FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bortezomib Sandoz Farmacéutica 3,5 mg polvo para solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 3,5 mg de bortezomib (como éster bórico de manitol).

Tras la reconstitución con 3,5 ml, 1 ml de la solución para inyección intravenosa contiene 1 mg de bortezomib.

Tras la reconstitución con 1,4 ml, 1 ml de solución para inyección subcutánea contiene 2,5 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 a blanquecino.
pH de la solución reconstituida: 4,0-7,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina 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, doxorubicina 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 debe instaurarse y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos. Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Monoterapia
Bortezomib se administra en inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 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 tres 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. Debe respetarse 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 debe 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 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/m^2 deben reducirse a 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 se debe reducir a 0,7 mg/m^2). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, se debe considerar 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 grave preexistente sólo 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 tendinosos 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 los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de bortezomib a dosis reducida de 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 postcomercialización. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 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. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.
Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m^2 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 del medicamento.

Combinación con dexametasona
Bortezomib se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 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.
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 del medicamento.

Ajustes de dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión
Si desea información sobre los ajustes de 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 se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea 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 a 4, bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5 a 9, bortezomib se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.
Melfalán y prednisona se deben administrar 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 a 4)						
Semana	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

B (1,3 mg/m^2)	Día 1 -- -- Día 4	Día 8 Día 11	Período de descanso	Día 22 Día 25	Día 29 Día 32	Período de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1 Día 2 Día 3 Día 4	-- --	Período de descanso	-- --	-- --	Período de descanso

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

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

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 ≥ 70 x 10^9/l y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,0 x 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**
Toxicidad hematológica durante un ciclo	
• 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.
• Si en una dosis diaria de bortezomib el recuento de plaquetas es ≤ 30 x 10^9/l o ANC ≤ 0,75 x 10^9/l (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de bortezomib
• 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)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con 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 de estos medicamentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por 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. Debe respetarse 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 se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por 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. Debe respetarse 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 a 14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15 a 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 2 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	Período 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	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	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	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg[a]	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 sólo 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[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
Consultar la Tabla 1 para los ajustes de dosis de bortezomib en caso de neuropatía.
Además, cuando bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de sus fichas técnicas.

Posología en 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 se administra mediante inyección por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12 a 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 2 ciclos adicionales de bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.
Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m^2, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 y doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2.
Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m^2 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 por retraso de la posología**
Toxicidad hematológica	
Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/µl	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. • Si, después de haber interrumpido bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender bortezomib.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	• 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 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)
Si en una dosis diaria de bortezomib el recuento de plaquetas es < 25,000 células/µl o ANC < 750 células/µL (otro día diferente al día 1 de cada ciclo)	Se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib.
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas a bortezomib	Se debe interrumpir el tratamiento de 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 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.

Además, cuando bortezomib se administra 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 sus correspondientes fichas técnicas.

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 relativos al 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 a 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/m^2 por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m^2 o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m^2 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 de inicio**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Leve	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0 x -1,5 x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5 x -3 x LSN	Cualquiera	Reducir bortezomib a 0,7 mg/m^2 en el primer ciclo de tratamiento. 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.
Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	

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 m^2), 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 m^2). 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
La seguridad y eficacia de bortezomib no han sido establecidas en niños menores de 18 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 aunque no se puede recomendar una dosis.

Forma de administración
Bortezomib está disponible para administración intravenosa o subcutánea. Ver sección 6.6 para instrucciones para la reconsitución.

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

Inyección intravenosa
La solución reconstituida de bortezomib se administra por bolo intravenoso de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico solución inyectable. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Inyección subcutánea
La solución reconstituida de bortezomib se administra por vía subcutánea en los muslos (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo). La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90º. Se debe rotar entre los lugares de administración con cada inyección.

Si se producen reacciones locales en el lugar de administración tras la inyección por vía subcutánea de bortezomib, bien se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada de bortezomib (bortezomib 3,5 mg se reconstituye a 1 mg/ml en lugar de a 2,5 mg/ml) o se recomienda cambiar a una inyección intravenosa.

Cuando bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos, consultar la ficha técnica de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, consultar la ficha técnica de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica 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 se debe 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 frecuentes (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/µl, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/µl durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/ µl; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/ µl, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000 /µl 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[1,2%]). En el grupo BR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron trasfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deben ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debe ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/µl o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/ µl (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 deben 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 RCHOP. 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 puede 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 % versus 4 % respectivamente).
En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el grupo BR-CAP y del 1,2% en el grupo R-CHOP (ver sección 4.8).

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)
Cuando rituximab se usa 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 de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Se han notificado casos muy raros 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 muy frecuentemente 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 el estudio Fase III en el que se compara bortezomib administrado por vía intravenosa frente a la vía subcutánea, la incidencia de acontecimientos de neuropatía periférica de Grado ≥2 fue del 24% en el grupo de inyección subcutánea y del 41% en el grupo de inyección intravenosa (p=0,0124). Se observó neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso (p=0,0264). La incidencia de neuropatía periférica de cualquier grado con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos de bortezomib administrado por vía intravenosa que en el estudio MMY-3021.

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, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea (ver sección 4.2). La neuropatía ha sido controlada 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 dichos efectos adversos.

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 frecuentemente a hipotensión postural/ortostática. La mayoría 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib.

Insuficiencia cardiaca

Durante el tratamiento con bortezomib se ha notificado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardiaca 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 cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardiaca 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 notificado 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/m^2 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 el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m^2 por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En pacientes que reciben bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos notificados 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 poco frecuentemente 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 el tratamiento 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 medicamento.

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% ($CI_{90\%}$ [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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 frecuentemente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con bortezomib, 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 bortezomib relativos la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de bortezomib.

En estudios no clínicos, bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios realizados en animales para establecer los efectos de bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado (ver sección 5.3). Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con bortezomib. Si se decide usar bortezomib 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 teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento grav es y potencialmente mortales. 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 talidomida. Los pacientes que reciban bortezomib en combinación con talidomida se deben adherir al programa de prevención del embarazo de talidomida. Consultar la ficha técnica de talidomida para información adicional.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib 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 bortezomib.

Fertilidad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.
Bortezomib 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 (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 bortezomib 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, disminución del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas
Mieloma Múltiple
Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente 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/m^2 e incluidos en la Tabla 7.
En total, bortezomib fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 postcomercialización 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 post-comercialización 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 el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica, Microangiopatía trombótica (incluyendo trombocitopenia púrpura)#
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	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anómala*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anómalo*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesiemia*, Acidosis, Desequilibrio hidrolectrolítico*, 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 mental*, 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), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de atención, Reflejos anómalos*, 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, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, 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, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*, Chalazión#, Blefaritis#
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardiaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y 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 cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardiaca*, 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 hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, 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 vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de 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 Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, 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, Proctalgia, 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	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatosis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito#, 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	Rabdomiolisis, 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 del tracto urinario*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de 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 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 inyección*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de 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 anómalo*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anómalo*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anómalos*, 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 postcomercialización 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/m^2 en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BRCAP) 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 grupos de tratamiento, es indicativo 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 ≥ 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 ≥ 1%, incidencia similar o superior en el grupo BR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del grupo BR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el grupo 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 incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

adversas se incluyen 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	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anómala*, 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 cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Clostridium difficile)*
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 complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anómalo*, Adelgazamiento, Aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

<u>*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*</u>

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes del grupo B+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento 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 grupo BR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación
Mieloma Múltiple
En los ensayos en los que bortezomib fue administrado 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 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristina, doxorubicina, dexametasona; BDx=bortezomib, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona;
BDx=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 bortezomib se administró con 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 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	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 grupo 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 R-CHOP.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administrado por vía subcutánea frente a la vía intravenosa en monoterapia
En el estudio Fase III, los pacientes que recibieron bortezomib por vía subcutánea, en comparación con la administración intravenosa, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado 3 o mayor que aparecieron con el tratamiento, así como una incidencia un 5% menor de discontinuación de bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, estados asténicos, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12%-15% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o mayor fue un 10 % menor, y la tasa de abandonos por neuropatías periféricas fue un 8% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el grupo de tratamiento intravenoso.

El 6% de los pacientes, tuvo una reacción adversa local a la administración subcutánea, en su mayoría eritema. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, fue necesario modificar la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes presentaron reacciones graves; un caso de prurito y un caso de eritema.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 7% de los pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso. La incidencia de muerte por "Progresión de la enfermedad" fue del 18% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

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: https://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 fatal. 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 ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un 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: L01XX32.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 micromolar (µM), 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 proteasoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una t½ 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-kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-kB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorogénesis, 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 mielomastosas 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* y *ex-vivo* de 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/m^2 por vía intravenosa) en combinación con melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) producía mejora en el tiempo hasta la progresión (TTP) en comparación con la administración de melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) 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 x10^9/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, tiempo hasta la progresión, y se les ofreció a los pacientes en el grupo 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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] (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Razón de riesgo[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-valor[c]	0,000002	
Supervivencia libre de progresión Acontecimientos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana[a] (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Razón de riesgo[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-valor [c]	0,00001	
Supervivencia global * Acontecimientos (muertes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana[a] (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Razón de riesgo[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-valor[c]	0,00043	
Tasa de respuestas population[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 protenia 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[f]	19,9 mo	13,1 mo
Tiempo al siguiente tratamiento	224 (65,1)	260 (76,9)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Acontecimientos n (%)		
Mediana[a] (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Razón de riesgo[b] (95% CI)	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: ß2-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: β2-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
CI = 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-doxorubicina-dexametasona [VDDx, n = 242]. Los pacientes del grupo BDx recibieron cuatro ciclos de 21 días, consistiendo cada uno en bortezomib (1,3 mg/m^2 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 del estudio IFM-2005-01

Variables	**BDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; valor p[a]**
IFM-2005-01	N=240 (población ITT)	N=242 (población ITT)	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RR (Post-inducción) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% IC)	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-transplante)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% IC)	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; 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.
[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 bortezomib.

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 de BTDx recibieron 6 ciclos de cuatro semanas, consistiendo cada uno en bortezomib (1,3 mg/m^2 administrados dos veces por semana en los días 1, 4, 8, y 11, seguido de un período 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 eran 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 de BTDx el 12% de los pacientes se clasificaron como citogenéticamente de alto riesgo frente al 16% de los pacientes en el grupo de 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) postinducción 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 del estudio MMY-3010

Variables	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; valor p[a]**
MMY-3010	N=130 (población ITT)	N=127 (población ITT)	
**RR (Post-inducción)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% IC)	49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (Post-transplante)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% IC)	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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/m^2, 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 11), en todos los pacientes, así como, en los pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, el grupo de dexametasona fue interrumpido 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 el grupo 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 ß2 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 deleción del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes sometidos a 2 ó 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**
Tiempo relacionado acontecimientos	**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 [95% IC]	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]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1 año supervivencia, % [95% IC]	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
* CR+ PR+ MR **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)
NA = no aplicable, NE = no estimable
TTP = Tiempo hasta la Progresión
CI = 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/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/refractario, que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir 1,3 mg/m^2 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/µl en el momento basal. Un total de 218 pacientes fueron evaluables en cuanto a respuesta.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 bortezomib por vía intravenosa	**Grupo 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)
Valor-p[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)
Valor-p[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 [b]	**n=74**	**n=148**
TTP, meses	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5; 11,7)
Razón de riesgo (95% IC)[c] Valor-p[d]	0,839 (0,564; 1,249) 0,38657	
Supervivencia libre de progresión, meses	8,0	10,2
(95% IC)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Razón de riesgo (95% IC)[c] Valor-p[d]	0,824 (0,574; 1,183) 0,295	
Supervivencia global tras 1 año (%)	76,7	72,6
(95% IC)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] El valor p 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[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 (95% IC: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con bortezomib en monoterapia y de 33 meses (95% IC: 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 ciento veintisiete 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 grupo, 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/m^2 (n=93) o ≤ 1,0 mg/m^2 (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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 grupo de tratamiento BR-CAP recibieron bortezomib (1,3 mg/m^2; en los días 1, 4, 8, 11, periodo de descanso los días 12 a 21), rituximab a dosis de 375 mg/m^2 por vía intravenosa en el día 1; ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 por vía intravenosa en el día 1; doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2 por vía intravenosa en el día 1; y prednisona a dosis de 100 mg/m^2 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 de bortezomib.

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 grupos 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, con 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 (IRC)[a]			
Acontecimiento n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) Valor-p[d] < 0,001
Mediana[c](95% IC) (meses)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Tasa de respuesta			
n: pacientes con respuesta evaluable	229	228	
Respuesta global completa (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI)=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] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) Valor-p[g]=0,275

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[a] Basado en la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI) (sólo 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 todos CR + CRu, por el CRI, médula ósea y LDH.
[g] Valor-p de la prueba del chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, con IPI y el estadio de la enfermedad como factores de estratificación.
[h] Incluye todos 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 PFS 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). Con una mediana de duración del seguimiento de 40 meses, la mediana de la SG (56,3 meses en el grupo R-CHOP, y no alcanzada en el grupo BR-CAP) favoreció al grupo BR-CAP, (HR estimado=0,80; p=0,173). Hubo una tendencia en la prolongación de la supervivencia global a favor del grupo BR-CAP; la tasa de supervivencia estimada de 4 años fue de 53,9% en el grupo R-CHOP y de 64,4% en el grupo BR-CAP.

Pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente

Se llevó a cabo un estudio en Fase I/II no randomizado 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/m^2 semanalmente y 1,3 mg/m^2 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 sólo en los Bloques 1 y 2 para evitar posibles toxicidades superpuestas con los fármacos administrados de forma conjunta en el Bloque 3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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); 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 nuevos problemas de seguridad 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 sólo: en el Bloque 1 neuropatía sensitiva periférica (3% frente 0%); íleo (2,1% frente 0%); hipoxia (8% frente 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 ml/min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m2 y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m2.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m2 en pacientes con mieloma múltiple (n=14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n=17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_{max} tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC_{last} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (Vd) 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/m^2 ó 1,3 miligramos/m^2 a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración de bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo/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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40 a 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 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, 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 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, 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/m^2.

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 ≥ 60 ml/min/1,73 m^2; n=12), Leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m^2; n=10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m^2; n=9), y Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m^2; 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/m^2 de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{max} 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/ m^2 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/m^2 , el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) l/m^2, 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 sólo 3,125 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 post-natal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 realizados 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 mg/m^2, 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 se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Administración intravenosa:
La estabilidad en uso química y física de la solución reconstituida a una concentración de 1 mg/ml se ha demostrado que es estable durante 7 días a 20ºC-25ºC y durante 7 días a 2ºC-8ºC almacenada en el vial original y/o jeringa. Desde un punto de vista microbiologico, la solucion reconstituida debe utilizarse inmediatamente. Si la solucion reconstituida no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no debería superar normalmente las 24 horas a 2º-8ºC, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Administración subcutánea:
La estabilidad en uso química y física de la solución reconstituida a una concentración de 2,5 mg/ml se ha demostrado que es estable durante 7 días a 20ºC-25ºC almacenada en el vial original y/o jeringa.
Desde un punto de vista microbiologico, la solucion reconstituida debe utilizarse inmediatamente. Si la solucion reconstituida no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no debería superar normalmente las 24 horas a 2º-8ºC, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 tipo 1, de 10 mililitros con un tapón gris de goma de clorobutilo y precinto de aluminio tipo flip-off de color rojo, que contiene 3,5 mg de bortezomib.
Tamaños de envases: 1, 3, 5 o 10 viales con o sin envoltura plástica protectora.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales
Bortezomib es un medicamento citotóxico. Por lo tanto, bortezomib se debe manipular y preparar con precaución. 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.
Bortezomib Sandoz Farmacéutica 3,5 mg polvo para solución inyectable se debe administrar por vía intravenosa o subcutánea.

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib.
Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Instrucciones para la reconstitución
Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Inyección intravenosa
Cada vial de 10 ml se debe reconstituir con 3,5 mililitros de solución de cloruro sódico para inyección de 9 mg/ml (0,9%). La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

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

La solución reconstituida se debe someter 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 se debe desechar.

Inyección subcutánea
Cada vial de 10 ml se debe reconstituir con 1,4 ml de solución de cloruro sódico para inyección de 9 mg/ml (0,9%). La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 2,5 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

La solución reconstituida se debe someter 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación
Bortezomib es para un solo uso y cualquier solución restante se debe desechar.
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 para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.283

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

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios