



**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bortezomib con una dosis reducida de 0,7 mg/m2 por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m2 o bien, considerar un día más la dosis a 0,5 mg/m2 en función de la tolerabilidad del paciente.

Grado de insuficiencia hepática	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0 x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5 x 3 x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m2 en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m2 o reducir más la dosis a 0,5 mg/m2 en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	

**Aclaraciones:** SGOT = transferrasa glutámico oxaloacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.
-De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).
-**Insuficiencia renal:** La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m2), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib cambia cuando un paciente está en diálisis (ClCr < 20 ml/min/1,73 m2). Se debe administrar bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.
-**Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años (ver sección de propiedades farmacodinámicas y sección de propiedades farmacocinéticas). Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección de propiedades farmacodinámicas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

**MODO DE USO: Precauciones generales:** Bortezomib es un medicamento citotóxico, por lo que se debe manipular y preparar con precaución. Se recomienda el uso de guantes y ropa protectora para evitar el contacto con la piel y proteger al usuario. Se aconseja seguir la misma asistencia estricta durante la manipulación de bortezomib, puesto que no contiene conservantes. Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. Este producto se debe administrar por vía intravenosa o subcutánea. **Bortezomib NO se debe administrar por vía intratecal.**

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

-**Inyección subcutánea:** Cada vial de 10 ml de Bortezomib debe reconstituir cuidadosamente con 3,5 ml de solución de cloruro sódico para inyección de 9 mg/ml (0,9%), utilizando una jeringa del tamaño apropiado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

-**Inyección intravenosa:** Cada vial de 10 ml de Bortezomib debe reconstituir cuidadosamente con 3,5 ml de solución de cloruro sódico para inyección de 9 mg/ml (0,9%), utilizando una jeringa del tamaño apropiado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

-**Inyección intratecal:** Cada vial de 10 ml de la solución contiene 2,5 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

La solución reconstituida se debe someter a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse.
**Forma de administración:** La solución reconstituida de Bortezomib 3,5 mg se administra por bolo intravenoso de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico solución inyectable. Se debe respetar un intervalo de al menos 2 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

-**Inyección subcutánea:** Cada vial de 10 ml de Bortezomib se debe reconstituir cuidadosamente con 1,4 ml de solución de cloruro sódico para inyección de 9 mg/ml (0,9%), utilizando una jeringa del tamaño apropiado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

-**Inyección intratecal:** Cada vial de la solución contiene 2,5 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

La solución reconstituida se debe someter a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse.
**Forma de administración:** La solución reconstituida de Bortezomib 3,5 mg se administra por vía subcutánea en los muslos (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo). La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°. Se debe rotar entre los lugares de administración con cada inyección. Los sitios de inyección locales en el lugar de administración tras la inyección por vía subcutánea de Bortezomib, bien se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada de Bortezomib (3,5 mg se reconstituye a 1 mg/ml en lugar de a 2,5 mg/ml), o se recomienda cambiar a una inyección intravenosa.

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

**Solución reconstituida**
La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de su preparación. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante 6 horas a 25°C almacenada en el vial original y/o en una jeringa. El total El tiempo de almacenamiento del medicamento reconstituido no debe exceder de 8 horas antes de su administración.

**Eliminación:**
Bortezomib es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes de la fórmula.
Enfermedad pulmonar infiltrativa aguda y enfermedad pericárdica. Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, consultar la ficha técnica de dichos medicamentos para recomendaciones adicionales.

#### REACCIONES ADVERSAS:

#### Reacciones adversas graves

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

#### Base de datos de reacciones adversas

#### Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron consideradas por los investigadores como al menos problemático o posiblemente relacionadas con bortezomib. A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia.

Tabla 7. Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas posocmercialización, independientemente de la indicación.

Clase de órgano del sistema	Indicencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Común	Herpes zóster (incluido el diseminado y el oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco común	"Infección"; Infecciones bacterianas*, Infecciones víricas*, Sepsis (incluido el shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por el virus del herpes*, Meningoencefalitis (incluyendo meningitis), Herpes zoster viral*, Herpes zoster viral*, Infección relacionada con dispositivos, Infección cutánea*, Infección de ojo*, Infección estafilocócica, Infección dental**
	Raro	Meningitis (inc. bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amplicidiasis, Molestias, Síndrome de fatiga post viral
Neoplasias benignas, malignas y no neoplasias (incluyendo quistes y pólipos)	Raro	Neoplasia maligna, Leucemia plasmática, Carcinoma de células renales, Masa, Mucosa hiperplásica, Neoplasia benigna**
Trastornos del sistema de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Tromboticopenia*, Neutropenia*, Anemia**
	Común	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco común	Panцитopenia*, Neutropenia lebril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica*
	Raro	Dismielocitopenia/trasvasculop coagulopatia, tromboticopenia*, síndrome de hipersensibilidad, trastorno plaquetario NOS, microangiopatía trombótica (inc.púrpura trombocitopenia) #, trastorno sanguíneo NOS, diátesis hemorrágica, infección linfocítica
Trastornos del sistema inmunitario	Poco común	Angioedema*, Hipersensibilidad*
	Raro	Choque anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por complejos inmunes de tipo III
Trastornos endocrinos	Raro	Síndrome de Cushing*, Hipertirroidismo*, Secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Disminución del apetito
	Común	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipofosfatemia*, Anomalia enzimática*
	Poco común	Síndrome de lisis tumoral, Retraso en el desarrollo/ Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hipopotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Oído único anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raro	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio electrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipertensión*, Hipertensión*, Presión arterial sistólica elevada*, Deficiencia de complejo vitamínico B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Aumento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Común	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Ansiedad, Trastorno*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco común	Trastorno mental*, Alucinación*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raro	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Neuropatía*Neuropatía periférica sensorial-neuropatía, disestesias*, neuralgias*, Neuropatía motora*, Pérdida de conocimiento (inc. síncope), Mareo*, Diágnosis*, Letargia, Dolor de cabeza*
	Poco común	Tembor, Neuropatía sensoriomotora periférica, Discinesias*, Alteraciones de la coordinación y el equilibrio cerebelosas*, Pérdida de memoria (ex demencia)*, Encefalopatía* Síndrome de encefalopatía posterior*, Encefalopatía posterior reversible, Neurocitosis*, Trastornos convulsivos*, Neuralgias postherpéticas, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cefálea, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Trazoma*
	Raro	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracranial (incluida la subaracnoidea)*, Edema cerebral, Ataque isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Presión intracraneal elevada*, Trastorno cerebrovascular, Lesión de la raíz nerviosa, Hipersensitividad psicomotora, Compresión medular, Trastorno cognitivo NOS, Disfusión motora, Trastorno del sistema nervioso NOS, Eructos, Eructos, Eructos
Trastornos oculares	Común	Hinchazón del ojo*, Visión anormal*, Conjuntivitis*
	Poco común	Hemorragia ocular*, Infección ocular*, Chalazión#, Bifariatíf#, Inflamación ocular*, Diplopiá, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor ocular, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular*
	Raro	Lesión corneal*, Exoftalmos, Retinitis, Escotomas, Trastorno ocular (incluido el párpado) NOS, Dacrioadenitis aguda*, Fotorrojo, Fotorrojo, Neovascularización*, Diferentes grados de deficiencia visual (hasta la ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo*
	Poco común	Hipoacusia (incluido el tímbruto)*, Discapacidad auditiva (hasta la sordera), Molestias en los oídos*
	Raro	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
Trastornos cardiacos	Poco común	Taponamiento cardíaco#, Parada cardiopolmonar*, Fibrilación cardíaca (incluida la auricular), Insuficiencia cardíaca (incluida la ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (inc. derrame pericardíaco)*, Cardiopatía*, Infarto ventricular*, Bradicardia
	Raro	Alétear auricular, Dolor de miocardio*, Bloqueo aurículoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluido el shock cardiocircatorio), Torcedo de puentes, Angina inestable, Trastornos valvulares cardíacos*, Insuficiencia arterial coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Poco común	Hipertensión*, Hipotensión ortostática
	Raro	Hipertensión*, Hipotensión*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
	Frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Diarrea, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal) y espasmo*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escarfolitis, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

\*Agrupación de más de un término preferido de MedDRA
#Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Nota: Mieloma múltiple: Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes del brazo V+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento V+M+P fue del 17% para los pacientes a los que no se les administró profilaxis antiviral, en comparación con el 3% para los pacientes a los que se les administró profilaxis antiviral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Dinosa*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias superiores/inferiores*, Tos*
	Poco común	Embolia pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (inc. agudo), Hemorragia alveolar pulmonar*, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de las vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinoe, Disonfona, Rinorrea*
	Raro	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de dificultad respiratoria aguda, Apnea, Neurotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar*, Hemoptias, Hiperventilación, Otopnea, Neumonitis, Síndrome de dificultad respiratoria aguda, Trastorno respiratorio*, Hipocapnia*
	Raro	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Infiltración pulmonar, Opresión de la garganta, Garganta seca, Aumento de la secreción de las vías respiratorias superiores, Irritación de la garganta*, Síndrome de los tejidos blandos de las vías respiratorias superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Común	Hemorragia gastrointestinal (inc. mucosa)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (inc. dolor gastrointestinal y espasmo)*, Trastorno oral*
	Poco común	Pancreatitis (inc. crónica)*, Hemoemesis, Hinchazón de labios*, Obstrucción gastrointestinal (inc. obstrucción del intestino delgado, ileo)/Abdomen, Malestar/Ulcera oral*, Enteritis*, Gastritis*, Hemorragia gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (inc. crónica), Síndrome de intestino irritable*, Infección gastrointestinal*, Diarrea*, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NOS, Lengua recubierta/trastorno de la mucosidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivares*
	Raro	Pancreas agudo, Peritonitis*, Edema lingual*, Acilosis, Esófagitis, Quelitis, Incontenencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción renal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor labial, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de habito intestinal, Proctalgia, Heces anormales
	Raro	Anomalia de las enzimas hepáticas*
Trastornos hepatobiliares	Común	Hepatotoxicidad (inc. trastorno hepático), Síndrome*, Colestasis,
	Poco común	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Hepatitis de Budd-Chiari, Hepatitis por colageneovirus*, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción*, Prurito*, Exantema, Piel seca
	Poco común	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neurofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson*, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Pelelequias, Equimosis, Lesión cutánea*, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis*, Alopecia, Sulfuración nocturna, Úlcera de decúbito*, Acne*, Ampollas*, Trastorno de la pigmentación*
	Raro	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jenner, Síndrome de eritrositiasis palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Livedo reticularis, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilización, Síndrome de Soderform, Úlcera cutánea NOS, Eritema, Úlcera cutánea, Trastorno ungueal,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético*
	Común	Espasmos musculares*, Dolor en la extremidad, Debilidad muscular
	Poco común	La neuropatía periférica incluyó los términos preferidos: neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensoriomotora periférica
	Raro	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fistula, Derrame articular, Artritis, Síndrome de Raynaud, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, Osteo artritis,
Trastornos renales y urinarios	Común	Deterioro renal*
	Poco común	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Hematuria, Infección de las vías urinarias*, Signos y síntomas de las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria*, Azotemia, Oliguria*, Poliuria*
	Raro	Irritación de la vejiga
	Poco común	Vaginal hemorragia, dolor genital*, Disfunción erectil*
	Raro	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mular femenino, Sensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Uterización vaginal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raro	Apiliasis, malformación gastrointestinal, ictericia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy común	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Común	Edema (inc. periférico), Escarfolitis*, Dolor*, malestar*
	Poco común	Deterioro de la salud física general*, Edema*, Reacción en el lugar de la inyección*, Trastorno de la marcha*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio de peso*, Malestar
	Raro	Reacción de hipersensibilidad, Síndrome de hipersensibilidad*, Dolor en el lugar de la inyección*, malestar, Sensación de cambio de temperatura corporal*, Dolor en el lugar de la inyección*
	Raro	Trastorno de la micción*, Falo multiforme, Hemorragia en el lugar de la inyección*, Hernia (incluido el hipo)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Fiebris en el lugar de la inyección*, Sensibilidad, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar de la inyección*, Síndrome de cuerpo extraño
Investigaciones	Común	Disminución del análisis
	Poco común	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*: Aumento de peso, Análisis de sangre anormal*: Aumento de la proteína C reactiva.
	Raro	En algunos análisis: Anomalias del electrocardiograma (incluida la prolongación del QT), Resultado internacional normalizado anormal*, Disminución del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la tromponina I, Identificación de virus y serología*, Análisis de orina anormal*
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	Poco común	Calda, contusión
	Raro	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Ríporos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceración, Dolor de procedimiento, Molestias por radiación*
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Raro	Activación de los macrófagos.

NOS=no especificado

\*Herpes zóster: número de un término preferido de MedDRA

#Reacción adversa posterior a la comercialización, independientemente de la indicación

**Ulnfoma de células del manto (LMC).** El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con bortezomib a 1,3 mg/m2 en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales deficiencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BR-CAP) fueron infección por hepatitis B (11%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos grupos de tratamiento, se indica atribuida solamente a bortezomib. Las notas adicionales en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas ≥ 5% superior (neutropenia, tromboticopenia, leucopenia, anemia, linfopenia). La incidencia de reacciones adversas hematológicas en el grupo BR-CAP fue similar a la del grupo R-CHOP. A continuación, en la Tabla 8 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia ≥ 1%, incidencia similar o superior en el grupo BR-CAP y con al menos una relación causal probable con los componentes del grupo BR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el grupo BR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple. Se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia.

Tabla 8. Reacciones adversas en pacientes con LCM tratados con bortezomib en ensayos clínicos.

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y el oftálmico)*, Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección por las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Tromboticopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Panцитopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito
	Muy frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Anemia*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesias*, Neuralgias*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotoria, Mareo*, Diágnosis*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)*
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Fatiga cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo la ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiocircatorio)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
	Frecuentes	Dinosa*, Tos*, Hipo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
	Frecuentes	Náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Diarrea, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal) y espasmo*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escarfolitis, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

\*Agrupación de más de un término preferido de MedDRA
#Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Nota: Mieloma múltiple: Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes del brazo V+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento V+M+P fue del 17% para los pacientes a los que no se les administró profilaxis antiviral, en comparación con el 3% para los pacientes a los que se les administró profilaxis antiviral.

**Ulnfoma de células del manto:** Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo VCR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del brazo VCR-CAP fue del 10,7% para los pacientes a los que no se les administró profilaxis antiviral, en comparación con el 3,6% para los pacientes a los que se les administró profilaxis antiviral.

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

**Ulnfoma de células del manto:** Se administró VHB con resultados fatales se produjo en 0,8% (n=2) de los pacientes del grupo de tratamiento sin Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; R-CHOP) y en el 0,4% (n=1) de los pacientes que recibieron Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CAP). La incidencia global de infecciones por hepatitis B fue similar en los pacientes tratados con VCR-CAP o con R-CHOP (0,8 frente a 1,2% respectivamente).

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

Tabla 9. Incidencia de la neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción según la toxicidad y la interrupción del tratamiento debido a la tolerabilidad periférica

	VDDx (N=239)	IFM-2005-01 VcDx (N=239)	MMV-3010 TdX (N=126)	VcTdx (N=130)
Incidencia de PN (%)	3	15	12	41
Todos los gradosPN	3	10	2	35
≥ Grado 2 PN	< 1	5	0	5
≥ Grado 3 PN	< 1	2	0	5
Abandono debido a la NP (%)	< 1	1	1	< 1

VDDx=vincristina, doxorubicina, dexametasona; VcDx=Bortezomib, dexametasona; TdX=talidomida, dexametasona; VcTdx=Bortezomib, talidomida, dexametasona; PN=neuropatía periférica

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

**Ulnfoma de células del manto (LMC):** En el estudio LYM-3002, en el que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R