

## EGIDON® BORTEZOMIB 3,5 mg Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada  
**FORMULA CUALICANTITATIVA**  
**Cada frasco ampolla contiene:**  
Bortezomib.....3,5 mg  
Manitol.....c.s.

### ACCION TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XX32

### INDICACIONES

Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa. 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 quimio-terapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

El Bortezomib es un ácido bórico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster manitol bórico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido bórico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhidrida cíclica como una boroxina trimérica.

### Mecanismo de acción

El Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimtripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las pro-teínas ubiquitinadas. La vía proteasoma - ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la ho-meostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia del paciente. Los experimentos han demostrado que el Bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas in vitro. El Bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral in vitro en modelos tumorales pre-clínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

**Farmacodinamia**  
Luego de la administración de una dosis de Bortezomib de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (relativo al basal) en sangre entre se observó 5 minutos después de la administración de la droga.

La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La inhibición máxima osciló del 70% al 84% y del 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

**Farmacocinética**  
Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de Bortezomib (C<sub>max</sub>) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectiva-mente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La vida media de eliminación promedio del Bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg<sup>2</sup> y entre 75 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Los clearance corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

Después de un bolus IV o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes (n=14 para IV, n=17 para subcutáneo) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de una dosis repetida (AUC<sub>0-∞</sub>) fue equivalente para la administración subcutá-nea e intravenosa. La C<sub>max</sub> después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior que la intravenosa (223 ng/mL). La relación media geométrica del AUC<sub>0-∞</sub> fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90 % fueron del 80,18%-122,80%. El volumen de distribución del Bortezomib medio se extendió de, aproximadamente, 498 a 1884 L/m<sup>2</sup> luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el Bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del Bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/mL.

**Metabolismo**  
Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse solución salina normal (0,9%), cloruro de sodio inyectable. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9 % para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de Bortezomib para la admi-nistración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración reconstituida de Bortezomib para administración IV (1 mg/mL). Debido a que cada vía de administración tiene una concen-tración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado.

Para cada vial de uso único de 3,5 mg de Bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9 % en base a la vía de administración:

**Tabla 3: Volúmenes de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio al 0,9 <span> </span> %)	Concentración final de Bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**  
La dosis inicial recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Bortezomib puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de 1 mg/mL, o en forma subcutánea en una concentración de 2,5 mg/mL. Cuando se administra en forma intravenosa, Bortezomib se administra como una inyección IV por bolo de 3 a 5 segundos. Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen que se va a administrar. Bortezomib ES EXCETO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

### Monoterapia

Dosis en mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante  
La dosis recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, Bortezomib puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Por lo menos, deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

**Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante**  
La terapia con Bortezomib deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación. Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con Bortezomib con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dosis; 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 0,7 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

**Tratamiento de la neuropatía periférica**  
Se puede considerar comenzar con Bortezomib en forma subcutánea para los pacientes con neuropatía periférica preexistentes. Si se observa alguna decoloración o materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.

**Terapia combinada**  
Dosis en mieloma múltiple sin tratamiento previo.  
Bortezomib Inyectable se administra en combinación con Melfalan oral y Prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 4. En Ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de Bortezomib.

Los pacientes que experimenten neuropatía periférica nueva o empeorada durante la terapia con Bortezomib es posible que requieran una disminución en la dosis y/o un cronograma de dosis menos intensa.

Para las pautas de modificación de la dosis o del cronograma para pacientes que experimenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib ver la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado 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 acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib a 1,0 miligramo/m <sup>2</sup>
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de las AVD** de autocuidado.	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 miligramos/m2 una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente)	Suspender Bortezomib

\* Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE).

\*\* *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 afeitarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.*

### Dosis

**Dosis en pacientes con deterioro hepático**  
Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de Bortezomib. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con Bortezomib en una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup>, por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia del paciente.

**Tabla 2: Modificación recomendada de la dosis inicial para Bortezomib en pacientes con deterioro hepático.**

	Nivel de bilirrubina	Niveles de GOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
<b>Leve</b>	≤ 1,0x VLN	> VLN	Ninguna
	> 1,0x–1.5x VLN	Cualquiera	Ninguna
<b>Moderado</b>	> 1.5x–3x VLN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo.
<b>Severo</b>	> 3x VLN	Cualquiera	Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.

### Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis. Cuando se administra en forma subcutánea, los lugares para la aplicación de la inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Se deben administrar las nuevas inyecciones, al menos, a una pulgada del sitio anterior y nunca en áreas donde el lugar tenga sensibilidad, moretones, eritemas o induraciones. Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de Bortezomib en forma subcutánea, se puede administrar una solución de Bortezomib menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/mL. De manera alternativa, se debe considerar la vía intrave-nosa de administración. Bortezomib es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos de Bortezomib IV, se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de Bortezomib no se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de Bortezomib subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojeci-miento de la piel. Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib. Bortezomib es sólo para uso IV y subcutáneo. NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB INTRATECAL. **Reconstitución/preparación para su administración intravenosa (IV) y subcutánea**  
Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse solución salina normal (0,9%), cloruro de sodio inyectable. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9 % para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de Bortezomib para la admi-nistración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración reconstituida de Bortezomib para administración IV (1 mg/mL). Debido a que cada vía de administración tiene una concen-tración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado. Para cada vial de uso único de 3,5 mg de Bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9 % en base a la vía de administración:

**Tabla 3: Volúmenes de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio al 0,9 <span> </span> %)	Concentración final de Bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL

	Ciclos 1 a 4		
Bortezomib + Dexametasona	Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8, 11
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11

Después de determinar el área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, usar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (mL) de Bortezomib reconstituido a ser administrado:

-Administración IV [concentración de 1 mg/mL].

**Volumen total de Bortezomib(mL) =** Dosis de Bortezomib (mg/m<sup>2</sup>) x Área de Superficie Corporal (m<sup>2</sup>)  
1 mg/ml

-Administración subcutánea [concentración de 2,5 mg/mL].

**Volumen total de Bortezomib(mL) =** Dosis de Bortezomib (mg/m<sup>2</sup>) x Área de Superficie Corporal (m<sup>2</sup>)  
2,5 mg/ml

Antes de su administración, y siempre que el envase y la solución lo permitan, deberá controlarse visualmente que los productos medicinales parenterales no contengan materia particulada ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.

**Terapia combinada**  
Dosis en mieloma múltiple sin tratamiento previo.  
Bortezomib Inyectable se administra en combinación con Melfalan oral y Prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 4. En Ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de Bortezomib.

**Tabla 4: Régimen de dosis recomendado para Bortezomib cuando se usa en combinación con Melfalan y Prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.**

	Ciclos 1 a 4		
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	Día 4
	Melfalan (9 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2
	Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	2 3 4

	Ciclos 5 a 9		
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--
	Melfalan (9 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	2 3 4
	Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	2 3 4

**Recomendaciones para el manejo de dosis para la terapia combinada**  
Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra Bortezomib en combina-ción con Melfalan y Prednisona.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia con Bortezomib en combinación con Melfalan y Prednisona:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥70 x 10<sup>9</sup>/L y el RAN (recuento absoluto de neutrófilos) debe ser ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L.

- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a grado 1 o valor basal.

**Tabla 5: Modificaciones de la dosis durante ciclos de terapia combinada con Bortezomib, Melfalan y Prednisona.**

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo - Si en el ciclo anterior se observa neutopenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia.	Considerar una reducción de la dosis de Melfalan de un 25% en el siguiente ciclo.
- Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es ≤ 30 x 10 <sup>9</sup> /l o RAN ≤ 0,75 x 10 <sup>9</sup> (disiño 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 <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
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 <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib.

Para información adicional concerniente al Melfalan y Prednisona, ver la información de pres-crición del fabricante.

**Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatas a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)**  
Tratamiento de combinación con Dexametasona: Bortezomib 3,5 mg polvo para solución in-yectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 dos 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 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 6).

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

**Tabla 6: Posología del tratamiento con Bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatas a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

	Ciclos 1 a 4		
Bortezomib + Dexametasona	Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8, 11
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11

	Ciclo 1		
Bortezomib + Dexametasona + Talidomida	Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario
	Talidomida 100 mg <sup>†</sup>	--	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11

**Ciclos 2 a 4<sup>‡</sup>**  
Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>)

	Día 1, 4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso
Talidomida 200 mg <sup>†</sup>	Diario	Diario	Diario	Diario
Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	--

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

**CONTRAINDICACIONES**  
Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib, boro o manitol.

**ADVERTENCIAS**  
Bortezomib deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas. Se deben controlar los recuentos de sangre completos (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib. Bortezomib es sólo para uso IV y subcutáneo. NO ADMINISTRAR Bortezomib INTRATECAL. Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto 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.

**Análisis de laboratorio**  
Se deben controlar con frecuencia los recuentos sanguíneos completos a lo largo del trata-miento con Bortezomib.

### Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensa-ción de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeora-miento (incluyendo > grado 3) durante el tratamiento con Bortezomib. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipostesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el ensayo de mieloma múltiple recidivante fase 3 que compara Bortezomib subcutáneo vs. IV la incidencia de eventos de neuropatía periférica grado ≥ 2 fue del 24% para subcutáneo y del 41 % para IV. La neuropatía periférica grado ≥ 3 ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16 % en el grupo de tratamiento IV. Se puede considerar comenzar con Bortezomib en forma subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla. En los pacientes que experimen-tan un empeoramiento en la neuropatía periférica nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de Bortezomib. Luego de la fase de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica ≥ grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica ≥ grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2. El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

### Hipotensión

En estudios de fase 2 y 3 de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión ortostática/postural se informó del 11 al 12% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el trata-miento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidra-tados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medica-mentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralocorticoides y/o simpatico-miméticos.

**Deshidratación/hipotensión**  
Debido a que los pacientes que reciben terapia con Bortezomib pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación.

Los pacientes deben instruirse para buscar consejo medico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

### Trastornos cardiacos

Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con Bortezomib. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En los estudios fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 15% y del 13% en los grupos tratados con Bortezomib y Dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con Bortezomib y con Dexa-metasona (54% vs. 41%, respectivamente). La presencia de eventos de insuficiencia cardíaca. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

### Desórdenes pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados en pacientes con síntomas nuevos o que se agravan los existentes, un diagnóstico precóz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de Citabina (2 mg/m<sup>2</sup> y 3 mg/m<sup>2</sup>) durante el estudio de fase 3 de Bortezomib para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por esto, no es recomendado este específico régimen de administración concomitante con altas dosis de Citabina (2 mg<sup>2</sup> por día) a través de la infusión continua de 24 horas.

Ha habido informes de hipertensión pulmonar asociada con la administración de Bortezomib en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o empeorados, se debe realizar una rápida evaluación diagnóstica integral.

### Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Ha habido informes de SLPR en pacientes que reciben



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

**Resumen de un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente** La Tabla 8 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Melfalán (9 mg/m<sup>2</sup>) y Prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) en un estudio randomizado prospectivo.

**Tabla 8: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% en el grupo tratado con Bortezomib, Melfalán y Prednisona) con intensidad grados 3 y 4 en el estudio de mieloma múltiple sin tratamiento previo**

Sistema/órgano	Bortezomib Melfalán y Prednisona (N=340)			Mefalán y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>						
Trombotocitopenia	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopenia	113 (33)	87 (26)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Linfopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (1)	0
Diarrea	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipación	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vómitos	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Dolor Abdominal	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Dolor Abdominal Superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Mareos	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Dolor de cabeza	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>						
Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Astenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Edema periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor de espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dolor en las extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Neorotaxia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hipocalcemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>						
Insomnio	71 (21)	45 (13)	2 (1)	0	0	0
Disnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

**Estudio randomizado de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib vs. Dexametasona** Los datos de seguridad descriptos a continuación y en la Tabla 8 reflejan la exposición ya sea a Bortezomib (n=331) o a Dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró Bortezomib a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana para 2 o 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El *clearance* de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 mL/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib los eventos más comúnmente informados, por tipo general, fueron condiciones asténicas (61%), diarrea y náuseas (57% cada una), constipación (42%), neuropatía periférica NEC (36%), vómitos, pirexia, trombotocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), anorexia y disminución del apetito (34%), parestesia y disestesias (27%), anemia y dolor de cabeza (2%) y los (2%). Los eventos adversos más comúnmente informados entre los 332 pacientes en el grupo tratado con Dexametasona fueron trastornos psiquiátricos (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior (21% cada uno). El calor por contacto (14%) de los pacientes en el grupo tratado con Bortezomib experimentó un evento adverso grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombotocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalemia (2%).

El 16% de los pacientes tratados con Dexametasona experimentó un evento adverso grado 4; la toxicidad más común fue hiperglicemia (2%).

**Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante**

Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 144 pacientes (44%) del grupo de tratamiento con Bortezomib experimentó un SAE durante el estudio, tal como sucedió con los 144 pacientes (43%) del grupo de pacientes tratados con Dexametasona. Los SAEs más comúnmente informados en el grupo de tratamiento con Bortezomib fueron pirexia (6%), diarrea (5%), disnea y neumonía (4%) y vómitos (3%). En el grupo de tratamiento con Dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglicemia (3%).

Un total de 145 pacientes (42%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con Bortezomib y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con Dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de eventos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con Dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicótico e hiperglicemia (2% cada uno).

Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con Bortezomib en el estudio fase 3: 1 caso de cada uno de los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la Dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

**Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib vs. Dexametasona.**

En la Tabla 9 se observan los eventos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia ≥10% en el grupo tratado con Bortezomib.

**Tabla 9: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% en el grupo tratado con Bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado fase 3 (n=663).**

Evento adverso	Bortezomib (n=331) [n (%)]			Dexametasona (n=332) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatía periférica *	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pirexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Trombotocitopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	26 (8)	3 (<1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Los	70 (21)	3 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Disnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
Dolor en las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
Herpes Zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
Rigidez	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

\* La neuropatía periférica incluye todos los términos según la neuropatía periférica NEC (neuropatía periférica inespecífica, neuropatía periférica agravada, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica y neuropatía inespecífica).

**Experiencia de seguridad del estudio de extensión abierto fase 2 en mieloma múltiple recidivante**

En el estudio de extensión abierto fase 2 de los 63 pacientes no se observaron nuevas toxicidades acumulativas ni nuevas toxicidades a largo plazo con el tratamiento prolongado con Bortezomib. Estos pacientes fueron tratados por un total de 5,3 a 23 meses, incluyendo el tiempo tratado con Bortezomib en el estudio previo de Bortezomib.

**Experiencia de seguridad de estudio abierto fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs. IV en mieloma múltiple recidivante.**

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Bortezomib administrado en forma subcutánea en un estudio fase 3 con la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Fue un estudio randomizado, comparativo de Bortezomib subcutáneo vs. IV en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 10 reflejan la exposición ya sea de Bortezomib subcutáneo (n=147) o Bortezomib IV (n=74).

**Tabla 10: Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10%, con intensidad grado 3 y ≥ 4 en el estudio de mieloma múltiple recidivante (n=221) de Bortezomib subcutáneo vs. IV.**

Sistema/órgano	Subcutáneo (n=147)*			IV (n=74)*		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n (%)	≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 N (%)	≥4
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>						
Anemia	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Leucopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombotocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Dolor abdominal superior	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
Constipación	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
Diarrea	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
Náuseas	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
Vómitos	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>						
Astenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatiga	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
Pirexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Herpes zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
<b>Investigaciones</b>						
Disminución del peso	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Disminución del apetito	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor de espalda	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
Dolor de extremidades	8 (5)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)	0

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
Neuralgia	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	07 (9)	0
Neuropatías NEC*	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>						
Disnea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

a Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso que recibieron, al menos, una dosis de la medicación de estudio.

b Representa término de nivel elevado del MedDRA.

En general, los datos de seguridad fueron similares para los grupos de tratamiento subcutáneo e IV. Las diferencias se observaron en los porcentajes de algunos eventos adversos grado ≥ 3. Las diferencias de ≥ 5 % se informaron en neuralgia (3% subcutáneo vs. 9% IV), neuropatía periférica (6% subcutáneo vs. 16% IV) y trombotocitopenia (14% subcutáneo vs. 19% IV).

Se informó una reacción local en el 6% de los pacientes en el grupo subcutáneo como un evento adverso, mayormente enrojecimiento. Solo 2 pacientes (1%) informaron tener reacciones adversas, 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. Las reacciones locales condujeron a la reducción de la concentración de la inyección en un paciente y la discontinuación de la droga en otro paciente. Los eventos de reacción local se resolvieron en una media de 6 días. Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados con la droga en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. Los eventos adversos más comunes que llevaron a una reducción de la dosis incluyeron neuropatía sensorial periférica (17% en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 31% en el grupo de tratamiento IV); neuralgia (11% en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 19% en el grupo de tratamiento IV).

**Eventos Adversos Serios (EAS) y eventos que llevan a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib subcutáneo vs. IV.** La incidencia de eventos adversos serios fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (36%) y el grupo de tratamiento IV (35%). Los EAs más comúnmente informados en el grupo de tratamiento subcutáneo fueron neumonía (6%) y pirexia (3%). En el grupo de tratamiento IV, los EAs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), diarrea (4%), neuropatía sensorial periférica (3%) e insuficiencia renal (3%). En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18%) discontinuaron el tratamiento de estudio debido a un evento adverso relacionado con la droga en comparación con 17 pacientes (23%) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que llevó a la discontinuación fue la neuropatía sensorial periférica (5%) y la neuralgia (5%). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, los eventos relacionados con la droga más comúnmente informados que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensorial periférica (9%) y neuralgia (9%).

Dois pacientes (1%) en el grupo de tratamiento subcutáneo y 1 (1%) paciente en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a un evento adverso relacionado con la droga durante el tratamiento. En el grupo de tratamiento subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo de tratamiento intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia de la arteria coronaria.

**Resumen integrado de seguridad (mieloma múltiple y linfoma de células del manto)** Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dosis de Bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (n=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. Este análisis no incluye datos del Estudio Abierto Fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs. IV en mieloma múltiple recidivante. En estos estudios, el perfil de seguridad de Bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica agravada) (39%), trombotocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad ≥ grado 4, más comúnmente trombotocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

**Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el resumen integrado de seguridad**

Un total del 50% de los pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Los SAEs más comúnmente informados incluyeron neumonía (7%), pirexia (6%), diarrea (5%), vómitos (4%) y náuseas, deshidratación, disnea y trombotocitopenia (3% cada uno). Los eventos adversos que el investigador consideró relacionados con la droga y que condujeron a la discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes. Las razones para la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (8%), condiciones asténicas (3%) y trombotocitopenia y diarrea (2% cada uno).

En total, el 2% de los pacientes murieron y la causa de muerte fue considerada por el investigador como posiblemente relacionada con la droga de estudio, incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

**Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad.**

Los eventos advers