de tratamiento con bortezomib experimentó un SAE durante el estudio, tal como sucedió con los 144 pacientes (43%) del grupo de los pacientes tratados con dexametasona. Los SAEs más comúnmente informados en el grupo del tratamiento con bortezomib fueron pirexia (6%), diarrea (5%), disnea y neumonía (4%) y vómitos (3%). En el grupo de tratamiento con dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%). Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con bortezomib y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de efectos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados con bortezomib, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicótico e hiperglucemia (2% cada uno). Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con bortezomib en el estudio fase 3: 1 caso de cada uno de los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante
En la tabla 6 se observaron los efectos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia ≥10% en el grupo tratado con bortezomib.

Tabla 6: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% en el grupo tratado con bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado fase 3 (N=663)

	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (n331)			Dexametasona (n=332)		
	n (%)					
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
Evento adverso	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatía periférica*	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pirexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Trombocitopenia	115 (35)	85 (26)	12(4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	35 (5)	5 (1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesias	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	24 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	0	0
Tos	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Disnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
Infecciones pulmonares*/respiratorias del tracto superior	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	36 (5)	3 (<1)
Dolor de las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
Herpes zóster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
Rigores	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

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

Estudios clínicos no randomizados fase 2

Los dos estudios clínicos llevados a cabo evaluaron a 228 pacientes con mieloma múltiple que recibían una dosis de 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas, seguido por un periodo de 10 días de descanso (duración de ciclo de tratamiento de 21 días) por un máximo de 8 ciclos de tratamiento. Los eventos adversos más comúnmente informados fueron condiciones asténicas (incluso fatiga, malestar y debilidad) (65%), náuseas (64%), diarrea (51%), disminución del apetito (incluso anorexia) (43%), constipación (43%), trombocitopenia (43%), neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica agravada) (37%), pirexia (36%), vómitos (36%) y anemia (32%). El catorce por ciento de los pacientes experimentó, por lo menos, un episodio de toxicidad grado 4, siendo la trombocitopenia (3%) y la neutropenia (3%) las toxicidades más comunes.

Eventos Adversos Serios (SAEs)

Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que: *causa la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización actual, causa un impedimento significativo o se considera un evento médico importante*. Un total de 113 (50%) de los 228 pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Entre los SAEs más comúnmente informados se incluyen pirexia (7%), neumonía (7%), diarrea (6%), vómitos (5%), deshidratación (5%) y náuseas (4%). Los eventos adversos que el investigador consideraba que estaban relacionados con la droga y condujeron a la discontinuación, ocurrieron en un 18% de los pacientes. Las razones de la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (5%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%). Se informaron dos muertes y el investigador consideró que estaban posiblemente relacionadas con la droga del estudio: un caso de paro cardiopulmonar y un caso de insuficiencia respiratoria. Los eventos adversos más comunes se observan en la Tabla 7. Se incluyeron todos los eventos adversos que ocurrieron en ≥10%. En los estudios de un solo grupo realizados, generalmente no es posible distinguir eventos adversos que son causados por la droga y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 7: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% total) (N=228)

Evento adverso	Todos los eventos	Evento de grado 3	Evento de grado 4
Condiciones asténicas	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Náuseas	145 (64)	13 (6)	0
Diarrea	116 (51)	16 (7)	2 (<1)
Disminución del apetito	99 (43)	6 (7)	0
Constipación	97 (43)	5 (2)	0
Trombocitopenia	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Neuropatía periférica	84 (37)	31 (14)	0
Pirexia	82 (36)	9 (04)	0
Vómitos	82(36)	16(7)	1 (<1)
Anemia	74 (32)	21 (9)	0
Dolor de cabeza	63 (28)	8 (4)	0
Insomnio	62 (27)	3 (1)	0
Artralgia	60 (26)	11 (5)	0
Dolor en las extremidades	59 (26)	16 (7)	0
Edema	58 (25)	3 (1)	0
Neutropenia	55 (24)	30 (13)	6 (3)
Parestesia y disestesias	53 (24)	6 (3)	0
Disnea	50(22)	7 (3)	1 (<1)
Mareos (excluyendo vértigo)	48 (21)	3 (1)	0
Rash	47 (21)	1 (<1)	0
Deshidratación	42 (18)	15 (7)	0
Infecciones respiratorias del tracto inferior	41 (18)	0	0
Tos	39 (17)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	33 (14)	5 (2)	0
Ansiedad	32 (14)	0	0
Mialgia	32 (14)	5 (2)	0
Dolor de espalda	31 (14)	9 (4)	0
Calambres musculares	31 (14)	1 (<1)	0
Dispepsia	30 (13)	0	0
Dolor de abdominal	29 (13)	5 (2)	0
Disgeusia	29 (13)	1 (<1)	0
Hipotensión	27 (12)	8 (4)	0
Rigidez	27 (12)	1 (<1)	0
Herpes Zóster	26 (11)	2 (<1)	0
Prurito	26 (11)	0	0
Visión borrosa	25 (11)	1 (<1)	0
Neumonía	23 (10)	12 (5)	0

Estudio de extensión abierto fase 2 en mieloma múltiple recidivante

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

Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad

Los eventos adversos más comunes se muestran en la tabla 8. Se incluyeron todos los eventos adversos que ocurrieron en ≥10%. En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente. Por favor, ver análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 8: Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10% total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto (N=1163)

Eventos adversos	Todos los pacientes (N=1163)		Mieloma múltiple (N=1008)		Linfoma de células del manto (N=155)	
	Todos los eventos	≥Grado 3	Todos los eventos	≥Grado 3	Todos los eventos	≥ Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404(40)	22 (2)	77(50)	4 (3)
Neuropatía periférica	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114(11)	85 (55)	20 (13)
Trombocitopenia	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
Disminución del apetito	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
Pirexia	401 (34)	5 (<1)	201 (20)	34 (3)	39 (21)	2 (1)
Vómitos	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
Anemia	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
Edema	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
Parestesia y disestesias	254 (22)	16 (1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
Dolor de cabeza	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
Disnea	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
Tos	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
Insomnio	232 (20)	1 (1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25(2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Mareo (excluyendo vértigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13(1)	36 (23)	5 (3)
Dolor de las extremidades	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7 (5)	0
Dolor abdominal	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Dolor de ojo	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Dolor de espalda	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hipotensión	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes Zóster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasofaringitis	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Infección del tracto respiratorio superior	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1 (<1)	24 (15)	1 (<1)
Mialgia	136 (12)	9 (1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Neumonía	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Calambres musculares	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Deshidratación	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Ansiedad	118 (10)	6 (<1)	1 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

Descripción de los eventos adversos seleccionados a partir de los estudios fase 2 y fase 3 de mieloma múltiple y de linfoma de células del manto Fase 2.

Eventos gastrointestinales

Un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. En cinco por ciento (5%) de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Trombocitopenia

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con bortezomib se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 36% de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 24%, ≥ Grado 4 en 5% y sería en el 3% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de bortezomib en el 2% de los pacientes [ver **Advertencias y Precauciones**]. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia ≥Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (32%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (11%). [ver **Advertencias y Precauciones**].

Neuropatía periférica

En general la neuropatía periférica NEC ocurrió en el 39% de los pacientes. La neuropatía periférica fue grado 3 para el 11% de los pacientes y grado 4 para el 1% de los pacientes. El ocho por ciento (8%) de los pacientes discontinuó bortezomib debido a neuropatía periférica. La incidencia de la neuropatía periférica fue más alta entre los pacientes con linfoma de células del manto (56%) en comparación con los pacientes con mieloma múltiple (37%). En el estudio de mieloma múltiple recidivante, entre los 87 pacientes que experimentaron neuropatía periférica Grado2, el 51% había tenido una mejoría o se resolvió con un promedio de 3,5 meses desde la primera aparición. Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 y fase 3 fue Grado 2 y llevó a la discontinuación o fue ≥ Grado 3, el 73% (24 de 33) informaron mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de bortezomib, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado o más desde la última dosis de bortezomib de 33 días [ver **Advertencias y Precauciones**].

Hipotensión

La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión ortostática e hipotensión NOS) fue del 13% en los pacientes tratados con bortezomib. La hipotensión fue Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes y Grado 3 en el 3% y ≥ Grado 4 en <1%. El tres por ciento (3%) informó la hipotensión como un SAE y el 1% discontinuó debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (12%) y en los que tenían linfoma de células del manto (15%). Además, el 2% de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las medicaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben bortezomib. [ver **Advertencias y Precauciones**].

Neutropenia

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el periodo de dosificación de bortezomib (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 17% de los pacientes y fue de Grado 3 en el 9% de los pacientes y ≥Grado 4 en el 3%. Se informó la neutropenia como un evento serio en <1% de los pacientes y <1% de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (6%). La incidencia de neutropenia ≥Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (14%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (4%) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Condiciones esténicas (fatiga, malestar, debilidad)

Se informaron condiciones asténicas en el 64% de los pacientes. La astenia fue Grado3 para el 16% y ≥ Grado 4 en <1% de los pacientes. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 62% de los pacientes con mieloma múltiple y en el 72% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Pirexia

La pirexia (>38°C) se informó como un evento adverso para el 34% de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 3% y ≥ Grado 4 en <1%. Se informó la pirexia como un evento adverso serio en el 6% de los pacientes y llevó a la discontinuación de bortezomib en <1% de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (37%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (19%). La incidencia de pirexia ≥Grado 3 fue del 3% en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con el 1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Infección del Virus del Herpes

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con BROMADENE®. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zóster fue más frecuente en los sujetos tratados con bortezomib (13%) que en los grupos de control (4-5%). Se observó herpes simplex en 2-8% de los sujetos tratados con bortezomib y en 1-5% en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zóster en el grupo tratado con bortezomib, melfalan y prednisona fue menos frecuente en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%). En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de meningoencefalitis por herpes y herpes oftálmico.

Resumen integrado de seguridad (mieloma múltiple y linfoma de células del manto)

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m²/dosis de bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. En estos estudios, el perfil de seguridad de bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

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

Eventos adversos serios adicionales a partir de estudios clínicos y con posterioridad a la comercialización

En los ensayos clínicos se han informado los siguientes SAEs clínicamente importantes que no se describen anteriormente en pacientes tratados con bortezomib administrado como monoterapia o bien en combinación con otros quimioterapéuticos. Estos estudios se realizaron en pacientes con malignidades hematológicas y en tumores sólidos.

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo: Coagulación intravascular diseminada, linfopenia, leucopenia.
Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia, paro sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárd