $p = 0,00043$) a pesar de que los tratamientos posteriores incluyeron regímenes basados en bortezomib. La mediana de supervivencia en el grupo de tratamiento B+M+P fue de 56,4 meses comparado con 43,1 en el grupo de tratamiento M+P. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11:

Tabla 11: Resultados de eficacia tras la actualización final de la supervivencia en el estudio VISTA

| Variable de eficacia | B+M+P N = 344 | M+P N = 338 |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| Tiempo hasta la progresión | | |
| Acontecimientos n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Mediana ^a (IC del 95 %) | 20,7 mo (17,6; 24,7) | 15,0 mo (14,1; 17,9) |
| Razón de riesgo ^b (IC del 95 %) | 0,54 (0,42; 0,70) | |
| p-valor ^c | 0,000002 | |
| Supervivencia libre de progresión | | |
| Acontecimientos n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Mediana ^a (IC del 95 %) | 18,3 mo (16,6; 21,7) | 14,0 mo (11,1; 15,0) |
| Razón de riesgo ^b (IC del 95 %) | 0,61 (0,49; 0,76) | |
| p-valor ^c | 0,00001 | |
| Supervivencia global* | | |
| Acontecimientos (muertes) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Mediana ^a (IC del 95 %) | 56,4 mo (52,8; 60,9) | 43,1 mo (35,3; 48,3) |
| Razón de riesgo ^b (IC del 95 %) | 0,695 (0,567; 0,852) | |
| p-valor ^c | 0,00043 | |
| Tasa de respuestas | | |
| población ^e n = 668 | n = 337 | n = 331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| p-valor ^d | $<10^{-10}$ | |
| Reducción de la proteína M sérica | | |
| población ^g n = 667 | n = 336 | n = 331 |
| ≥ 90 % n (%) | 151 (45) | 34 (10) |
| Tiempo hasta la primera respuesta en CR + PR | | |
| Mediana | 1,4 mo | 4,2 mo |

| | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Mediana^a de duración de la respuesta | | |
| CR ^f | 24,0 mo | 12,8 mo |
| CR+PR [†] | 19,9 mo | 13,1 mo |
| Tiempo al siguiente tratamiento | | |
| Acontecimientos n (%) | 224 (65,1) | 260 (76,9) |
| Mediana ^a (IC del 95 %) | 27,0 mo (24,7; 31,1) | 19,2 mo (17,0; 21,0) |
| Razón de riesgo ^b (IC del 95 %) | 0,557 (0,462; 0,671) | |
| p-valor ^c | <0,000001 | |

^a Estimación de Kaplan-Meier.

^b Razón de Riesgo estimado basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: β 2-microglobulina, albúmina, y región. Un índice de riesgo menor de 1 indica una ventaja para VMP

^c p-valor nominal basado en el log-rank test estratificado ajustado a factores de estratificación: β 2-microglobulina, albúmina, y región

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

^e La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la situación inicial

^f CR = Respuesta Completa; PR = Respuesta Parcial. Criterio EBMT

^g Todos los pacientes aleatorizados con enfermedad secretora

* Actualización de la supervivencia con una mediana de duración de seguimiento de 60,1 meses

mo: meses

IC = Intervalo de Confianza

Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea

Se han realizado dos estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos Fase III (IFM-2005-01, MMY- 3010) para demostrar la seguridad y eficacia de bortezomib en combinaciones doble y triple con otros agentes quimioterápicos, como tratamiento de inducción previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados.

En el estudio IFM-2005-01, se comparó bortezomib en combinación con dexametasona [BDx, n = 240] con vincristina-doxorrubicina-dexametasona [VDDx, n = 242]. Los pacientes del grupo BDx recibieron cuatro ciclos de 21 días, consistiendo cada uno en bortezomib (1,3 mg/m² por vía intravenosa dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11), y dexametasona oral (40 mg/día en los días 1 a 4 y días de 9 a 12, en los Ciclos 1 y 2, y en los días 1 a 4 en los Ciclos 3 y 4). 198 (82 %) de los pacientes y 208 (87 %) de los pacientes de los grupos VDDx y BDx respectivamente, recibieron trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos; la mayoría de los pacientes recibieron un único trasplante. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes en el estudio fue de 57 años, el 55 % eran varones y el 48 % de los pacientes tenían citogenética de alto riesgo. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 semanas para el grupo VDDx y 11 semanas para el grupo BDx. La mediana del número de ciclos recibidos para ambos grupos fue de 4 ciclos. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta (CR+nCR) post-inducción. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en CR+nCR a favor del grupo de bortezomib en combinación con dexametasona. Las variables de eficacia secundarias incluyeron tasas de respuesta post-trasplante (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global. Los principales resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en el estudio IFM-2005-01

| Variabes | BDX | VDDX | OR; IC DEL 95 %; VALOR p ^a |
|--|--|--|---|
| IFM-2005-01 | N = 240 (población ITT) | N = 242 (población ITT) | |
| RR (Post-inducción) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (IC del 95 %) | 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2) | 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9) | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); <0,001 |
| RR (Post-trasplante) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (IC del 95 %) | 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5) | 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8) | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179 |

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; nCR = respuesta casi completa; ITT = población por intención de tratar; RR = tasa de respuesta; B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametasona; VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona; VGPR = muy buena respuesta parcial; OR = razón de probabilidades.

* Variable principal

^a OR para tasas de respuesta basado en la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; valor de p basado en el test de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Se refiere a la tasa de respuesta después del segundo trasplante en pacientes que recibieron un segundo trasplante (42/240 [18 %] en el grupo BDx y 52/242 [21 %] en el grupo VDDx).

Nota: Un OR >1 indica una ventaja para el tratamiento de inducción que contiene B.

En el estudio MMY-3010, se comparó el tratamiento de inducción con bortezomib en combinación con talidomida y dexametasona [BTDx, n = 130] frente a talidomida -dexametasona [TDx, n = 127]. Los pacientes en el grupo BTDx recibieron 6 ciclos de cuatro semanas, consistiendo cada uno en bortezomib (1,3 mg/m² administrados dos veces por semana en los días 1, 4, 8, y 11, seguido de un periodo de descanso de 17 días desde el día 12 hasta el día 28), dexametasona (40 mg administrado por vía oral en los días 1 a 4 y días 8 a 11), y talidomida (50 mg al día administrado por vía oral en los días 1-14, aumentado a 100 mg en los días 15-28 y posteriormente a 200 mg al día).

105 (81 %) de los pacientes y 78 (61 %) de los pacientes de los grupos BTDx y TDx respectivamente, recibieron un único trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes de los grupos BTDx y TDx respectivamente tenían una mediana de edad de 57 frente a 56 años, el 99 % frente al 98 % de los pacientes eran caucásicos y 58 % frente al 54 % eran varones. En el grupo BTDx el 12 % de los pacientes se clasificaron como citogenéticamente de alto riesgo frente al 16 % de los pacientes en el grupo TDx. La mediana de duración del tratamiento fue de 24,0 semanas y la mediana del número de ciclos de tratamiento recibidos fue de 6,0 y fue uniforme en todos los grupos de tratamiento. Las variables principales de eficacia del estudio fueron las tasas de respuesta (CR+nCR) post-inducción y post-trasplante. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en CR+nCR a favor del grupo de bortezomib en combinación con dexametasona y talidomida. Las variables de eficacia secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global. Los principales resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio MMY-3010

| Variabes | BTDx | TDx | OR; IC del 95 %; valor p ^a |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| MMY-3010 | N = 130 (población ITT) | N = 127 (población ITT) | |

| | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---|
| <i>RR (Post-inducción)</i> | | | |
| *CR+nCR | 49,2 (40,4; 58,1) | 17,3 (11,2; 25,0) | 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR | 84,6 (77,2; 90,3) | 61,4 (52,4; 69,9) | 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a |
| % (IC del 95%) | | | |
| <i>RR (Post-trasplante)</i> | | | |
| CR+nCR | 55,4 (46,4; 64,1) | 34,6 (26,4; 43,6) | 2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR | 77,7 (69,6; 84,5) | 56,7 (47,6; 65,5) | 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a |
| % (IC del 95%) | | | |

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; nCR = respuesta casi completa; ITT = Población por intención de tratar; RR = Tasa de respuesta; B = Bortezomib; BTDx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; PR = respuesta parcial; OR = razón de probabilidades;

* Variable principal

^a OR para tasas de respuesta basado en la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; valor de p basado en el test de Cochran Mantel-Haenszel.

Nota: Un OR >1 indica una ventaja para el tratamiento de inducción que contiene B.

Eficacia clínica en mieloma múltiple en recaída o refractario

La seguridad y la eficacia de bortezomib (por vía intravenosa) a la dosis recomendada de 1,3 mg/m², se valoraron en 2 ensayos: un ensayo Fase III, aleatorizado y comparativo (APEX), versus dexametasona (Dex), de 669 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, los cuales, habían recibido 1-3 líneas previas de tratamiento, y un ensayo Fase II, de una sola rama, de 202 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, los cuales, habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento y estaban progresando con su tratamiento más reciente.

En el ensayo Fase III, el tratamiento con bortezomib llevó a significativos retrasos de la progresión, supervivencia más prolongada y ratio de respuesta más alto, comparado con el tratamiento con dexametasona (ver Tabla 14), en todos los pacientes, así como, en los pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, la rama de dexametasona fue interrumpida por recomendación del comité que supervisa los datos y entonces ofrecieron bortezomib a todos los pacientes aleatorizados con dexametasona, independientemente del estado de enfermedad. Debido a este entrecruzamiento precoz, la mediana de duración del seguimiento para los pacientes supervivientes es de 8,3 meses. Tanto en los pacientes que fueron refractarios a su último tratamiento previo como los que sí respondieron, la supervivencia global fue significativamente más larga y la tasa de respuesta significativamente más alta en la rama de bortezomib.

De los 669 pacientes reclutados, 245 (el 37%) tenían 65 años o más. Los parámetros de respuesta, así como Tiempo hasta la Progresión (TTP), permanecieron significativamente mejor para bortezomib independientemente de la edad. Independientemente de los niveles de microglobulina β_2 en la situación inicial, todos los parámetros de eficacia (el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global, así como la tasa de respuesta) fueron significativamente mejorados en la rama de bortezomib.

En la población refractaria del ensayo Fase II, un comité de revisión independiente determinó las respuestas según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). La mediana de supervivencia de todos los pacientes participantes fue de 17 meses (intervalo <1 a 36+ meses). Esta supervivencia fue superior a la mediana de supervivencia de 6 a 9 meses prevista por los investigadores clínicos consultores, para una población similar de pacientes. En el análisis multivariante, la tasa de respuesta fue independiente del tipo de mieloma, del estado funcional, de la presencia de delección del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes sometidos a 2 o

3 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 32 % (10/32), y los sometidos a más de 7 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 31 % (21/67).

Tabla 14: Resumen de la respuesta de la enfermedad en los ensayos Fase III (APEX) y Fase II

| | FASE III | | FASE III | | FASE III | | FASE II |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Todos los pacientes | | 1 línea previa de tratamiento | | >1 línea previa de tratamiento | | ≥2 líneas previas |
| Acontecimientos relacionados con el tiempo | B n = 333 ^a | Dex n = 336 ^a | B n = 132 ^a | Dex n = 119 ^a | B n = 200 ^a | Dex n = 217 ^a | B n = 202 ^a |
| TTP, días [IC del 95%] | 189 ^b [148, 211] | 106 ^b [86, 128] | 212 ^d [188, 267] | 169 ^d [105, 191] | 148 ^b [129, 192] | 87 ^b [84, 107] | 210 [154, 281] |
| 1 año de supervivencia, % [IC del 95%] | 80 ^d [74,85] | 66 ^d [59,72] | 89 ^d [82,95] | 72 ^d [62,83] | 73 [64,82] | 62 [53,71] | 60 |
| Mejor respuesta (%) | B n = 315 ^c | Dex n = 312 ^c | B n = 128 | Dex n = 110 | B n = 187 | Dex n = 202 | B n = 193 |
| CR | 20 (6) ^b | 2 (<1) ^b | 8 (6) | 2 (2) | 12 (6) | 0 (0) | (4)** |
| CR+nCR | 41 (13) ^b | 5 (2) ^b | 16 (13) | 4 (4) | 25 (13) | 1 (< 1) | (10)** |
| CR+nCR+PR | 121 (38) ^b | 56 (18) ^b | 57 (45) ^d | 29 (26) ^d | 64 (34) ^b | 27 (13) ^b | (27)** |
| CR+nCR+PR+MR | 146 (46) | 108 (35) | 66 (52) | 45 (41) | 80 (43) | 63 (31) | (35)** |
| Duración mediana Días (meses) | 242 (8,0) | 169 (5,6) | 246 (8,1) | 189 (6,2) | 238 (7,8) | 126 (4,1) | 385* |
| Tiempo a la respuesta CR+PR (días) | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |

^a Población por intención de tratar (ITT)

^b p-valor de la prueba logarítmico ordinal de la estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación para la historia terapéutica; p <0,0001

^c La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la línea de inicio y recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio.

^d p-valor de la prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación según la historia terapéutica

* Respuesta Completa (CR)+Respuesta Parcial (PR)+Respuesta Mínima (MR) **Respuesta Completa (CR) = Respuesta Completa (CR), (Inmunofijación negativa (IF-)); Respuesta Casi Completa (nCR) = Respuesta Completa (CR) (Inmunofijación positiva (IF+))

NA = no procede, NE = no estimada

TTP = Tiempo hasta la progresión

IC = Intervalo de confianza

B = bortezomib; Dex = dexametasona

CR = Respuesta Completa; nCr = Respuesta Casi Completa

PR = Respuesta Parcial; MR = Respuesta Mínima

En el ensayo Fase II, los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima al tratamiento con bortezomib pudieron recibir dexametasona en dosis altas en combinación con bortezomib. El protocolo permitía a los pacientes recibir dexametasona si tenían una respuesta menor que la óptima a bortezomib solo. En conjunto, a 74 pacientes evaluables se les administró dexametasona en combinación con bortezomib. El

dieciocho por ciento de los pacientes consiguió o tuvo una mejoría de la respuesta [Respuesta Mínima (MR) (11 %) o Respuesta Parcial (PR) (7 %)] con el tratamiento de combinación.

Eficacia clínica con la administración subcutánea de bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario

Un estudio abierto, aleatorizado, Fase III de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de bortezomib con la administración intravenosa. En el estudio participaron 222 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir 1,3 mg/m² de bortezomib por vía subcutánea o intravenosa durante 8 ciclos. Los pacientes que no lograron una respuesta óptima (menos que Respuesta Completa [CR]) al tratamiento con bortezomib en monoterapia tras 4 ciclos pudieron recibir 20 mg diarios de dexametasona el mismo día de la administración de bortezomib y el día siguiente. Se excluyó a los pacientes con neuropatía periférica basal de Grado ≥ 2 o con un recuento plaquetario $< 50.000/\mu\text{l}$ en el momento basal. Un total de 218 pacientes fueron evaluables en cuanto a respuesta.

Este estudio cumplió su objetivo principal de no inferioridad en la tasa de respuesta (CR+PR) después de 4 ciclos de bortezomib en monoterapia por vía tanto subcutánea como intravenosa, 42 % en ambos grupos. Además, los criterios de valoración de la eficacia secundarios relacionados con la respuesta y con el tiempo hasta el acontecimiento mostraron resultados consistentes para la administración subcutánea e intravenosa (Tabla 15).

Tabla 15: Resumen de los análisis de la eficacia que compararon la administración subcutánea e intravenosa de bortezomib

| | Grupo de bortezomib por vía intravenosa | Grupo de bortezomib por vía subcutánea |
|--|--|---|
| Población evaluable en cuanto a respuesta | n = 73 | n = 145 |
| Tasa de respuesta tras 4 ciclos, n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| p-valor ^a | | 0,00201 |
| CR n (%) | 6 (8) | 9 (6) |
| PR n (%) | 25 (34) | 52 (36) |
| nCR n (%) | 4 (5) | 9 (6) |
| Tasa de respuesta tras 8 ciclos, n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 38 (52) | 76 (52) |
| p-valor ^a | | 0,0001 |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| Población por intención de tratar (ITT)^b | n = 74 | n = 148 |
| TTP (Tiempo hasta la progresión), meses | 9,4 | 10,4 |
| (IC del 95%) | (7,6, 10,6) | (8,5, 11,7) |
| Razón de riesgo (IC del 95%) ^c | | 0,839 (0,564; 1,249) |
| Valor de p ^d | | 0,38657 |

| | | |
|---|----------------------|--------------|
| Supervivencia libre de progresión, meses | 8,0 | 10,2 |
| (IC del 95%) | (6,7, 9,8) | (8,1, 10,8) |
| Razón de riesgo (IC del 95%) ^c | 0,824 (0,574; 1,183) | |
| Valor de p ^d | 0,295 | |
| Supervivencia global tras un año (%)^e | 76,7 | 72,6 |
| (IC del 95%) | (64,1, 85,4) | (63,1, 80,0) |

^a p-valor corresponde a la hipótesis de no inferioridad, según la cual el grupo SC (subcutáneo) mantiene como mínimo el 60% de la tasa de respuesta observada en el grupo IV (intravenoso).

^b Se incluyeron 222 sujetos en el estudio; 221 sujetos fueron tratados con bortezomib.

^c La estimación de la razón de riesgo se basa en un modelo de Cox ajustado por los factores de estratificación: estadio ISS y número de líneas previas de tratamiento.

^d Prueba del rango logarítmico ajustada por los factores de estratificación: estadio ISS y número de líneas previas de tratamiento.

^e La mediana de la duración del seguimiento es de 11,8 meses.

Tratamiento combinado con bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada (estudio DOXIL MMY-3001)

Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y multicéntrico en 646 pacientes para comparar la seguridad y la eficacia de bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada frente a bortezomib en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo y que no habían presentado progresión durante el tratamiento basado en antraciclinas. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el TTP, y los criterios secundarios fueron la supervivencia global y la ORR (CR+PR), utilizando los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT).

Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos de TTP) provocó la terminación prematura del estudio por eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de TTP del 45 % (IC 95 %: 29-57 %, $p < 0,0001$) en los pacientes tratados con la combinación de bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada. La mediana del TTP fue de 6,5 meses en los pacientes que recibieron bortezomib en monoterapia, en comparación con 9,3 meses en los tratados con la combinación de bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada. Estos resultados, pese a no estar maduros, constituyeron el análisis final definido en el protocolo.

El análisis final de la supervivencia global (SG) realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas en la SG entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (IC 95 %: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con bortezomib en monoterapia y de 33 meses (IC 95 %: 28,9-37,1 meses) para los pacientes tratados con la combinación de bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada.

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

Al no existir ninguna comparación directa entre bortezomib y bortezomib combinado con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en progresión, se realizó un análisis estadístico de datos pareados para comparar los resultados del grupo no aleatorizado de bortezomib en combinación con dexametasona (estudio de fase II abierto MMY-2045) con los resultados obtenidos en los grupos de bortezomib en monoterapia de diferentes estudios de fase III aleatorizados (M34101-039 [APEX] y DOXIL MMY-3001) en la misma indicación.

El análisis de datos pareados es un método estadístico en el cual los pacientes del grupo de tratamiento (p. ej., bortezomib combinado con dexametasona) y los pacientes del grupo de comparación (p. ej., bortezomib) se hacen comparables con respecto a los factores de confusión mediante el emparejamiento

individual de los sujetos del estudio. De este modo se minimizan los efectos de los factores de confusión observados a la hora de calcular los efectos del tratamiento utilizando datos no aleatorizados.

Se identificaron 127 pares emparejados de pacientes. El análisis demostró una mejora de ORR (CR+PR) (razón de probabilidades: 3,769; IC 95 %: 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (razón de riesgos: 0,511; IC 95 %: 0,309-0,845; $p = 0,008$) y TTP (razón de riesgos: 0,385; IC 95 %: 0,212-0,698; $p = 0,001$) para bortezomib en combinación con dexametasona con respecto a bortezomib en monoterapia.

Se dispone de información limitada sobre el retratamiento con bortezomib en mieloma múltiple en recaída. El estudio abierto Fase II, de un solo brazo, MMY-2036 (RETRIEVE), se realizó para determinar la eficacia y seguridad del retratamiento con bortezomib. Ciento treinta pacientes (≥ 18 años de edad) con mieloma múltiple que anteriormente habían presentado al menos respuesta parcial a un régimen que contenía bortezomib, fueron retratados en el momento de la progresión. Al menos 6 meses después del tratamiento anterior, bortezomib se inició con la última dosis tolerada de 1,3 mg/m² ($n = 93$) o $\leq 1,0$ mg/m² ($n = 37$) y se administró en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas hasta un máximo de 8 ciclos en monoterapia o en combinación con dexametasona de acuerdo al estándar de tratamiento. Dexametasona se administró en combinación con Bortezomib a 83 pacientes en el Ciclo 1, y 11 pacientes adicionales recibieron dexametasona a lo largo de los ciclos de retratamiento con bortezomib. La variable principal fue la mejor respuesta confirmada al retratamiento, evaluada según los criterios EBMT. La mejor tasa de respuesta global (CR+PR), al retratamiento en 130 pacientes fue del 38,5 % (95 % IC: 30,1; 47,4).

Eficacia clínica en linfoma de células del manto (LCM) no tratado previamente

El estudio LYM-3002 fue un estudio Fase III, aleatorizado, abierto que compara la eficacia y seguridad de la combinación de bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BR-CAP; $n = 243$) con la de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP; $n = 244$) en pacientes adultos con LCM no tratados previamente (Estadio II, III o IV). Los pacientes en el brazo de tratamiento BR-CAP recibieron bortezomib (1,3 mg/m²; en los días 1, 4, 8, 11, periodo de descanso los días 12-21), rituximab a dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; doxorubicina a dosis de 50 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; y prednisona a dosis de 100 mg/m² por vía oral en el día 1 hasta el día 5 de los 21 días del ciclo de tratamiento de bortezomib. En pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les administró 2 ciclos adicionales.

La variable principal de eficacia fue supervivencia libre de progresión conforme a la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI). Las variables secundarias incluyeron, tiempo hasta la progresión (TTP), tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT), duración del intervalo libre de tratamiento (TFI), tasa de respuesta global (ORR) y tasa de respuesta completa (CR/CRu), supervivencia global (SG) y la duración de la respuesta.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban en general bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento: la mediana de edad de los pacientes fue de 66 años, 74 % eran varones, 66 % eran caucásicos y el 32 % asiáticos, 69 % de los pacientes tenían un aspirado de médula ósea positivo y/o una biopsia de médula ósea positiva para LCM, el 54 % de los pacientes tenían una puntuación según el Índice Internacional de Pronóstico (IPI) ≥ 3 , y el 76 % tenían un Estadio IV de la enfermedad. La duración del tratamiento (mediana = 17 semanas) y la duración del seguimiento (mediana = 40 meses) fueron comparables en ambas ramas de tratamiento. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento y un 14 % de los sujetos en el grupo BR-CAP y un 17 % de pacientes en el grupo R-CHOP recibieron 2 ciclos adicionales. La mayoría de los pacientes en ambos grupos completaron el tratamiento, el 80 % en el grupo BR-CAP y el 82 % en el grupo R-CHOP. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 16:

Tabla 16: Resultados de eficacia en el estudio LYM-3002

| Variable de eficacia | BR-CAP | R-CHOP | |
|--|-------------------|-----------------|--|
| n: pacientes ITT | 243 | 244 | |
| Supervivencia libre de progresión (CRI)^a | | | |
| Acontecimientos n (%) | 133 (54,7 %) | 165 (67,6 %) | HR ^b (IC del 95 %) = 0,63 (0,50; 0,79) Valor p ^d <0,001 |
| Mediana ^c (IC del 95 %) (meses) | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | |
| Tasa de respuestas | | | |
| n: pacientes con respuesta evaluable | 229 | 228 | |
| Respuesta global completa (CR+CRu) ^f n(%) | 122 (53,3 %) | 95 (41,7 %) | OR ^e (IC del 95 %) = 1,688 (1,148; 2,481) Valor p ^g = 0,007 |
| Respuesta global (CR+CRu+PR) ^h n(%) | 211 (92,1 %) | 204 (89,5 %) | OR ^e (IC del 95 %) = 1,428 (0,749; 2,722), valor p ^g = 0,275 |

^a Basado en la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI) (solo datos radiológicos).

^b La estimación de la razón de riesgo se basa en un modelo de Cox estratificado por el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad. Una razón de riesgo <1 indica una ventaja para BR-CAP.

^c Basado en las estimaciones de los límites de producto de Kaplan-Meier.

^d Basado en el test Log rank estratificado con el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad.

^e Se usa la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación, con el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad como factores de estratificación. Una razón de probabilidades (OR) >1 indica una ventaja para BR-CAP.

^f Incluye todas las CR +CRu, por el CRI, médula ósea y LDH.

^g Valor p de la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, con IPI y el estadio de la enfermedad como factores de estratificación.

^h Incluye todas las CR+CRu+PR radiológicas por el CRI independientemente de la verificación de la médula ósea y la LDH.

CR = Respuesta Completa; CRu = Respuesta Completa no confirmada; PR = Respuesta Parcial; IC = Intervalo de Confianza, HR = Razón de Riesgo; OR = Razón de probabilidades; ITT = Población por intención de tratar

La mediana de supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del investigador fue de 30,7 meses en el grupo BR-CAP y de 16,1 meses en el grupo R-CHOP (Razón de Riesgo [HR] = 0,51; p <0,001). Se observó un beneficio estadísticamente significativo (p <0,001) a favor del grupo de tratamiento BR-CAP comparado con el grupo R-CHOP en el TTP (mediana 30,5 frente a 16,1 meses), TNT (mediana 44,5 frente a 24,8 meses) y TFI (mediana 40,6 frente a 20,5 meses). La mediana de duración de la respuesta completa fue de 42,1 meses en el grupo BR-CAP en comparación con 18 meses en el grupo R-CHOP. La duración de la respuesta global fue 21,4 meses más larga en el grupo BR-CAP (mediana de 36,5 meses frente a 15,1 meses en el grupo R-CHOP). El análisis final de OS se llevó a cabo tras un seguimiento de 82 meses de mediana. La OS mediana es de 90,7 meses para el grupo BR CAP comparado con 55,7 meses para grupo R CHOP (HR=0,66; p=0,001). La diferencia mediana final observada entre los dos grupos de tratamiento es de 35 meses.

Pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente

Se llevó a cabo un estudio en Fase I/II no aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de bortezomib en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente. No se observaron problemas de seguridad nuevos durante el estudio, y en particular, bortezomib no agravó el daño de los órganos diana (corazón, riñón e hígado). En un análisis de eficacia exploratorio, se obtuvo una tasa de respuesta del 67,3 % (incluyendo un 28,6 % de CR) medida como respuesta hematológica (proteína-M)

notificada para 49 pacientes evaluados y tratados con el máximo de dosis permitido de 1,6 mg/m² semanalmente y 1,3 mg/m² dos veces a la semana. Para estas cohortes de dosis, la supervivencia a un año combinada fue de 88,1 %.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bortezomib en los diferentes grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple y en linfoma de células del manto (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Un estudio de fase II de un solo brazo sobre actividad, seguridad y farmacocinética realizado por el Children's Oncology Group evaluó la actividad de la adición de bortezomib a múltiples agentes quimioterápicos re-inductores en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias linfoides (leucemia linfoblástica aguda [LLA] de células precursoras-B, LLA de células T, y linfoma linfoblástico [LL] de células T). Se administró un régimen eficaz de quimioterapia con multiagentes reinductores en 3 bloques. Bortezomib se administró solo en los Bloques 1 y 2 para evitar posibles toxicidades superpuestas con los fármacos administrados de forma conjunta en el Bloque 3.

La respuesta completa (CR) fue evaluada al final del Bloque 1. En los pacientes con LLA-B con recaída dentro de los 18 meses desde el diagnóstico (n = 27) la tasa de CR fue del 67 % (95 % IC: 46; 84) y la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 44 % (95 % IC: 26; 62). En los pacientes con LLA-B con recaída entre los 18-36 meses desde el diagnóstico (n = 33) la tasa de CR fue del 79 % (95 % IC: 61; 91) y la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 73 % (95 % IC: 54; 85). La tasa de CR en pacientes con LLA de células T en primera recaída (n = 22) fue del 68 % (95 % IC: 45; 86) y la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 67 % (95 % IC: 42; 83). Los datos de eficacia notificados no se consideran concluyentes (ver sección 4.2).

Hubo 140 pacientes con LLA o LL que participaron y se evaluó la seguridad; mediana de edad era 10 años (rango de 1 a 26). No se observaron problemas de seguridad nuevos cuando bortezomib se añadió al tratamiento de base de quimioterapia convencional para LLA pediátrica de células precursoras-B. Las siguientes reacciones adversas (Grado ≥ 3) se observaron con una mayor incidencia en el régimen de tratamiento que contenía bortezomib en comparación con un estudio de control histórico en el cual se administró el tratamiento de base únicamente: en el Bloque 1, neuropatía sensitiva periférica (3 % frente al 0 %); íleo (2,1 % frente al 0 %); hipoxia (8 % frente al 2 %). No hay datos disponibles en este estudio acerca de las posibles secuelas o de las tasas de resolución de la neuropatía periférica. Se observaron también incidencias más altas para las infecciones con neutropenia Grado ≥ 3 (24 % frente a 19 % en el Bloque 1 y 22 % frente a 11 % en el Bloque 2), el aumento de ALT (17 % frente al 8 % en el Bloque 2), hipopotasemia (18 % frente al 6 % en el Bloque 1 y el 21 % frente al 12 % en el Bloque 2) e hiponatremia (12 % frente al 5 % en el Bloque 1 y el 4 % frente a 0 en el Bloque 2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m² y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m².

Distribución

La media del volumen de distribución (V_d) de bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, la unión *in vitro* a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9 %. La fracción de bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Biotransformación

Ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La principal vía metabólica es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del aclaramiento corporal total después de la primera dosis fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m². Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60 % en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados (ver sección 4.2, Tabla 6).

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (ClCr) como: Normal (ClCr \geq 60 ml/min/1,73 m²; n=12), Leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m²; n=10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m²; n=9), y Grave (ClCr <20 ml/min/1,73 m²; n=3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{máx} dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos (ver sección 4.2).

Edad

La farmacocinética de bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/ m² a 104 pacientes pediátricos (2-16 años de edad) con leucemia aguda linfoblástica (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal incrementaba. La

media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,79 (25 %) l/h/m², el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39 %) l/m², y la semivida de eliminación fue de 100 (44 %) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de bortezomib. El aclaramiento de bortezomib con el área de superficial corporal ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en concentraciones de solo 3,125 microgramos/mililitro (µg/ml), las más bajas valoradas. Bortezomib no resultó genotóxico en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*.

Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embriofetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embriofetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre. No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y posnatal.

En los estudios de toxicidad generales con ciclos múltiples realizados en ratas y monos, los órganos más sensibles fueron el aparato digestivo, en el que se observaron vómitos, diarrea o ambos; los tejidos hematopoyético y linfático, con citopenias en sangre periférica, atrofia del tejido linfático e hipocelularidad hematopoyética de la médula ósea; neuropatía periférica (observada en monos, ratones y perros) de los axones nerviosos sensitivos; y cambios renales leves. Tras la interrupción del tratamiento, todos estos órganos diana presentaron recuperación parcial o total.

En base a los estudios en animales, el paso de bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida.

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en miligramos/m², se asocian con aumentos del ritmo cardiaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

24 meses

Solución reconstituida

La solución reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación tras la reconstitución y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante un período de 8 horas a 25°C conservada en el vial original y/o 3 horas una jeringa. El tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas en vial y 3 horas en una jeringa antes de la administración.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su almacenamiento. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de 5 ml, con un tapón de caucho de clorobutilo gris y un sello de aluminio con tapa verde. Cada caja contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Bortezomib es un fármaco citotóxico. Por lo tanto, bortezomib debe manipularse y prepararse con precaución. Las mujeres embarazadas no deben manipular este medicamento.

Se recomienda el uso de guantes y ropa protectora para evitar el contacto con la piel.

Se aconseja seguir una **técnica aséptica** estricta durante la manipulación de bortezomib, puesto que carece de conservantes.

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. Bortezomib Waverley 1 mg polvo para solución inyectable se debe administrar únicamente por vía intravenosa, mientras que Bortezomib Waverley 3.5 mg polvo para solución inyectable se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Instrucciones para la reconstitución

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario

Cada vial de 5 ml de bortezomib se debe reconstituir cuidadosamente con 1 mililitro de solución de cloruro sódico para inyección a 9 miligramos/mililitro (0,9%), utilizando una jeringa de 1 ml sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 1 miligramo de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

La solución reconstituida debe someterse a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse.



Procedimiento adecuado de eliminación

Bortezomib es para un solo uso.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Waverley Pharma Europe Limited
Alexandra House, Office # 234, The Sweepstakes,
Ballsbridge, Dublín 4, D04 C7H2, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A completarse nacionalmente

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es