

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Proyecto de folleto de información al profesional  
BICAVAN liofilizado para solución inyectable 2.5 mg

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BICAVAN polvo liofilizado para solución inyectable 2,5 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Bortezomib 2.5mg

Excipientes c.s: Manitol, nitrógeno.

Excipientes: manitol, nitrógeno

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

\* BICAVAN como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos 1 tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.

\* BICAVAN en combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.

\* BICAVAN en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.

\* BICAVAN en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto no tratado previamente que no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.

**4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional de la salud.

*Posología para el tratamiento del mieloma múltiple progresivo (pacientes que han recibido al menos una terapia previa)*

Monoterapia Bortezomib en polvo para solución inyectable se administra vía inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg /  $m^2$  de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de bortezomib después de la confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que responden que no logran una remisión completa reciban un total de 8 ciclos de terapia con bortezomib. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

*Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento para monoterapia*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

El tratamiento con Bortezomib debe suspenderse al inicio de cualquier toxicidad **no** hematológica de grado 3 **o** hematológica de Grado 4, con exclusión de la neuropatía como se describe a continuación (ver también la sección 4.4). Una vez que los síntomas de la toxicidad se han resuelto, el tratamiento con bortezomib puede reiniciarse con una dosis reducida del 25% (1.3 mg / **m<sup>2</sup>** reducido a 1.0 mg / **m<sup>2</sup>**, 1.0 mg / **m<sup>2</sup>** reducido a 0.7 mg / **m<sup>2</sup>**). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece a la dosis más baja, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bortezomib a menos que el beneficio del tratamiento supere claramente el riesgo.

#### *Dolor neuropático y / o neuropatía periférica*

Los pacientes que experimentan dolor neuropático relacionado con bortezomib y / o neuropatía periférica se deben tratar como se presenta en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente pueden tratarse con bortezomib solo después de una evaluación cuidadosa de riesgo / beneficio

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

<b>Gravedad de la neuropatía</b>	<b>Modificación de la posología</b>
Grado 1 ( <b>asintomático</b> : parestesia, debilidad y/o pérdida de reflejos <b>tendinosos profundos</b> ) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 ( <b>síntomas moderados limitantes de</b> <del>interfiriendo con la función pero no con las actividades instrumentales</del> de la vida diaria ( <b>AVD</b> **))	Reducir BICAVAN a 1,0 miligramo/ <del>m<sup>2</sup></del> <b>m<sup>2</sup> o cambiar la pauta de tratamiento con Bicavan a 1,3 mg/<del>m<sup>2</sup></del> m<sup>2</sup> una vez por semana.</b>
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves, limitantes de <del>interfiriendo con</del> las actividades de la vida diaria <b>de autocuidado</b> ***)	Interrumpir el tratamiento con BICAVAN hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de BICAVAN a dosis reducida de 0,7 miligramos/ <del>m<sup>2</sup></del> <b>m<sup>2</sup></b> y modificar la pauta de tratamiento a una administración a la semana.
Grado 4 ( <b>consecuencias con riesgo de la vida; intervención urgente indicada</b> ) <del>neuropatía sensorial que incapacita o neuropatía motora que pone en peligro la vida o conduce a parálisis</del> y/o neuropatía autónoma grave	Suspender BICAVAN

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

\*\* **Se refiere a actividades como preparar comida, comprar alimentos o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.**

\*\*\* **Se refiere a actividades como bñarse, vestirse, desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en cama**

#### *Terapia de combinación con doxorubicina liposomal pegilada*

Bortezomib 1 2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / ~~m<sup>2</sup>~~ **m<sup>2</sup>** de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

La doxorubicina liposomal pegilada se administra a 30 mg / m<sup>2</sup> el día 4 del ciclo de tratamiento con bortezomib como una infusión intravenosa de 1 hora administrada después de la inyección de bortezomib.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de esta terapia de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y tolerado el tratamiento. Los pacientes que logran una respuesta completa pueden continuar el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto requiere tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúan disminuyendo después de 8 ciclos también pueden continuar mientras se tolere el tratamiento y continúen respondiendo.

Para obtener información adicional sobre la doxorubicina liposomal pegilada, consulte el Resumen de las características del producto correspondiente.

#### *Combinación con dexametasona*

Bortezomib 1 2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg /  $m^2$  de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La dexametasona se administra por vía oral a 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento con bortezomib.

Los pacientes que logran una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de esta terapia de combinación pueden continuar recibiendo la misma combinación por un máximo de 4 ciclos adicionales.

Para obtener información adicional sobre la dexametasona, consulte el Resumen de las características del producto correspondiente.

#### *Ajustes de dosis para terapia de combinación para pacientes con mieloma múltiple progresivo*

Para los ajustes de dosis de bortezomib para terapia de combinación, siga las pautas de modificación de dosis descritas en **apartado** anterior **sobre monoterapia**.

#### Posología para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente no elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas

Terapia de combinación con melfalán y prednisona Bortezomib 1 2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por inyección intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán oral y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2.

Un período de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. 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. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib. El melfalán y la prednisona se deben administrar por vía oral los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento con bortezomib. Se administran nueve ciclos de tratamiento de esta terapia de combinación

Tabla 2: Posología recomendada para Bortezomib en combinación con melfalan y prednisona

Dos veces a la semana Bortezomib ( ciclos 1-4)							
Semana	1	2	3	4	5	6	
Bortezomib (1.3mg/m <sup>2</sup> )	Día----- Día 1            4	Día----- Día 8            11	Periodo de descanso	Día----- Día 22          25	Día----- Día 29          32	Periodo de descanso	
Melfalán (9mg/m <sup>2</sup> )	Día Día Día Día	---            -	Periodo de descanso	---            -	---            -	Periodo de descanso	
Prednisona (60mg/m <sup>2</sup> )	1            2            3 4						
Una vez a la semana Bortezomib ( ciclos 5-9)							

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (1.3mg/m <sup>2</sup> )	Día -- -- - - 1	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso
Melfalán (9mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60mg/m <sup>2</sup> )	Día Día Día Día 1 2 3 4	--	Periodo de descanso	--		Periodo de descanso

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Los recuentos de plaquetas deben ser  $\geq 70 \times 10^9 / \underline{L}$  y el recuento absoluto de neutrófilos debe ser  $\geq 1,0 \times 10^9 / \underline{L}$ .
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o línea de base

*Tabla 3: modificaciones de la posología durante los ciclos posteriores de la terapia con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona*

Toxicidad	Modificación de la posología o retraso
<p><i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si <b>en el ciclo anterior</b> se observa neutropenia o trombocitopenia de grado 4 prolongada, o trombocitopenia con <b>hemorragia</b></li> <li>• Si los recuentos de plaquetas son <math>\leq 30 \times 10^9 / \underline{L}</math> o ANC <math>\leq 0.75 \times 10^9 / \underline{L}</math> en un día de dosificación de bortezomib (que no sea el día 1).</li> <li>• Si <b>en un ciclo</b> se <b>interrumpen</b> varias dosis de bortezomib (<math>\geq 3</math> dosis durante la administración dos veces a la semana o <math>\geq 2</math> dosis durante la administración semanal)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considera la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.</li> <li>• la terapia con bortezomib debe ser <b>interrumpida</b></li> <li>• La dosis de bortezomib debe reducirse en 1 nivel de dosis (de <math>1.3 \text{ mg} / \underline{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg} / \underline{m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg} / \underline{m}^2</math> a <math>0.7 \text{ mg} / \underline{m}^2</math>)</li> </ul>
<p><i>Grado <math>\geq 3</math> toxicidades no hematológicas</i></p>	<p>La terapia con bortezomib debe suspenderse hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o basal. Luego, bortezomib puede reiniciarse con una reducción del nivel de dosis (de <math>1.3 \text{ mg} / \underline{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg} / \underline{m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg} / \underline{m}^2</math> a <math>0.7 \text{ mg} / \underline{m}^2</math>). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y / o la neuropatía periférica, mantenga y / o modifique bortezomib como se describe en la Tabla 1.</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

*Para obtener información adicional sobre melfalán y prednisona, consulte el Resumen de las características del producto correspondiente.*

Posología para pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente y elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas (terapia de inducción)

*Terapia de combinación con dexametasona*

Bortezomib 1 2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

La dexametasona se administra por vía oral a 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con bortezomib. Se administran cuatro ciclos de tratamiento de esta terapia de combinación.

*Terapia de combinación con dexametasona y talidomida*

Bortezomib 1 2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 28 días. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

La dexametasona se administra por vía oral a 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con bortezomib.

La talidomida se administra por vía oral a 50 mg diarios en los días 1-14 y, si se tolera, la dosis se aumenta a 100 mg en los días 15-28, y posteriormente puede aumentarse hasta 200 mg diarios desde el ciclo 2 (ver Tabla 4). Se administran cuatro ciclos de tratamiento de esta combinación. Se recomienda que los pacientes con una respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

*Tabla 4: Posología del tratamiento combinado con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente elegible para el trasplante de células madre hematopoyéticas*

Ciclo 1 al 4					
	Semana	1	2	3	
Bortezomib + dexametasona	Bortezomib ( 1.3mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8,11	Periodo de descanso	
	Dexametasona 40 mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11		
Bortezomib + dexametasona + talidomida	<b>Ciclo 1</b>				
	Semana	1	2	3	4
	Bortezomib ( 1.3mg/m <sup>2</sup> )	Día 1,4	Día 8,11	Periodo de descanso	Periodo de descanso
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario	-	-
	Talidomida 100 mg <sup>a</sup>	--	--	Diario	Diario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

	Dexametasona 40mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	--	--
	<b>Ciclo 2 a 4</b> ( se pueden administrar hasta 6 ciclos a los pacientes que logran al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos)				
	Bortezomib ( 1.3mg/m <sup>2</sup> )	Día 1,4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso
	Talidomida 200 mg <sup>a</sup>	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1,2,3,4	Día 8,9,10,11	-	-

<sup>a</sup> una dosis de talidomida se incrementa a 100 mg a partir de la semana 3 del ciclo 1 solo si se toleran 50 mg y a 200 mg del ciclo 2 en adelante si se tolera 100 mg.

*Ajustes de dosis para pacientes elegibles para trasplante*

Para los ajustes de la dosis de bortezomib, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis descrita para la monoterapia. Además, cuando bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, se deben considerar reducciones de dosis apropiadas para estos productos en caso de toxicidad de acuerdo con las recomendaciones del Resumen de las características del producto.

*Posología para pacientes con linfoma de células del manto (MCL) no tratado previamente*

Terapia de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP) Bortezomib 1.2.5 3.5 mg de polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguidos de un período de descanso de 10 días los días 12-21. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de bortezomib, aunque para pacientes con una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se pueden administrar dos ciclos adicionales de bortezomib. Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Los siguientes medicamentos se administran el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas de bortezomib como infusiones intravenosas: rituximab a 375 mg / m<sup>2</sup>, ciclofosfamida a 750 mg / m<sup>2</sup> y doxorubicina a 50 mg / m<sup>2</sup>. La prednisona se administra por vía oral a 100 mg / m<sup>2</sup> los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib.

Ajustes de dosis durante el tratamiento para pacientes con linfoma de células del manto no tratado previamente Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Los recuentos de plaquetas deben ser  $\geq 100,000$  células /  $\mu\text{L}$  y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser  $\geq 1,500$  células /  $\mu\text{L}$
- Los recuentos de plaquetas deben ser  $\geq 75,000$  células /  $\mu\text{L}$  en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina  $\geq 8$  g / dL
- Las toxicidades no hematológicas **se deben resolver** a Grado 1 o línea de base.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

El tratamiento con Bortezomib debe suspenderse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de grado  $\geq 3$  relacionada con bortezomib) o de toxicidades hematológicas de grado  $\geq 3$ . Para los ajustes de dosis, consulte la Tabla 5 a continuación.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden administrarse por toxicidad hematológica de acuerdo con la práctica estándar local. El uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos debe considerarse en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. La transfusión de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia se debe considerar cuando sea clínicamente apropiado.

Tabla 5: Ajustes de dosis durante el tratamiento para pacientes con linfoma de células del manto no tratado previamente

<b>Toxicidad</b>	<b>Modificación de la posología o retraso</b>
<p><i>Toxicidad hematológica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> Neutropenia de con fiebre <u>de grado <math>\geq 3</math></u>, neutropenia de grado 4 que dura más de 7 días, recuento de plaquetas <math>&lt;10,000</math> células / <math>\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Si <u>el recuento de</u> plaquetas <u>es</u> <math>&lt;25,000</math> células / <math>\mu\text{L}</math> o ANC <math>&lt;750</math> células / <math>\mu\text{L}</math> en un día de <u>administración</u> de bortezomib (que no sea el Día 1 de cada ciclo)</li> </ul>	<p>La terapia con Bortezomib debe <u>interrumpirse</u> hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC <math>\geq 750</math> células / <math>\mu\text{L}</math> y un recuento de plaquetas <math>\geq 25,000</math> células / <math>\mu\text{L}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si, después de que se haya <u>interrumpido</u> bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se definió anteriormente, entonces debe suspenderse el uso de bortezomib.</li> <li>• Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC <math>\geq 750</math> células / <math>\mu\text{L}</math> y un recuento de plaquetas <math>\geq 25,000</math> células / <math>\mu\text{L}</math>, bortezomib puede reiniciarse con una dosis reducida en un nivel de dosis (de <math>1.3 \text{ mg} / \text{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg} / \text{m}^2</math>, o <math>1 \text{ mg} / \text{m}^2</math> a <math>0.7 \text{ mg} / \text{m}^2</math>).</li> </ul> <p>La terapia con Bortezomib debe ser <u>interrumpida</u></p>
<p><i>Toxicidades no hematológicas <u>de grado <math>\geq 3</math></u> consideradas relacionadas con bortezomib</i></p>	<p>La terapia con Bortezomib debe suspenderse hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Luego, el bortezomib puede reiniciarse a una dosis reducida en un nivel de dosis (de <math>1.3 \text{ mg} / \text{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg} / \text{m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg} / \text{m}^2</math> a <math>0.7 \text{ mg} / \text{m}^2</math>). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y / o la neuropatía periférica, mantener y / o modificar bortezomib como se describe en la Tabla 1.</p>

**Además, cuando BICAVAN se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones del Resumen de las Características del Producto.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

#### Poblaciones especiales

##### *Ancianos*

No hay evidencia que sugiera que los ajustes de dosis sean necesarios en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

No hay estudios sobre el uso de bortezomib en pacientes ancianos con mieloma múltiple no tratado previamente que sean elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.

Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosis en esta población.

En un estudio en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo, el 42.9% y el 10.4% de los pacientes expuestos a bortezomib estuvieron en el rango de 65-74 años y  $\geq 75$  años de edad, respectivamente. En pacientes de  $\geq 75$  años, ambos regímenes, BR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados.

##### *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 BICAVAN con una dosis reducida de 0,7 mg/ $\text{m}^2$  por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/ $\text{m}^2$  o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/ $\text{m}^2$  en función de la tolerabilidad del paciente (Ver Tabla 6).

*Tabla 6: Modificación de la Dosis de Inicio Recomendada para BICAVAN en Pacientes con Insuficiencia Hepática*

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de Bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis de Inicio
Leve	$\leq 1.0x$ LSN	$> \text{LSN}$	Ninguna
	$> 1.0x-1.5x$ LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	$> 1.5x-3x$ LSN	Cualquiera	Reducir BICAVAN a 0,7 mg/ $\text{m}^2$ en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/ $\text{m}^2$ o reducir más la dosis a 0,5 mg/ $\text{m}^2$ en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	$> 3x$ LSN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxaloacética sérica;

AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.

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

##### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina (ClCr)  $> 20$  ml/min/1,73  $\text{m}^2$ ), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr  $< 20$  ml/min/1,73  $\text{m}^2$ ). Se debe administrar BICAVAN después del procedimiento de diálisis, ya que este procedimiento puede reducir las concentraciones de bortezomib

##### *Población pediátrica*



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bortezomib en niños menores de 18 años (ver secciones 5.1 y 5.2). Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología

#### Forma de administración:

Bicavan 2.5mg de polvo para solución inyectable están disponibles para administración intravenosa o subcutánea.

**Bicavan no debe ser administrado por otras vías. La administración intratecal ha resultado en la muerte del paciente.**

#### *Inyección intravenosa*

2.5 , 3.5mg se administra una solución reconstituida como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso periférico o central seguido de un lavado con solución inyectable de 9mg/ml de cloruro sódico (0.9%). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BICAVAN.

< 2.5 mg y 3.5mg>

#### *Inyección subcutánea*

BICAVAN 2.5 3.5 mg de solución reconstituida se administra por vía subcutánea a través de los muslos (derecho o izquierdo) o el abdomen (~~lado~~ derecho~~o~~ o izquierdo~~o~~). La solución debe inyectarse por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90 °. Los sitios de inyección deben rotarse para inyecciones sucesivas. Si se producen reacciones locales en el sitio de inyección después de la inyección subcutánea de [nombre del producto], se puede administrar una solución menos concentrada de BICAVAN 2.5 - 3.5 mg para reconstituir a 1 mg / ml en lugar de 2.5 mg / ml) o se recomienda un cambio a la inyección intravenosa

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a bortezomib, al boro o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad pulmonar y pericardica infiltrativa difusa aguda.

**Cuando BICAVAN se administre en combinación con otros medicamentos, consultar el folleto de información al profesional de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.**

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Cuando bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos, debe consultarse el resumen de las características del producto de estos otros medicamentos antes de iniciar el tratamiento con bortezomib. Cuando se usa talidomida, se requiere atención particular a las pruebas de embarazo y a los requisitos de prevención del mismo.

#### *Administración intratecal*

Administración intratecal Ha habido casos fatales de administración intratecal involuntaria de bortezomib. **B4**ortezomib **2,5 mg y** 3,5 mg polvo para solución inyectable es para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib no debe administrarse por vía intratecal.

#### *Toxicidad gastrointestinal*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

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

#### *Toxicidad hematológica*

El tratamiento con Bortezomib está muy comúnmente asociado con toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios en pacientes con mieloma múltiple recurrente tratados con bortezomib y en pacientes con **LCM** no tratado previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más comunes fue la trombocitopenia transitoria. Las plaquetas fueron más bajas en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y típicamente se recuperaron a la línea de base en el siguiente ciclo. No hubo evidencia de trombocitopenia acumulada. El nadir de recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% del valor inicial en los estudios de mieloma múltiple de agente único y 50% en el estudio de **LCM**. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas previo al tratamiento: para recuentos de plaquetas iniciales <75,000 /  $\mu$ l, 90% de 21 pacientes tuvieron un recuento  $\leq$  25,000 /  $\mu$ l durante el estudio, incluyendo 14% <10,000 /  $\mu$ l ; en contraste, con un recuento de plaquetas inicial > 75,000 /  $\mu$ l, solo el 14% de 309 pacientes tuvieron un recuento  $\leq$  25,000 /  $\mu$ l durante el estudio.

En pacientes con MCL (estudio LYM-3002), hubo una incidencia más alta (56.7% versus 5.8%) de trombocitopenia de grado  $\geq 3$  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 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.

Hemorragia gastrointestinal e intracerebral, se han reportado en asociación con el tratamiento con bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deben controlarse antes de cada dosis de bortezomib. La terapia con Bortezomib debe suspenderse cuando el recuento de plaquetas es <25,000 /  $\mu$ l o en el caso de una combinación con melfalán y prednisona cuando el recuento de plaquetas es  $\leq$  30,000 /  $\mu$ l (ver sección 4.2). El posible beneficio del tratamiento debe sopesarse cuidadosamente contra los riesgos, especialmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (CBC, por sus siglas en inglés) con recuentos de plaquetas diferenciales e incluidos deben controlarse con frecuencia durante todo el tratamiento con bortezomib. La transfusión de plaquetas debe considerarse cuando sea clínicamente apropiado (ver sección 4.2).

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

**Reactivación del virus herpes zóster**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

**Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con bortezomib. En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14 % versus 4 % respectivamente). En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP (ver sección 4.8).**

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

#### *Neuropatía periférica*

El tratamiento con BICAVAN se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada la modificación de las dosis y la pauta de **bortezomib** (ver sección 4.2). La neuropatía se ha tratado con medidas de soporte y otros tratamientos. La mejora o la resolución de la neuropatía periférica fue notificada en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica en un ensayo de mieloma múltiple con un único fármaco Fase III  $\geq$  Grado 2 y el 71% de los pacientes con neuropatía periférica grado 3 ó 4 o la neuropatía periférica que conduce a la interrupción de tratamiento en estudios Fase II, respectivamente.

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

#### **<2.5mg y 3.5 mg solamente>**

En el estudio de fase III que comparó bortezomib administrado por vía intravenosa versus subcutánea, la incidencia de eventos de neuropatía periférica grado  $\geq 2$  fue 24% para el grupo de inyección subcutánea y 41% para el grupo de inyección intravenosa ( $p = 0.0124$ ). Se produjo neuropatía periférica de grado  $\geq 3$  en 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con 16% en el grupo de tratamiento intravenoso ( $p = 0,0264$ ). La incidencia de neuropatía periférica de grado completo con bortezomib administrada por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos con bortezomib administrado por vía intravenosa que en el estudio MMY-3021

#### *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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

*Hipotensión*

El tratamiento con **bortezomib** se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de los efectos adversos fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con **bortezomib**, 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 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 IRM (Imágenes por Resonancia Magnética). Los pacientes que desarrollen **SEPR**, han de interrumpir el tratamiento con **bortezomib**. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con **bortezomib** en pacientes que, previamente, han desarrollado **SEPR**.

*Insuficiencia cardiaca*

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. En un ensayo Fase III comparativo y aleatorizado con un único fármaco, la incidencia de insuficiencia cardiaca en el grupo **bortezomib** fue similar a la del grupo dexametasona. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardiaca deben someterse a vigilancia estrecha.

*Hallazgos en las pruebas complementarias del trazado electrocardiográfico*

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

*Reactivación del virus herpes Zoster*

La profilaxis antiviral se recomienda en pacientes tratados con bortezomib. En el estudio de fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente, la incidencia global de reactivación de herpes zóster fue más común en pacientes tratados con bortezomib + Melphalan + prednisona en comparación con Melphalan + prednisona (14% versus 4% respectivamente).

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

de combinación de rituximab con bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral. **Consultar el folleto de información al profesional de rituximab para más información.**

#### *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 determinar si son necesarias medidas diagnósticas adicionales y 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/  $m^2$  por día) con daunorubicina y **bortezomib** durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 gramos/ $m^2$  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 múltiples medicaciones 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*

El bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas 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*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

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

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de bortezomib.

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

Los pacientes que reciben bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. **Talidomida está contraindicada en el embarazo.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Están disponibles los datos no clínicos sobre **bortezomib** con respecto a la exposición durante el embarazo. Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si se decide usar **bortezomib** durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche humana. Dada la posibilidad de efectos adversos graves en lactantes, la lactancia 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 máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con **bortezomib** son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, disminución del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia. Las reacciones adversas graves notificadas poco frecuentemente durante el tratamiento con **bortezomib** incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma.

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron considerados por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionados con **bortezomib**, durante la realización de 5 ensayos Fase II no comparativos y 1 ensayo comparativo Fase III (**bortezomib** versus dexametasona) en 663 pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída, de los cuales 331 recibieron **bortezomib** en monoterapia. La base de datos de seguridad comprende datos de pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfocítica de célula B (LLC). Además, esta tabla contiene reacciones adversas de informes de post-comercialización\* con la clasificación de la frecuencia estimada a partir de datos de seguridad que comprenden a 2.017 pacientes de ensayos clínicos (incluyendo los pacientes de los 6 estudios descritos arriba). Estos pacientes proceden de estudios patrocinados por la compañía con **bortezomib** estudiado a 1,3 mg/  $m^2$  como agente quimioterapéutico solo o en combinación con dexametasona en mieloma múltiple (1.995 pacientes), o leucemia linfática crónica de célula B (22 pacientes).

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. La frecuencia se define 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.

*Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

**Infecciones e infestaciones**

*Frecuentes:* **Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico)**, neumonía\*, bronquitis, sinusitis, nasofaringitis, herpes simple.

*Poco frecuentes:* **Infección\***, **Infecciones bacterianas\***, **Infecciones virales\***, sepsis (**incluyendo shock séptico**), **infección por virus herpes\***, meningoencefalitis por virus herpes\*, bacteriemia (**incluyendo estafilocócica**), **orzuelo, gripe, celulitis**, neumonía neumocócica, bronconeumonía, infección del tracto respiratorio superior e inferior, infección relacionada con el catéter, **infección cutánea, infección de oído, infección por estafilococos, infección dental**, infección pleural, infección por haemophilus, infección por citomegalovirus, gripe, mononucleosis infecciosa, varicela, infección del tracto urinario, gastroenteritis, infección por cándida, infección fúngica, neuralgia post-herpética, candidiasis oral, blefaritis, infección.

**Raras: Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral**

**Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)**

*Poco frecuentes:* síndrome de lisis tumoral (ver sección 4.4). **Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna\***

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

*Muy frecuentes:* trombocitopenia, neutropenia, anemia.

*Frecuentes:* leucopenia, linfopenia.

*Poco frecuentes:* pancitopenia, neutropenia febril, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, linfadenopatía, **coagulopatía, leucocitosis**

**Raras: Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis\*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica)#, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración Linfocítica.**

**Trastornos del sistema inmunológico**

*Poco frecuentes:* angioedema\*, hipersensibilidad, hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacción del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa (ver sección 4.4).

**Raras: Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III**

**Trastornos endocrinos**

*Poco frecuentes:* secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH). **Síndrome de Cushing. Hipertiroidismo**

**Raras: Hipotiroidismo**

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Muy frecuentes:* pérdida de apetito. *Frecuentes:* deshidratación, hipopotasemia, **hiponatremia, hipocalcemia, alteraciones enzimáticas, glucemia anormal, hiperglucemia.**

*Poco frecuentes:* hiperpotasemia, caquexia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipernatriemia, hiponatriemia, hipoglucemia, hiperuricemia, deficiencia de vitamina B12, incremento del apetito, hipomagnesemia, hipofosfatemia, **ácido úrico anormal, diabetes mellitus, retención de líquidos, síndrome de lisis tumoral, retraso del crecimiento.**

**Raras: Hipermagnesemia\*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico\*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia\*, Hipovolemia, Hipercloremia\*, Hiperfosfatemia\*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota,**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

<p><b><u>Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol</u></b></p> <p><b>Trastornos psiquiátricos</b>  <i>Frecuentes:</i> confusión, depresión, insomnio, ansiedad. <b><u>Trastornos y alteraciones del sueño</u></b>  <i>Poco frecuentes:</i> agitación, delirio, alucinaciones, desasosiego, oscilaciones del estado de ánimo, cambios del estado mental, trastorno del sueño, irritabilidad, sueños anormales.  <b><u>Trastorno psicótico, confusión, inquietud.</u></b></p> <p><b><u>Raras: Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido</u></b></p>
<p><b>Trastornos del sistema nervioso (ver secciones 4.4 y 4.7)</b>  <i>Muy frecuentes:</i> neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva (ver sección 4.4), parestesia, <del>cefalea</del>, <b><u>disestesia, neuralgia.</u></b>  <i>Frecuentes:</i> <b><u>Neuropatía motora, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), letargo, polineuropatía, empeoramiento de neuropatía periférica, mareos (excluyendo vértigo), disgeusia, disestesia, hipoestesia, temblor, cefalea.</u></b>  <i>Poco frecuentes:</i> <b><u>Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible* (ver sección 4.4), paraplejía, discinesia, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoidea, convulsiones (ver sección 4.4), neuralgia post-herpética, neuropatía periférica sensitivomotora, síncope, paresia, trastorno de la atención, actividad aumentada, ageusia, somnolencia, migraña, trastorno cognitivo, movimientos irregulares, mareo postural, ciática, mononeuropatía, trastornos del habla, síndrome de piernas inquietas. Reflejos anormales, parosmia.</u></b>  <i>Rara:</i> neuropatía autónoma*, <b><u>Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, edema cerebral, accidente isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autónoma, parálisis craneal*, parálisis*, paresia*, presíncope, síndrome del tronco encefálico, trastorno cerebrovascular, lesión de raíces nerviosas, hiperactividad psicomotora, compresión de médula espinal, trastorno cognitivo NE, disfunción motora, trastorno del sistema nervioso NE, radiculitis, babeo, hipotonía.</u></b></p>
<p><b>Trastornos oculares</b>  <i>Frecuentes:</i> visión borrosa (ver sección 4.7), dolor ocular. <b><u>Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*</u></b>  <i>Poco frecuente:</i> hemorragia ocular, trastornos de la visión, ojo seco, conjuntivitis, secreción ocular, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo, hiperemia conjuntival, hinchazón de ojo, <b><u>Infección de los párpados, chalazión, blefaritis.</u></b>  <i>Rara:</i> herpes zóster oftálmico*, neuropatía óptica #, diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera). <b><u>lesión corneal*, exoftalmia, retinitis, escotoma, trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, dacrioadenitis adquirida, fotofobia, fotopsia.</u></b></p>
<p><b>Trastornos del oído y del laberinto</b>  <i>Frecuentes:</i> vértigo.  <i>Poco frecuente:</i> sordera, tinnitus, hipoacusia, deterioro de la audición, <b><u>molestias de oídos*.</u></b>  <b><u>Raras: Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE.</u></b></p>
<p><b>Trastornos cardíacos</b>  <i>Poco frecuentes:</i> taponamiento cardíaco*, parada cardiorrespiratoria*, paro cardíaco, shock cardiogénico, infarto de miocardio, angina de pecho, angina inestable, desarrollo o exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4), insuficiencia cardíaca <b><u>(incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha),</u></b> hipocinesia ventricular, edema</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

pulmonar y edema pulmonar agudo, detención de seno, bloqueo auriculoventricular completo, taquicardia, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación **cardíaca (incluyendo auricular)**, palpitaciones, **angina de pecho, miocardiopatía, disfunción ventricular, bradicardia**.

*Raras:* disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda de nuevo comienzo, pericarditis\*, arritmia ventricular\*, taquicardia ventricular\*. **Torsade de pointes, angina inestable, trastornos de la válvula cardíaca, aleteo auricular, infarto de miocardio\*, insuficiencia coronaria, parada sinusal.**

**Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* hipotensión, hipotensión ortostática y postural (ver secciones 4.4 y 4.7), flebitis, hematoma, hipertensión.

*Poco frecuentes:* hemorragia cerebral, vasculitis, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar, petequias, equimosis, púrpura, decoloración venosa, dilatación venosa, hemorragia de herida, rubefacción, sofocos. **Trombosis venosa profunda, tromboflebitis (incluyendo superficial), colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), flebitis, rubefacción, insuficiencia circulatoria periférica, hiperemia (incluyendo ocular), hematoma (incluyendo perirrenal).**

*Raras:* **Embolismo periférico, linfoedema, palidez, eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos,**

*Muy frecuentes:* disnea. *Frecuentes:* disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, rinorrea, **infección de las vías respiratorias altas/bajas\***.

*Poco frecuentes:* insuficiencia respiratoria\*, neumonitis\*, embolismo pulmonar\*, hipertensión pulmonar\*, neumonía intersticial\*, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda\*, hemorragia pulmonar alveolar\*, parada respiratoria, hipoxia, congestión pulmonar, derrame pleural, asma, alcalosis respiratoria, taquipnea, sibilancias, congestión nasal, ronquera, rinitis, hiperventilación, ortopnea, dolor torácico, dolor de senos, tirantez de garganta, tos productiva. **Edema pulmonar (incluyendo agudo), broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, congestión de las vías respiratorias, pleuritis, hipo.**

*Raras:* síndrome de distrés agudo respiratorio (SDAR) \*, embolismo periférico\*. **Insuficiencia respiratoria, apnea, neumotórax, atelectasia, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial\*, hipocapnia\*, neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de garganta, sequedad de garganta, aumento de la secreción de vías respiratorias altas, irritación de garganta, síndrome de tos de vías aéreas superiores**

**Trastornos gastrointestinales (ver sección 4.4)**

*Muy frecuentes:* vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento.

*Frecuentes:* dolor abdominal, estomatitis, dispepsia, heces sueltas, dolor abdominal ~~alto~~ **(incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)\*, dolor orofaríngeo,** flatulencia, distensión abdominal, hipo, úlceras bucales, dolor faringolaríngeo, sequedad de boca. **Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas).**

*Poco frecuentes:* colitis isquémica\*, pancreatitis ~~aguda~~ **(incluyendo crónica),** íleo paralítico, colitis asociadas a antibiótico, colitis **(incluyendo colitis por Clostridium difficile),** hematemesis, diarrea hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, enteritis, disfagia, molestias abdominales, eructos, trastorno de la motilidad gastrointestinal, dolor bucal, **úlceras bucales,** arcadas, cambios en hábitos intestinales, dolor esplénico, esofagitis,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

gastritis, trastorno de reflujo **gastro**esofágico, dolor gastrointestinal, hemorragia gingival, dolor gingival, hernia de hiato, síndrome de intestino irritable, petequias en la mucosa oral, hipersecreción salivar, lengua sucia, decoloración de la lengua, impactación fecal. **Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, íleo). Inflamación gastrointestinal)**

**Raras: Pancreatitis aguda, Peritonitis\*, Edema lingual\*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma\*, Úlcera y perforación gastrointestinal\*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas\*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas.**

**Trastornos hepato biliares (ver sección 4.4)**

**Frecuentes: Alteración de las enzimas hepáticas\***

*Poco frecuentes:* **Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), colestasis,** hepatitis, hemorragia hepática, hipoproteinemia, hiperbilirrubinemia.

*Rara:* insuficiencia hepática\*, **hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Muy frecuentes:* exantema.

*Frecuentes:* edema periorbital, urticaria, exantema pruriginoso, prurito, eritema, aumento de la sudoración, piel seca, eccema.

*Poco frecuentes:* **Eritema multiforme, urticaria, dermatosis neutrofilica febril aguda** síndrome de Stevens Johnson\*, necrólisis epidérmica tóxica\*, exantema eritematoso, reacción de fotosensibilidad, contusión, prurito generalizado, **erupción cutánea tóxica, petequias, púrpura,** exantema maculoso, exantema papuloso, psoriasis, exantema generalizado, edema de párpado, edema facial, dermatitis, alopecia, trastorno de las uñas, decoloración de la piel, dermatitis atópica, alteración de la textura del pelo, exantema caliente, sudores nocturnos, **hiperhidrosis, úlceras por decúbito,** dolor a la presión, ictiosis, nódulo cutáneo. **Acné, ampollas, trastornos de la pigmentación.**

*Raras:* dermatosis neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet) \*, exantema vasculítico (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)\*. **Infiltración linfocítica de Jessner. Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar. Hemorragia subcutánea. Lividez reticular. Induración cutánea. Pápula. Reacción de fotosensibilidad. Seborrea. Sudor frío, trastorno cutáneo NE, eritrosis, úlcera cutánea, trastorno de las uñas.**

**Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos**

*Muy frecuentes:* mialgia.

*Frecuentes:* debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor de las extremidades, calambres musculares, artralgias, dolor óseo, dolor de espalda, tumefacción periférica.

*Poco frecuentes:* espasmos musculares, contracciones musculares o sensación de pesadez, rigidez muscular, tumefacción articular, **artritis, miopatías,** rigidez articular, dolor en los glúteos, hinchazón, dolor de mandíbula.

**Raras: Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo\*, Quiste sinovial**

**Trastornos renales y urinarios**

*Frecuentes:* insuficiencia renal, disuria.

*Poco frecuentes:* insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal **crónica, infección urinaria**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

oliguria, cólico renal, hematuria, proteinuria, retención urinaria, frecuencia urinaria, dificultad para la micción, dolor en el flanco, incontinencia urinaria, urgencia de micción. **Azoemia, polaquiuria.**

**Raras: Irritación de vejiga.**

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes:* dolor testicular, disfunción eréctil, **hemorragia vaginal.**

**Raras: Trastorno testicular\*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares**

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos**

**Raras: Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Muy frecuentes:* fatiga (ver sección 4.7), pirexia.

*Frecuentes:* astenia, debilidad, letargo, rigidez, malestar, síndrome pseudogripal, edema periférico, dolor torácico, dolor, edema, **escalofríos.**

*Poco frecuentes:* caídas, hemorragia de mucosa, inflamación de las mucosas, neuralgia, flebitis en el lugar de la inyección, inflamación por extravasación, hipersensibilidad a la exploración, eritema en el lugar de inyección, sensación de frío, sensación de presión torácica, malestar torácico, dolor inguinal, tirantez torácica. **Dolor en el lugar de la inyección.**

**Raras: Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección\*, Hernia (incluyendo de hiato)\*, Deterioro de la cicatrización\*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección\*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño**

**Exploraciones complementarias**

*Frecuentes:* adelgazamiento, aumento sérico de la lactato deshidrogenasa.

*Poco frecuentes:* elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la bilirrubina, aumento sérico de la fosfatasa alcalina, aumento sérico de la creatinina, aumento sérico de la urea, elevación de la gamma-glutamilttransferasa, elevación de la amilasa sérica, alteración inespecífica de las pruebas de función hepática, descenso del recuento eritrocitario, descenso del recuento de glóbulos blancos, descenso del bicarbonato sérico, ritmo irregular del corazón, elevación de la proteína C reactiva, descenso del fosfato sérico, aumento de peso.

**Lesiones traumáticas e intoxicaciones**

*Poco frecuentes:* complicaciones relacionadas con el catéter, dolor post-procedimiento, hemorragia post procedimiento, quemaduras. **Caídas, contusiones.**

**Raras: Reacción a la transfusión, Fracturas\*, Escalofríos\*, Lesión facial, Lesión articular\*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación\***

**Procedimientos médicos y quirúrgicos**

**Raras: Activación de macrófagos**

**NE= No especificado**

**\* Agrupación de más de un término preferente MedDRA**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

- Procedente de fuentes post-comercialización

Resumen de datos de seguridad en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente:

La tabla 7 siguiente describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, 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 ensayo prospectivo Fase III.

En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con **bortezomib** en monoterapia fue similar al observado en pacientes tratados con **bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona.

*Tabla 7: Tratamiento urgente de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento que se han notificado en ≥ 10% de pacientes tratados con **bortezomib** en combinación con melfalán y prednisona*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Clasificación por órganos y Sistema de MedDRA	Vc+M+P (n = 340)			M+P (n = 337)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
Término Preferido		3	≥ 4		3	≥ 4
<i>Infecciones e infectaciones</i>						
Herpes Zóster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Insomnio	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Neuropatía periférica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Neuralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Náuseas	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (< 1)	0
Diarrea	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (< 1)	0
Vómitos	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Estreñimiento	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dolor abdominal superior	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Exantema	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Fatiga	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Pirexia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)

*Reactivación del virus Herpes Zóster*

Debe considerarse la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con **bortezomib BICAVAN**. En un ensayo Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus Herpes Zóster fue más frecuente en pacientes tratados con **bortezomib** Vc+M+P comparado con M+P (14 % vs 4 % respectivamente). Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama **bortezomib** Vc+M+P. La incidencia de Herpes Zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento **bortezomib** Vc+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron. <2.5mg y 3.5 mg solamente>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administrado por vía subcutánea versus intravenosa como agente único. En el estudio de Fase III, los pacientes que recibieron bortezomib por vía subcutánea en comparación con la administración intravenosa tuvieron una incidencia global 13% menor de reacciones adversas emergentes del tratamiento Grado 3 o superior en toxicidad, y una incidencia 5% menor de interrupción de bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, afecciones asténicas, infecciones del tracto respiratorio superior y neuropatías periféricas fueron 12% - 15% más bajas en el grupo subcutáneo que en el grupo intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas grado 3 o superiores fue 10% menor, y la tasa de interrupción debido a neuropatías periféricas 8% menor para el grupo subcutáneo en comparación con el grupo intravenoso. El seis por ciento de los pacientes tuvo una reacción local adversa a la administración subcutánea, principalmente enrojecimiento. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, se requirió la modificación de la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes tuvieron reacciones severas; 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. La incidencia de muerte en 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.

#### 4.9 Sobredosis

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX32.

#### Mecanismo de acción

El 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.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

La inhibición del proteosoma mediada por el 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- $\kappa$ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- $\kappa$ 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, el bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que el 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. El bortezomib reduce el crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.

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

#### Eficacia clínica en mieloma múltiple no tratados anteriormente

Se realizó un ensayo clínico (VISTA) prospectivo Fase III, internacional, aleatorizado (1:1), abierto en 682 pacientes para determinar si **bortezomib** (1,3 mg/  $m^2$ ) en combinación con melfalán (9 mg/  $m^2$ ) y prednisona (60 mg/  $m^2$ ) producía mejora en el tiempo de progresión (TTP) en comparación con la administración de melfalán (9 mg/  $m^2$ ) y prednisona (60 mg/  $m^2$ ) en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente. El tratamiento fue administrado en un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y fue interrumpido pronto por la progresión de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. Los datos demográficos de la situación inicial y las características del paciente se resumen en la Tabla 8.

*Tabla 8: Resumen de las características de los pacientes en la situación inicial y características de la enfermedad en el ensayo VISTA*

Características del paciente	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
Mediana de edad en años (intervalo)	71,0 (57; 90)	71,0 (48; 91)
Género: masculino/femenino	51% / 49%	49% / 51%
Raza: caucásica/asiática/negra/otros	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Puntuación Escala de Karnofsky $\leq$ 70	35%	33%
Hemoglobina < 100 g/l	37%	36%
Recuento de plaquetas < 75 x 10 <sup>9</sup> /l	< 1%	1%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/ Cadena ligera	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Microglobulina $\beta_2$ mediana (mg/l)	4,2	4,3
Albumina mediana (g/l)	33,0	33,0
Aclaramiento de creatinina $\leq$ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

En el momento de un análisis intermedio preespecificado, se determinó la variable primaria, tiempo a la progresión, y se les ofreció a los pacientes en la rama M+P tratamiento Vc+M+P. Al terminar, la media fue de 16,3 meses. Se realizó una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 36,7 meses. Se observó un beneficio en la supervivencia estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento Vc+M+P (HR = 0,65; p = 0,00084) a pesar de que los tratamientos



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

posteriores incluyeron regímenes basados en **bortezomib BICAVAN**. Mientras que la mediana de supervivencia en el grupo de tratamiento M+P ha sido ahora estimada en 43,1 meses, en el grupo de tratamiento Vc+M+P no se ha alcanzado. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 8:

Tabla 8: Resultados de eficacia actualizados tras un análisis intermedio pre-programado en el estudio VISTA

Variable de eficacia	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
<b>Tiempo hasta la progresión</b>		
Acontecimientos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana <sup>a</sup> (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Razón de Riesgo <sup>b</sup> (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-valor <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Acontecimientos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana <sup>a</sup> (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Razón de Riesgo <sup>b</sup> (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-valor <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Supervivencia global<sup>a</sup></b>		
Acontecimientos (muertes) n (%)	109 (32)	148 (44)
Mediana <sup>a</sup> (95% CI)	NR (46,2; NR)	43,1 mo (34,8; NR)
Razón de Riesgos <sup>b</sup> (95% CI)	0,65 (0,51; 0,84)	
p-valor <sup>c</sup>	0,00084	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Variable de eficacia	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
Tasa de respuestas población <sup>a</sup> n = 668	n = 337	n = 331
CR <sup>†</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>†</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>†</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-valor <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
Reducción de la proteína M sérica población <sup>e</sup> n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tiempo hasta la primera respuesta en CR + PR</b>		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
<b>Mediana<sup>a</sup> de duración de la respuesta</b>		
CR <sup>†</sup>	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR <sup>†</sup>	19,9 mo	13,1 mo
<b>Tiempo al siguiente tratamiento</b>		
Acontecimientos n (%)	73 (21)	127 (38)
Mediana <sup>a</sup> (95% CI)	NE (26,1 ; NE)	20,8 mo (18,3 ; 28,5)
<b>Razón de Riesgo<sup>b</sup></b>	0,52	
(95% CI)	(0,39; 0,70)	
p-valor <sup>c</sup>	0,000009	

<sup>a</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Razón de riesgo estimado basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación:  $\beta_2$ -microglobulina, albúmina, y región. Un índice de riesgo menor de 1 indica una ventaja para VMP.

<sup>c</sup> p-valor nominal basado en el log-rank test estratificado ajustado a factores de estratificación:  $\beta_2$ -microglobulina, albúmina, y región.

<sup>d</sup> p-valor para Índice de respuesta (CR + PR) del test chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación.

<sup>e</sup> La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la situación inicial.

<sup>†</sup> Criterio EBMT.

<sup>‡</sup> Todos los pacientes aleatorios con enfermedad secretora.

\* Actualización de la supervivencia con una mediana de duración de seguimiento de 36,7 meses.

NE: no estimable

NR: no alcanzado

mo: meses

#### Eficacia clínica en mieloma múltiple en recaída o refractario

La seguridad y la eficacia de **bortezomib** a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/  $m^2$ , se valoraron en 2 ensayos: un ensayo Fase III, aleatorizado y comparativo, versus dexametasona (Dex), de 669 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, los cuales, habían recibido 1-3 líneas previas de tratamiento, y un ensayo Fase II, de una sola rama, de 202 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, los cuales, habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento y estaban progresando con su tratamiento más reciente (ver tablas 9, 10 y 11).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

*Tabla 9: Protocolo de Dosificación en los ensayos Fase II y Fase III*

Fase/rama	Esquema de tratamiento	Dosis	Protocolo
II	Vc: Día 1,4,8,11, (Descansar día 12-21)	1,3 miligramos/m <sup>2</sup> (bolo intravenoso)	Cada tres (Q3) semanas x 8 ciclos (extensión**)
III	Vc* a) Días 1,4,8,11, (Descansar día 12-21) b) Días 1,8,15,22	1,3 miligramos/m <sup>2</sup> (bolo intravenoso)	a) Cada tres (Q3) semanas x 8, después b) Cada cinco (Q5) semanas x 3
III	Dex a) Días 1-4, 9-12, 17-20 b) Días 1-4	40 miligramos (oral)	a) Cada cinco (Q5) semanas x 4 b) Cada cuatro (Q4) semanas x 5
II	Añadir Dex***	20 miligramos (oral) (Días 1,2,4,5,8,9, 11,12)	Cada tres (Q3) semanas

\* a) es el inicio del tratamiento, a) y b) representan un tratamiento completo

\*\* Una extensión del estudio fue autorizada para que los pacientes beneficiados con el tratamiento pudieran seguir recibiendo VELCADE

\*\*\* Si después de 2 ó 4 ciclos de VELCADE, la enfermedad de los pacientes había progresado o permanecía estable, respectivamente, podrían recibir dexametasona

*Tabla 10: Características de los pacientes en los ensayos en Fase II y Fase III*

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Número de pacientes, análisis ITT	202	333	336
Hombre %	60	56	60
Media de edad, años (intervalo)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Caucásica	81%	90%	88%
Karnofsky PS > 80%	80%	87%	84%
Plaquetas < 75.000 /microlitros	21%	6%	4%
Hemoglobina < 100 gramos/litro	44%	32%	28%
Mediana de aclaramiento de creatinina, mililitro/minuto (intervalo)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Mieloma IgG	60%	60%	59%
Mieloma IgA	24%	23%	24%
Mieloma cadenas ligeras	14%	12%	13%
Mediana de tiempo desde el diagnóstico (años)	4,0	3,5	3,1
Anomalías del Cromosoma 13	15%	25,7%	25,0%
Mediana de β <sub>2</sub> microglobulina (miligramo/litro)	3,5	3,7	3,6
Mediana de número de líneas de tratamiento previas* (intervalo)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 línea previa	0	n = 132(40%)	n = 119 (35%)
> 1 línea previa		n = 186 (60%)	n = 194 (65%)

\*Incluyendo esteroides, agentes alquilantes, antraciclinas, talidomida y trasplantes de progenitores hematopoyéticos



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Tabla 11: Pacientes expuestos a tratamiento con **bortezomib** ~~BICAVAN~~ durante ensayos Fase II y III

	Fase II Vc	Fase III Vc	Fase III Dex
Recibieron al menos una dosis	n = 202	n = 331	n = 332
Completados 4 ciclos	62 %	69%	
a) todos los ciclos iniciales (número)	27% (8 ciclos)	29 % (8 ciclos)	36 % (4 ciclos)
b) tratamiento completo (número)	NA	9% (11 ciclos)	5 % (9 ciclos)
c) extensión*	n = 63 pacientes (media 7 ciclos) o media total 14 ciclos (intervalo 7-32)	NA	NA

\*Los pacientes podrían seguir el tratamiento después de completar 8 ciclos, en caso de beneficio

NA = no aplicable

En el ensayo Fase III, el tratamiento con **bortezomib** llevó a significativos retrasos de la progresión, supervivencia más prolongada y ratio de respuesta más alto, comparado al tratamiento con dexametasona (ver Tabla 12), en todos los pacientes, así como, en los pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, la rama de Dexametasona fue interrumpida por recomendación del comité que supervisa los datos y entonces ofrecieron **bortezomib** a todos los pacientes aleatorizados con dexametasona, independientemente del estado de enfermedad. Debido a este primer paso, la media de duración de supervivencia de los pacientes en el tratamiento complementario fue de 8,3 meses. Tanto en los pacientes que fueron refractarios a su último tratamiento previo como los que sí respondieron, la supervivencia global fue significativamente más larga y la tasa de respuesta más alta en la rama de **bortezomib**.

De los 669 pacientes reclutados, 245 (el 37%) tenían 65 años o más. Los parámetros de respuesta así como Tiempo hasta la Progresión (TTP) permanecieron significativamente mejor para **bortezomib** independientemente de la edad. Independientemente de los niveles de microglobulina  $\beta_2$  en la situación inicial, todos los parámetros de eficacia (el tiempo a la progresión y la supervivencia global, así como la tasa de respuesta) fueron significativamente mejorados en la rama de **bortezomib**.

En la población refractaria del ensayo Fase II, un comité de revisión independiente determinó las respuestas según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). La mediana de supervivencia de todos los pacientes participantes, fue de 17 meses (intervalo < 1 a 36 + meses). Esta supervivencia fue superior a la mediana de supervivencia de 6 a 9 meses prevista por los investigadores clínicos consultores, para una población similar de pacientes. En el análisis multivariante, la tasa de respuesta fue independiente del tipo de mieloma, del estado funcional, de la presencia de delección del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes sometidos a 2 ó 3 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 32% (10/32), y los sometidos a más de 7 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 31% (21/67).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Tabla 12: Resumen de la respuesta de la enfermedad en los ensayos Fase III y II

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

<sup>a</sup> Población de intención de tratar (ITT)

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

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

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

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

NA = no aplicable, NE = no estimable

En el ensayo Fase II, los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima al tratamiento con **bortezomib** pudieron recibir dexametasona en dosis altas en combinación con **bortezomib** (ver Tabla

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

9). El protocolo permitía a los pacientes recibir dexametasona si tenían una respuesta menor que la óptima a **bortezomib** solo. En conjunto, a 74 pacientes evaluables se les administró dexametasona en combinación con **bortezomib**. El dieciocho por ciento de los pacientes consiguió o tuvo una mejoría de la respuesta (Respuesta Mínima (MR) (11%) o Respuesta Parcial (PR) (7%)) con el tratamiento de combinación.

< 2.5mg y 3.5 mg solamente>

Eficacia clínica con administración subcutánea de bortezomib en pacientes con mieloma múltiple recurrente / refractario Un estudio abierto, aleatorizado, de fase III de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de bortezomib versus la administración intravenosa. Este estudio incluyó a 222 pacientes con mieloma múltiple recurrente / refractario, que se aleatorizaron en una proporción de 2: 1 para recibir 1,3 mg /  $m^2$  de bortezomib por vía subcutánea o intravenosa durante 8 ciclos. Los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima (menos que la respuesta completa [RC]) a la terapia con bortezomib solo después de 4 ciclos se les permitió recibir dexametasona 20 mg al día el día de y después de la administración de bortezomib. Se excluyeron los pacientes con neuropatía periférica de Grado  $\geq 2$  basal o recuentos de plaquetas  $<50,000 / \mu l$ . Un total de 218 pacientes fueron evaluables para la respuesta. Este estudio cumplió con su objetivo principal de no inferioridad para la tasa de respuesta (CR + PR) después de 4 ciclos de bortezomib como agente único para las rutas subcutánea e intravenosa, 42% en ambos grupos. Además, los **criterios de valoración** de eficacia relacionados con la respuesta secundaria y el tiempo hasta el evento mostraron resultados consistentes para la administración subcutánea e intravenosa (Tabla 15).

Tabla 15: Resumen de análisis de eficacia que compara administraciones subcutáneas e intravenosas de bortezomib

	Bortezomib brazo intravenoso	Bortezomib brazo subcutáneo
Respuesta población evaluada	n=73	n=145
<b>Tasa de respuesta a 4 ciclos n(%)</b>		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-value <sup>a</sup>	0.00201	
CR n(%)	6(8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Tasa de respuesta a 8 ciclos n(%)</b>		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-value <sup>a</sup>	0.0001	
CR n(%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Intención de tratar a la población<sup>b</sup></b>	n=74	n=148
TTP, months	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6, 10.6)	
Hazard Ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.839 (0.564, 1.249)	
p-value <sup>d</sup>	0.38657	
<b>Supervivencia libre de progresión, meses</b>	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7, 9.8)	(8.1, 10.8)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

Hazard Ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.824 (0.574, 1.183)	
p-value <sup>d</sup>	0.295	
<b>Supervivencia global de 1 año (%)<sup>e</sup></b>	76.7	72.6
(95% CI)	(64.1, 85.4)	(63.1, 80.0)

<sup>a</sup>un valor p es para la hipótesis de no inferioridad de que el brazo SC conserva al menos el 60% de la tasa de respuesta en el brazo IV.

<sup>b</sup> 222 sujetos se inscribieron en el estudio; 221 sujetos fueron tratados con bortezomib.

<sup>c</sup> La relación de riesgos se basa en un modelo de Cox ajustado por factores de estratificación: **estadio ISS** y número de líneas **previas de tratamiento**.

<sup>d</sup> Prueba de rango **logarítmico** ajustada para los factores de estratificación: puesta en escena del ISS y número de líneas **previas de tratamiento**.

<sup>e</sup> La **mediana de la** duración del seguimiento es de 11.8 meses

Pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente.

Se llevó a cabo un estudio en fase 1/2 no randomizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de **bortezomib** en pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente. No se observaron problemas de seguridad nuevos durante el estudio, y en particular, **bortezomib** no agravó el daño de los órganos diana (corazón, riñón e hígado). En un análisis de eficacia exploratorio, se obtuvo una tasa de respuesta del 67,3% (incluyendo un 28,6% de CR) medida como respuesta hematológica (proteína-M) notificada para 49 pacientes evaluados y tratados con el máximo de dosis permitido de 1,6 mg/ **m**<sup>2</sup> semanalmente y 1,3 mg/ **m**<sup>2</sup> dos veces a la semana. Para estas cohortes de dosis, la supervivencia a un año combinada fue de 88,1%.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con **bortezomib** en todos los subgrupos de la población pediátrica con mieloma múltiple (para más información, ver sección 4.2 sobre uso pediátrico).

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias Excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que, por motivos científicos, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible, y esta Ficha Técnica o Resumen de la Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/ **m**<sup>2</sup> y 1,3 miligramo/ **m**<sup>2</sup> a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/ **m**<sup>2</sup> y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/ **m**<sup>2</sup>.

<2.5 mg y 3.5 mg solamente>

Después de un bolo intravenoso o inyección subcutánea de una dosis de 1.3 mg / **m**<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo intravenoso, n = 17 en el grupo subcutáneo), la exposición

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

sistémica total después la administración de dosis repetidas (AUClast) fue equivalente para administraciones subcutáneas e intravenosas. La  $C_{máx}$  después de la administración subcutánea (20,4 ng / ml) fue menor que la intravenosa (223 ng / ml). La razón media geométrica del AUClast fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron del 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 de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/  $m^2$  ó 1,3 miligramos/  $m^2$  a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el 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 ( $t_{1/2}$ ) de bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del aclaramiento corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 miligramo/  $m^2$  y 1,3 miligramos/  $m^2$ , respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 miligramo/  $m^2$  y 1,3 miligramos/  $m^2$ , respectivamente.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/  $m^2$ .

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados (ver sección 4.2 Tabla 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 (ClCr) como: Normal (ClCr  $\geq$  60 ml/min/1,73  $m^2$ ; n = 12), Leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73  $m^2$ ; n = 10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73  $m^2$ ; n = 9), y Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73  $m^2$ ; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/  $m^2$  de **bortezomib** dos veces a la semana. La exposición de **bortezomib** (AUC y  $C_{máx}$  dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos (ver sección 4.2).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg

#### *Edad*

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

#### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

En base a los estudios en animales, el paso de bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida. Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en miligramos/  $m^2$ , se asocian con aumentos del ritmo cardiaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

#### **6. Datos Farmacéuticos**

##### *Solución reconstituida*

La solución reconstituida debe usarse inmediatamente después de la preparación. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la estabilidad química y física de la solución reconstituida se ha demostrado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BICAVAN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg**

durante 8 horas, almacenado entre 2°C y 8°C, para el producto reconstituido y diluido en condiciones asépticas validadas, con cloruro de sodio al 0,9%.

*Precauciones especiales para el almacenamiento*

Mantenga el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento de temperatura.