

FOLLETO PROFESIONAL
BORTEZOMIB LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 3.5 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLÓGICO

Bortezomib 3.5 mg liofilizado para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla con liofilizado para solución inyectable contiene:

Bortezomib 3.5 mg

Excipientes: Manitol

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

4. Características clínicas

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe instaurarse y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos.

Posología en monoterapia

La dosis de inicio recomendada es de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de descanso de 10 días (días 12-21). Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas.

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

Actualmente existen datos limitados con respecto a tratamientos repetidos con Bortezomib.

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

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

considerarse la suspensión del tratamiento con bortezomib, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1 (ver sección 4.4). Los pacientes con neuropatía severa preexistente 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 (parestesia, debilidad y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (limitación de función pero no actividades de la vida diaria)	Reducir a 1.0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (limitación de actividades de la vida diaria)	Interrumpir el tratamiento Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (neuropatía sensorial incapacitante o neuropatía motora potencialmente mortal y/o neuropatía autonómica grave)	Discontinuar

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Tabla 2: Modificación de la dosis de inicio recomendada para Bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática*	Nivel de bilirrubina	Niveles (AST) SGOT	Modificación de dosis de inicio
Leve	≤ 1.0x LSN	> LSN	Ninguna
Leve	> 1.0x–1.5x LSN	Cualquiera	Ninguna

Moderado	> 1.5x–3x 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	> 3x 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.

Abreviaciones: SGOT = transaminasa glutámico oxaloacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal. * De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años (ver secciones 5.1 y 5.2). No hay datos disponibles.

Posología para terapia de combinación

Bortezomib es administrado en combinación con melfalán y prednisona oral por 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la tabla 3. En los ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. 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.

Tabla 3: Posología recomendada para Bortezomib en combinación con melfalan y prednisona para pacientes con mieloma múltiple sin tratamiento previo

Dos veces por semana Bortezomib (ciclos 1-4)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1 Día 4	Día 8 Día 11	Periodo descanso	Día 22 día 25	Día 29 Día 32	Periodo descanso
M (9 mg/m ²)	Día 1 Día 2 Día 3 Día 4	--	Periodo descanso	-- --	-- --	Periodo descanso
P (60 mg/m ²)						
Una vez a la semana Bortezomib (ciclos 5-9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1	Día 8	Periodo descanso	Día 22	Día 29	Periodo descanso
M (9 mg/m ²)	Día 1 Día 2 Día 3 Día 4	--	Periodo descanso	--		Periodo descanso
P (60 mg/m ²)						

M = melfalan, P=prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio de tratamiento para terapia de combinación

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/l$ y recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Toxicidades no hematológicas deben haberse resuelto a grado 1 o nivel basal

Tabla 4: Modificaciones a la posología durante los ciclos siguientes

Toxicidad	Modificación de posología o retraso
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i> • 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 $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento 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)
<i>Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas</i>	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 o resumen de las características del producto de estos medicamentos.

Método de administración

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

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Bortezomib es un medicamento citotóxico. Por lo tanto, 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.

Inyección intravenosa

Cada frasco ampolla de Bortezomib 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.

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

Cada frasco ampolla de Bortezomib 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.

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 45-90°. 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 con la posología de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al bortezomib, boro o Manitol.
Enfermedad pulmonar y pericárdica infiltrativa difusa aguda.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Cuando bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el Resumen de las características del producto de estos otros medicamentos antes de iniciar el tratamiento con bortezomib. Cuando se usa la talidomida, se necesita prestar especial atención a las pruebas de embarazo y los requisitos de prevención (ver sección 4.6).

Bortezomib deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas. Ha habido casos mortales de administración intratecal, no se recomienda por Vía Intratecal. Bortezomib es solo para uso intravenoso y subcutáneo.

Toxicidad Gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Los pacientes deben buscar asesoramiento si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). 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. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa, incluyendo el estudio de extensión de fase II. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación basal. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas basal < 75.000/ μ l, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento \leq 25.000/ μ l durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/ μ l; en contraste, con un recuento basal de plaquetas > 75.000/ μ l, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25 \times 10^9/l$ durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56.7% versus 5.8%) de trombocitopenia de grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib (BR-CAP) en comparación con el grupo de tratamiento sin bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares con respecto a la incidencia general de eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo BR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP), así como los eventos hemorrágicos

de grado 3 y superiores (BR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibió transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes en el grupo R-CHOP.

Se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con bortezomib.

Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{l}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (ver sección 4.2). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib.

Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver sección 4.2).

En pacientes con LCM, se observó una neutropenia transitoria que era reversible entre ciclos, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron los más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y, por lo general, se recuperaron hasta la línea de base en el siguiente ciclo. En el estudio LYM-3002, el 78% de los pacientes en el brazo de BR-CAP recibió apoyo para el factor estimulante de colonias y el 61% de los pacientes en el brazo de R-CHOP. Dado que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección y ser tratados de inmediato. Según la práctica estándar local, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. El uso profiláctico de los factores estimulantes de colonias de granulocitos debe considerarse en caso de retrasos repetidos en la administración del ciclo (ver sección 4.2).

Reactivación del virus del herpes zoster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes tratados con bortezomib.

En el estudio de Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente, la incidencia global de reactivación del herpes zoster fue más común en pacientes tratados con bortezomib + melfalán + prednisona en comparación con melfalán + prednisona (14% versus 4% respectivamente).

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

Reactivación e infección del virus de la hepatitis B (VHB)

Cuando se usa rituximab en combinación con bortezomib, la detección del VHB siempre debe realizarse en pacientes con riesgo de infección con VHB antes del inicio del tratamiento. Los portadores de hepatitis B y los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser monitoreados de cerca para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento de combinación con rituximab y bortezomib.

Debe considerarse la profilaxis antiviral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus John Cunningham (JC), que resulta en LMP y muerte, en pacientes tratados con bortezomib. Los pacientes diagnosticados con LMP recibieron terapia inmunosupresora previa o concurrente. La mayoría de los casos de LMP se diagnosticaron dentro de los 12 meses de su primera dosis de bortezomib. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para detectar cualquier síntoma neurológico nuevo o que empeore y que pueda sugerir una LMP como parte del diagnóstico diferencial de los problemas del SNC. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, los pacientes deben ser referidos a un especialista en LMP y deben iniciarse las medidas de diagnóstico apropiadas para la LMP. Descontinuar bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En el estudio de fase III que comparó bortezomib administrado por vía intravenosa versus subcutánea, la incidencia de eventos de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue del 24% para el grupo de inyección subcutánea y del 41% para el grupo de inyección intravenosa ($p = 0.0124$). Grado ≥ 3 neuropatía periférica ocurrió en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso ($p = 0,0264$). La incidencia de neuropatía periférica de todos los grados con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos con 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 (ver sección 4.2). La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

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

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

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, deben interrumpir el tratamiento con Bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento Bortezomib en pacientes que han experimentado SEPR.

Insuficiencia cardíaca

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

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

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

Trastornos pulmonares

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

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar

adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Acontecimientos hepáticos

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 comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes

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

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

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

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

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, se observó un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35% (CI_{90%} [1,032 a 1,772]).

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 de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto 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 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, mostró un aumento medio de la AUC para bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

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

El potencial teratogénico de bortezomib no ha sido totalmente investigado.

En estudios no clínicos, bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. No se han efectuado estudios en animales para establecer los efectos de bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal. Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con bortezomib. Si se utiliza bortezomib durante el embarazo o la

paciente se embaraza mientras recibe este producto, el paciente debe ser informado del peligro potencial para el feto.

Los pacientes que reciben bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de talidomida.

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).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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 y se les debe recomendar que no conduzcan ni operen máquinas si experimentan estos síntomas (ver sección 4.8).

4.8 Efectos no deseados

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, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. También se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización que no se ven en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas posteriores a la comercialización, independientemente de la indicación[#]

Infecciones e infestaciones

Frecuente: herpes zoster (incluyendo diseminado), neumonía *, herpes simple *, infección por hongos *

Poco frecuente: Infección *, infecciones bacterianas *, infecciones virales *, sepsis (inc sep shock) *, bronconeumonía, herpes virus *, meningoencefalitis herpética #, bacteriemia (incluyendo estafilocócica), hordeolum, influenza, celulitis, infección relacionada con el dispositivo, infección de la piel * infección del oído *, infección estafilocócica, infección dental
*Rara: Meningitis (incluyendo bacteriana), infección por el virus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalitis, mastoiditis, síndrome de fatiga post viral.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Rara: Neoplasma maligno, leucemia plasmocítica, carcinoma de células renales, masa, micosis fungoide, neoplasia benigna*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (ver sección 4.4)

Muy frecuente: trombocitopenia, neutropenia, anemia.

Frecuente: leucopenia, linfopenia.

Poco frecuente: pancitopenia, neutropenia febril, coagulopatía*, leucocitosis*, linfadenopatía, anemia hemolítica#, , ,

Raro: Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis*, síndrome de hiperviscosidad, trastorno plaquetario NE, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica)#, trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: angioedema#, hipersensibilidad*

Raro: Shock anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por el complejo inmune tipo III

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Síndrome de Cushing*, hipertiroidismo *, secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Rara: Hipotiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: disminución del apetito.

Frecuente: deshidratación, hipopotasemia*, hiponatremia*, glucemia anormal*, hipocalcemia*, anomalía enzimática *.*Poco frecuente:* Síndrome de lisis tumoral, retraso del crecimiento *, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hipercalemia*, hipercalcemia*, hipernatremia*, ácido úrico anormal*, diabetes mellitus *, retención de líquidos. .

Raro: Hipermagnesemia *, acidosis, desequilibrio electrolítico *, sobrecarga de líquidos, hipocloremia *, hipovolemia, hipercolemia *, hiperfosfatemia *, trastorno metabólico, deficiencia en el complejo de vitamina B, deficiencia de vitamina B12, gota, aumento del apetito, intolerancia al alcohol.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, trastorno de ansiedad*, trastornos y alteraciones del sueño *

Poco frecuente: Trastorno mental*, alucinación*, trastorno psicótico*, confusión*, inquietud

Raro: Ideación suicida*, trastorno de adaptación, delirio, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, disestesia *, neuralgia

*.*Frecuente:* Neuropatía motora *, pérdida de la conciencia (incl. Síncope), mareo*, disgeusia*, letargo, dolor de cabeza. *Poco frecuente:* Temblor, neuropatía sensoriomotora

periférica, discinesia *, coordinación cerebelosa y alteraciones del equilibrio *, pérdida de memoria (excl. Demencia) *, encefalopatía *, encefalopatía reversible posterior síndrome #, neurotoxicidad, convulsiones *, neuralgia posterior a la herpética, trastorno del habla *, piernas inquietas Síndrome, migraña, ciática, alteración de la atención, reflejos anormales *, parosmia *Raro*: Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraneal (inc subaracnoidea)*, edema cerebral, ataque isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica, parálisis*, parálisis*, parálisis*, presíncope, síndrome del tronco cerebral, síndrome cerebrovascular, enfermedad vascular cerebral lesión, hiperactividad psicomotora, compresión de la médula espinal, trastorno cognitivo NOS, disfunción motora, trastorno del sistema nervioso NOS, radiculitis, babeo, hipotonía

Trastornos oculares

Frecuente: Hinchazón ocular *, visión anormal *, conjuntivitis *

Poco frecuente: Hemorragia ocular*, infección de párpados*, chalazión#, blefaritis#, inflamación ocular*, diplopía, ojo seco*, irritación ocular*, dolor ocular, aumento de lagrimeo, secreción ocular *Raro*: Lesión corneal*, exoftalmos, retinitis, escotoma, trastorno ocular (inc. Párpado) NE, dacrioadenitis adquirida, fotofobia, fotopsia, neuropatía óptica#, diferentes grados de discapacidad visual (hasta ceguera) *

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: vértigo.

Poco frecuente: Disacusia (incluido el tinnitus)*, deficiencia auditiva (hasta e incluso sordera), molestias en el oído * *Raro*: Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastorno del oído NE.

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: taponamiento cardíaco#, paro cardiopulmonar*, fibrilación cardíaca (incl. Auricular), insuficiencia cardíaca (incl. Ventricular izquierda y derecha) *, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, angina de pecho, pericarditis (incl. Derrame pericárdico) *, Cardiomiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia. *Raro*: Aleteo auricular, infarto de miocardio *, bloqueo auriculoventricular *, trastorno cardiovascular (incluido el shock cardiogénico), torsade de pointes, angina inestable, trastornos de la válvula cardíaca *, insuficiencia de la arteria coronaria, paro sinusal.

Trastornos vasculares

Frecuente: hipotensión*, hipotensión ortostática* hipertensión*.

Poco frecuente: Número de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, tromboflebitis (incl. Superficial), colapso circulatorio (incl. Choque hipovolémico), flebitis, sofocos*, hematoma (incl. Perirrenal)*, mala circulación periférica*, vasculitis, hiperemia (incl. ocular) * *Raro*: Embolismo periférico, linfoedema, palidez, eritromelalgia, vasodilatación, decoloración de venas, insuficiencia venosa

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Disnea*, epistaxis, infección del tracto respiratorio superior / inferior*, tos *

Poco frecuente: Embolia pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (inc. Agudo), hemorragia alveolar pulmonar #, broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica *, hipoxemia *, congestión del tracto respiratorio *, hipoxia, pleuresía *, hipo, rinorrea, disfonía, sibilancias.

Raro: Insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, apnea, neumotórax, atelectasia, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, bronquios bronquiales *, hipocapnia *, enfermedad intersticial, infiltración pulmonar, presión arterial garganta seca, aumento de la secreción de las vías respiratorias superiores, irritación de la garganta, síndrome de la tos de las vías respiratorias superiores

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento.

Frecuente: Hemorragia gastrointestinal (incluida la mucosa) *, dispepsia, estomatitis *, distensión abdominal, dolor orofaríngeo *, dolor abdominal (incluido el dolor gastrointestinal y esplénico) *, trastorno oral *, flatulencia. *Poco frecuente:* Pancreatitis (incluida la crónica) *, hematemesis, hinchazón de los labios *, obstrucción gastrointestinal (incluida la obstrucción del intestino delgado, íleo) *, malestar abdominal, ulceración oral *, enteritis *, gastritis *, sangrado gingival, enfermedad por reflujo gastroesofágico *, colitis (incl. Clostridium difficile) *, colitis isquémica #, inflamación gastrointestinal *, disfagia, síndrome del intestino irritable, trastorno gastrointestinal NOS, recubierto de lengua, trastorno de la motilidad gastrointestinal *, trastorno de la glándula salival **Raro:* Pancreatitis aguda, peritonitis*, edema en la lengua*, ascitis, esofagitis, queilitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter anal, faecaloma*, ulceración y perforación gastrointestinal*, hipertrofia gingival, megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas*, dolor de labios, periodontitis, fisura anal, cambio de hábito intestinal, proctalgia, heces anormales.

Trastornos hepato-biliares

Frecuente: Anormalidad de la enzima hepática*

Poco frecuente: Hepatotoxicidad (incluido trastorno hepático), hepatitis *, colestasis

Raro: Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción cutánea *, prurito *, eritema, piel seca

Poco frecuente: Eritema multiforme, urticaria, dermatosis febril neutrofílica febril aguda, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica #, síndrome de Stevens-Johnson #, dermatitis *, trastorno del cabello *, petequias, equimosis, lesión de la piel, púrpura, abultamiento de piel *, psoriasis, hiperhidrosis, nocturna sudoración, úlcera de decúbito #, acné *, ampolla *, trastorno de pigmentación **Raro:* Reacción cutánea, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisestesia palmarplantar, hemorragia subcutánea, livedo reticularis, induración cutánea, pápula, reacción de fotosensibilidad, seborrea, sudor frío, trastorno cutáneo NE, eritrosis, úlcera cutánea, trastorno de las uñas

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: mialgia.

Frecuente: Espasmos musculares*, dolor en extremidad, debilidad muscular.

Poco frecuente: Contracciones musculares, hinchazón articular, artritis *, rigidez articular, miopatías*, sensación de pesadez *Raro:* Rabdomiolisis, síndrome de la articulación temporomandibular, fístula, derrame articular, dolor en la mandíbula, trastornos óseos, infecciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo e inflamaciones *, quiste sinovial

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: insuficiencia renal.

Poco frecuente: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica *, infección del tracto urinario *, signos y síntomas del tracto urinario *, hematuria *, retención urinaria, trastorno de la micción *, proteinuria, azotemia, oliguria *, polaquiuria.

Raro: irritación de la vejiga.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuente: Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción eréctil.

Raro: Trastorno testicular *, prostatitis, trastorno mamario femenino, sensibilidad epididimaria, epididimitis, dolor pélvico, ulceración de la vulva

Trastornos congénitos, familiares y genéticos.

Rara: Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: fatiga, pirexia, astenia.

Frecuente: Edema (inc periférico), escalofríos, dolor *, malestar *

Poco frecuente: Deterioro general de la salud física *, edema facial *, reacción en el lugar de la inyección *, trastorno de la mucosa *, dolor en el pecho, trastornos de la marcha, sensación de frío, extravasación *, complicación relacionada con el catéter *, cambio en la sed *, malestar en el pecho, sensación de cambio en la temperatura corporal *, dolor en el lugar de la inyección *
Raro: Muerte (incl. Repentina), insuficiencia multiorgánica, hemorragia en el lugar de la inyección *, hernia (incl. Hiato) *, curación deteriorada *, inflamación, flebitis en el lugar de la inyección *, sensibilidad, úlcera, irritabilidad, dolor torácico no cardíaco, catéter dolor, sensación de cuerpo extraño.

Investigaciones

Frecuente: disminución de peso..

Poco frecuente: Hiperbilirrubinemia *, análisis de proteínas anormales *, aumento de peso, análisis de sangre anormales *, aumento de la proteína C reactiva
Raro: Gases sanguíneos anormales *, anomalías en el electrocardiograma (aumento de QT) *, índice internacional normalizado anormal *, disminución del pH gástrico, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de troponina I, identificación de virus y serología *, análisis de orina anormal *

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedurales

Poco frecuentes: Caídas, contusión.

Raro: Reacción de transfusión, fracturas *, rigores *, lesiones faciales, lesiones en las articulaciones *, quemaduras, laceraciones, dolor de procedimiento, lesiones por radiación *

Procedimientos Quirúrgicos y médicos

Raro: activación de macrófagos

NE= No especificado

*Agrupación de más de un término preferido de MedDRA.

Reacción adversa posterior a la comercialización independientemente de la indicación

Linfoma de células del manto (LCM)

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con bortezomib a 1.3 mg / m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP) versus 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [R -CHOP] fue relativamente consistente con lo observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias que se describen a continuación. Otras reacciones adversas a los medicamentos identificadas asociadas con el uso de la terapia de combinación (BR-CAP) fueron la infección por hepatitis B (<1%) y la isquemia miocárdica (1.3%). Las incidencias similares de estos eventos en ambos grupos de tratamiento indicaron que estas reacciones adversas a los medicamentos no son atribuibles a bortezomib solo.

Las diferencias notables en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes en los estudios de mieloma múltiple fueron una incidencia ≥5% más alta de las reacciones adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia,

linfopenia), neuropatía sensorial periférica, hipertensión, pirexia, neumonía, Estomatitis y trastornos del cabello.

Las reacciones adversas a medicamentos identificadas como aquellas con una incidencia de $\geq 1\%$, similar o mayor en el brazo de BR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo de BR-CAP, se enumeran a continuación. También se incluyen reacciones adversas a medicamentos identificadas en el brazo de BR-CAP que los investigadores consideraron que tenían al menos una relación causal posible o probable con bortezomib según los datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos del sistema y agrupación de frecuencias. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1 / 10$); común ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); muy raros ($< 1 / 10,000$), desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas en pacientes con linfoma de células del manto tratados con VcR-CAP en un ensayo clínico

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Neumonía*

Frecuente: Sepsis (incl. Shock séptico) *, herpes zoster (incl. Diseminado y oftálmico), infección por el virus del herpes *, infecciones bacterianas *, infección del tracto respiratorio superior / inferior *, infección por hongos *, herpes simple *

Poco común: Hepatitis B, infección *, bronconeumonía

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuente: Trombocitopenia *, neutropenia febril, neutropenia *, leucopenia *, anemia *, linfopenia *

Poco frecuente: Pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: Hipersensibilidad*

Poco frecuente: reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuente: Disminución del apetito

Frecuente: Hipopotasemia *, glucemia anormal *, hiponatremia *, diabetes mellitus *, retención de líquidos

Poco frecuente: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: trastornos y alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Neuropatía sensorial periférica, disestesia *, neuralgia *

Frecuente: Neuropatías *, neuropatía motora *, pérdida de conciencia (incl. Síncope), encefalopatía *, neuropatía sensomotora periférica, mareo *, disgeusia *, neuropatía autonómica

Poco frecuente: Desequilibrio del sistema nervioso autonómico

Trastorno ocular

Frecuente: visión anormal*

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: Disacusia (incl. Tinnitus) *

Poco frecuente: Vértigo *, deficiencia auditiva (hasta e incluso sordera)

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Fibrilación cardíaca (incl. Auricular), arritmia *, insuficiencia cardíaca (incl. Ventricular izquierda y derecha) *, isquemia de miocardio, disfunción ventricular*

Poco frecuentes: Trastorno cardiovascular (incluido el shock cardiogénico)

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión*, hipotensión*, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea*, tos*, hipo

Poco frecuentes: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, embolia pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incl. Agudo)

Trastornos Gastrointestinales

Muy frecuente: Síntomas de náuseas y vómitos *, diarrea *, estomatitis *, estreñimiento

Frecuente: Hemorragia gastrointestinal (incl. Mucosa) *, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo *, gastritis *, ulceración oral *, malestar abdominal, disfagia, inflamación gastrointestinal *, dolor abdominal (incl. Dolor gastrointestinal y esplénico) *, trastorno oral *

Poco frecuente: Colitis (incl. Clostridium difficile) *

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Hepatotoxicidad (incl. Trastorno hepático)

Poco frecuente: Falla hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Trastornos del cabello

Frecuente: Prurito*, dermatitis*, erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Espasmos musculares *, dolor musculoesquelético *, dolor en extremidades

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: infección del tracto urinario.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuente: Pirexia, fatiga, astenia.

Frecuente: Edema (inc periférico), escalofríos, reacción en el lugar de la inyección *, malestar *

Investigaciones

Frecuentes: Hiperbilirubinemia*, análisis de proteínas anormales *, peso disminuido, peso aumentado.

* Agrupación de más de un término preferido de MedDRA.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus del herpes zoster.

Mieloma múltiple

Se administró profilaxis antiviral a 26% de los pacientes en el brazo B + M + P. La incidencia de herpes zoster entre los pacientes en el grupo de tratamiento B + M + P fue del 17% para los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% para los pacientes que recibieron profilaxis antiviral.

Linfoma de células del manto

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

Reactivación e infección del virus de la hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

La infección por VHB con resultados fatales ocurrió en el 0,8% (n = 2) de los pacientes en el grupo de tratamiento sin bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; R-CHOP) y 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 infecciones por hepatitis B fue similar en los pacientes tratados con BR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente a 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en regímenes combinados

Mieloma múltiple

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

Tabla 7: Incidencia de neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción por toxicidad y la interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

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

VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona;

BDx = Bortezomib, dexametasona;
 TDx = talidomida, dexametasona;
 BTdx = Bortezomib, talidomida, dexametasona;
 NP = neuropatía periférica

Nota: la neuropatía periférica incluyó los términos preferidos: neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

En el estudio LYM-3002 en el que se administró bortezomib con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes de combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 8: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad y discontinuación 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
Descontinuación due to PN (%)	2	<1

BR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona;

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona;

NP = neuropatía periférica

La neuropatía periférica incluía los términos preferidos: neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensomotora periférica

Pacientes ancianos con LCM

El 42.9% y el 10.4% de los pacientes en el brazo BR-CAP estaban en el rango de 65-74 años y ≥75 años de edad, respectivamente. Aunque en pacientes de edad ≥75 años, tanto BR-CAP como R-CHOP fueron menos tolerados, la tasa de eventos adversos graves en los grupos de BR-CAP fue del 68%, en comparación con el 42% en el grupo de RCHOP.

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administrado por vía subcutánea versus intravenosa como agente único

En el estudio de fase III, pacientes que recibieron bortezomib subcutáneamente en comparación con la administración intravenosa tuvo una incidencia general 13% menor de reacciones adversas emergentes del tratamiento que fueron de Grado 3 o mayor en toxicidad, y una incidencia 5% menor de discontinuación de bortezomib.

La incidencia general de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, afecciones asténicas, infecciones del tracto respiratorio superior y neuropatías periféricas fue 12% -15% menor en el grupo subcutáneo que en el grupo intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o superior fue 10% menor, y la tasa de interrupción debido a neuropatías periféricas 8% más bajas para el grupo subcutáneo en comparación con el grupo intravenoso.

El 6 % de los pacientes tuvo una reacción local adversa a administración subcutánea, principalmente enrojecimiento. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, se requirió modificación de la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes tuvieron reacciones graves; 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 7% en el grupo de tratamiento intravenoso.

La incidencia de muerte por "enfermedad progresiva" fue del 18% en el grupo subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante

En un estudio en el que se administró el retratamiento de bortezomib en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante, que previamente tenían una respuesta al menos parcial en un régimen que contenía bortezomib, los eventos adversos de todo grado más comunes que ocurrieron 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 grado ≥ 3 neuropatía periférica se observaron en el 40% y el 8,5% de los pacientes, respectivamente.

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 fármaco-terapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX32

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 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 proteosoma se ha evaluado in vitro, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por bortezomib es reversible.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramo/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 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 miligramo/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 miligramos/m².

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1.3 mg / m² a pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo intravenoso, n = 17 en el grupo subcutáneo), la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas (AUC_{última}) fue equivalente para administraciones subcutáneas e intravenosas. La C_{máx} después de la administración subcutánea (20,4 ng / ml) fue inferior a la intravenosa (223 ng / ml). La relación media geométrica AUC_{última} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 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 miligramo/m² ó 1,3 miligramos/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, 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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m².

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados (ver sección 4.2 Tabla 2).

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 (CICr) como: Normal (CICr \geq 60 ml/min/1,73 m²; n = 12), Leve (CICr = 40-59 ml/min/1,73 m²; n = 10), Moderado (CICr = 20-39 ml/min/1,73 m²; n = 9), y Grave (CICr < 20 ml/min/1,73 m²; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y Cmax dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos (ver sección 4.2).

Edad

La farmacocinética de bortezomib se caracterizó después de la administración de bolo intravenoso dos veces por semana de dosis de 1.3 mg / m² a 104 pacientes pediátricos (2-16 años) con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Según un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de bortezomib aumentó al aumentar el área de superficie corporal (ASC). El aclaramiento medio geométrico (% CV) fue de 7.79 (25%) L / h / m², el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) L / m², y la vida media de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto BSA, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de bortezomib. El aclaramiento normalizado de ASC de bortezomib en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

6.2 Vida útil

Revise el envase

Mantenga fuera del alcance de los niños

Aprobado por Resolución 4341 de 20-2-2020