

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 2,5 mg de bortezomib (como éster borónico de manitol).

Cada frasco para injetáveis com 1 ml de solução injetável contém 2,5 mg de bortezomib (como éster borónico de manitol).

Cada frasco para injetáveis com 1,4 ml de solução injetável contém 3,5 mg de bortezomib (como éster borónico de manitol).

Para injeção subcutânea não é necessária diluição.

1 ml de solução para injeção subcutânea contém 2,5 mg de bortezomib.

Para injeção intravenosa, é necessária diluição.

Após diluição, 1 ml de solução para injeção intravenosa contém 1 mg de bortezomib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução límpida, incolor a amarelo claro, com um pH de 4,0 a 5,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bortezomib EVER Pharma em monoterapia ou em combinação com doxorubicina lipossómica peguilada ou dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com

mieloma múltiplo em progressão que tenham recebido pelo menos 1 terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos ou que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Bortezomib EVER Pharma em associação com melfalano e prednisona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Bortezomib EVER Pharma em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida, é indicado para o tratamento de indução em doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Bortezomib EVER Pharma em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto não tratados previamente, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Bortezomib EVER Pharma deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterapêuticos, embora Bortezomib EVER Pharma possa ser administrado por um profissional de saúde experiente no uso de agentes quimioterapêuticos. Bortezomib EVER Pharma deve ser preparado por um profissional de saúde (ver secção 6.6).

Posologia para o tratamento do mieloma múltiplo em progressão (doentes que receberam pelo menos 1 terapêutica prévia)

Monoterapia

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, num ciclo de tratamento de 21 dias. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. É recomendado que os doentes recebam dois ciclos de Bortezomib EVER Pharma após a confirmação de uma resposta completa. É também recomendado que os doentes que respondam ao tratamento e que não tenham alcançado uma remissão completa recebam um total de 8 ciclos de tratamento de Bortezomib EVER Pharma. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

Ajustes posológicos durante o tratamento e o reinício do tratamento para monoterapia
O tratamento com Bortezomib EVER Pharma deve ser interrompido perante o início de qualquer toxicidade não-hematológica de Grau 3 ou qualquer toxicidade hematológica de

Grau 4, excluindo neuropatia como mencionado de seguida (ver também secção 4.4). Uma vez resolvidos os sintomas de toxicidade, o tratamento com Bortezomib EVER Pharma pode ser reiniciado com uma redução de dose de 25% (redução de 1,3 mg/m² para 1,0 mg/m²; redução de 1,0 mg/m² para 0,7 mg/m²). Se a toxicidade não desaparecer ou se recorrer com a dose mais reduzida, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com Bortezomib EVER Pharma a menos que o benefício do tratamento supere claramente o risco.

Dor neuropática e/ou neuropatia periférica

Os doentes que apresentem dor neuropática e /ou neuropatia periférica relacionada com bortezomib deverão ser tratados como descrito no Quadro 1 (ver secção 4.4). Doentes com neuropatia preexistente grave devem ser tratados com Bortezomib EVER Pharma apenas após uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco.

Tabela 1: Modificações da posologia recomendada* para neuropatia relacionada com bortezomib

Gravidade da neuropatia	Modificação da posologia
Grau 1 (assintomático; perda de reflexos dos tendões profundos ou parestesia) sem dor ou perda de função	Nenhuma
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados; limitações nas atividades instrumentais da vida diária (ADL)**)	Reduzir Bortezomib EVER Pharma para 1,0 mg/m ² ou Alterar o regime posológico de Bortezomib EVER Pharma para 1,3 mg/m ² , uma vez por semana
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves; limitações nos autocuidados ADL***)	Interromper o tratamento com Bortezomib EVER Pharma até desaparecer os sintomas de toxicidade. Quando a toxicidade desaparecer, reiniciar o tratamento com Bortezomib EVER Pharma, reduzir a dose para 0,7 mg/m ² uma vez por semana.
Grau 4 (consequências que colocam a vida em risco; indicada uma intervenção urgente) e/ou neuropatia autonómica severa	Descontinuar Bortezomib EVER Pharma

* Baseado nas modificações de posologia em estudos de Fase II e III de mieloma múltiplo e experiência pós-comercialização. Graus baseados nos Critérios de Toxicidade Comum CTCAE, v 4.0.

** Atividades instrumentais da vida diária: refere-se à preparação de refeições, compras de mantimentos ou roupas, utilização do telefone, gestão do dinheiro, entre outros;

*** Cuidar de si próprio nas ADL: tomar banho, vestir-se ou despir-se, alimentar-se, utilizar a casa de banho, tomar medicamentos e não acamados.

Terapêutica de associação com doxorrubicina lipossômica peguilada

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, num ciclo de tratamento de 21 dias. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

A doxorrubicina lipossômica peguilada é administrada a 30 mg/m², ao dia 4 do ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma, por perfusão intravenosa de 1 hora, administrada após a injeção de Bortezomib EVER Pharma. Enquanto os doentes não progredirem e tolerarem a terapêutica, podem ser administrados até oito ciclos desta terapêutica de associação. Os doentes que alcançarem uma resposta completa podem continuar o tratamento por pelo menos mais 2 ciclos após a primeira evidência de resposta completa, mesmo que isso requeira um tratamento de mais de 8 ciclos. Os doentes cujos níveis de paraproteína continuem a diminuir após 8 ciclos, podem também continuar o tratamento enquanto tolerarem e continuarem a responder.

Para informações adicionais relacionadas com a doxorrubicina lipossômica peguilada, consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

Terapêutica de associação com dexametasona

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, num ciclo de tratamento de 21 dias. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

No ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma, a dexametasona é administrada oralmente, na dose de 20 mg, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12.

Os doentes que alcançarem resposta ou estabilização da doença após 4 ciclos desta terapêutica de associação podem continuar a receber a mesma associação, num máximo de 4 ciclos adicionais.

Para informações adicionais relacionadas com a dexametasona, consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

Ajustes posológicos para a terapêutica de associação, em doentes com mieloma múltiplo progressivo

Para ajustes posológicos de Bortezomib EVER Pharma na terapêutica de associação, consulte as orientações relativas a modificação de dose descritas acima, na monoterapia.

Posologia para doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente e que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas

Terapêutica de associação com melfalano e prednisona

Bortezomib EVER Pharma é administrado via injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - em associação com melfalano oral e prednisona oral como apresentado no Quadro 2. Considera-se um ciclo de tratamento, um período de seis semanas. Nos Ciclos 1-4, Bortezomib EVER Pharma é administrado duas vezes por semana nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32. Nos Ciclos 5-9, Bortezomib EVER Pharma é administrado uma vez por semana nos dias 1, 8, 22, 25 e 29. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

Melfalano e prednisona devem ser ambos administrados oralmente nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

São administrados nove ciclos desta combinação terapêutica.

Quadro 2: Regime posológico recomendado de Bortezomib EVER Pharma em associação com melfalano e prednisona

Bortezomib EVER Pharma duas vezes por semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	dia 1	--	--	dia 4	dia 8	dia 11	período de descanso	dia 22	dia 25	dia 29	dia 32	período de descanso
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso
Bortezomib EVER Pharma uma vez por semana (Ciclos 5-9)												
Semana	1				2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	dia 1	--	--	--	dia 8	período de descanso	dia 22	dia 29		período de descanso		
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	--	período de descanso	--	--		período de descanso		

B = bortezomib M = melfalano, P = prednisona

Ajustes posológicos durante o tratamento e reinício de tratamento para terapêutica em associação com melfalano e prednisona

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

- Contagens de plaquetas devem apresentar valores $\geq 70 \times 10^9 /l$ e o número absoluto de neutrófilos deve ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- As toxicidades não hematológicas devem ser resolvidas para o Grau 1 ou valores iniciais

Quadro 3: Modificações posológicas durante ciclos subsequentes de terapêutica de Bortezomib EVER Pharma em associação com melfalano e prednisona

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
Toxicidade hematológica durante o ciclo – Se forem observadas neutropenia ou trombocitopenia prolongadas de Grau 4 ou trombocitopenia com hemorragia no ciclo anterior	Considerar redução da dose em 25% de melfalano no ciclo seguinte.
– Se a contagem das plaquetas for $\leq 30 \times 10^9/l$ ou ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ no dia de administração de Bortezomib EVER Pharma (exceto no dia 1)	O tratamento com Bortezomib EVER Pharma deve ser interrompido
– Se várias doses de Bortezomib EVER Pharma num ciclo são interrompidas (≥ 3 doses durante a administração duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal)	A dose de Bortezomib EVER Pharma deve ser reduzida num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Toxicidade não hematológica \geq Grau 3	Interromper o tratamento com Bortezomib EVER Pharma até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 1 ou para valores basais. Posteriormente, Bortezomib EVER Pharma pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para dor neuropática relacionada com Bortezomib EVER Pharma e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib EVER Pharma como descrito no Quadro 1.

Para informações adicionais sobre melfalano e prednisona, consultar os respectivos Resumos das Características do Medicamento.

Posologia para doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (terapêutica de indução)

Terapêutica de associação com dexametasona

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, num ciclo de tratamento de 21 dias. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

No ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma, a dexametasona é administrada oralmente, na dose de 40 mg, nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11. São administrados quatro ciclos de tratamento com esta terapêutica de associação.

Terapêutica de associação com dexametasona e talidomida

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, num ciclo de tratamento de 28 dias. Este período de quatro semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

A dexametasona é administrada por via oral numa dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

A talidomida é administrada por via oral numa dose diária de 50 mg nos dias 1-14 e, se tolerada, a dose é aumentada para 100 mg nos dias 15-28, podendo, a partir do ciclo 2, ser ainda aumentada para 200 mg por dia (ver Quadro 4).

São administrados quatro ciclos de tratamento com esta terapêutica de associação. É recomendado que os doentes com pelo menos resposta parcial recebam dois ciclos adicionais.

Quadro 4: Regime posológico para a terapêutica de associação de Bortezomib EVER Pharma em doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas

B+Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	B ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	dia 1, 4	dia 8, 11	período de descanso	
Dx 40 mg	dia 1, 2, 3, 4	dia 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	B ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	dia 1, 4	dia 8, 11	período de descanso	período de descanso
	T 50 mg	diário	diário	-	-

	T 100 mg ^a	-	-	diário	diário
	Dx 40 mg	dia 1, 2, 3, 4	dia 8, 9, 10, 11	-	-
Ciclos 2 a 4 ^b					
	B (1,3 mg/m ²)	dia 1, 4	dia 8, 11	período de descanso	período de descanso
	T 200 mg ^a	diário	diário	diário	diário
	Dx 40 mg	dia 1, 2, 3, 4	dia 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametasona; T = talidomida

^a A dose de talidomida é aumentada para 100 mg a partir da semana 3 do Ciclo 1 apenas se a dose de 50 mg for tolerada e para 200 mg a partir do ciclo 2 se a dose de 100 mg for tolerada.

^b Podem ser dados até 6 ciclos a doentes que atinjam pelo menos uma resposta parcial após 4 ciclos

Ajustes posológicos para doentes elegíveis para transplante

Para ajustes posológicos de Bortezomib EVER Pharma, devem ser seguidas as recomendações sobre modificação de dose descritas para a monoterapia.

Adicionalmente, quando Bortezomib EVER Pharma é administrado em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, deve ser considerada a realização de reduções de dose apropriadas em caso de toxicidade, de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento.

Posologia para doentes com linfoma de células do manto (LCM) não tratados previamente

Terapêutica de associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (BR-CAP)

Bortezomib EVER Pharma é administrado por injeção subcutânea ou intravenosa - após diluição - na dose recomendada de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas nos dias 1, 4, 8 e 11, seguidas de um período de descanso de 10 dias nos dias 12-21. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. São recomendados seis ciclos de Bortezomib EVER Pharma, embora para os doentes com uma resposta documentada pela primeira vez no ciclo 6, devam ser administrados dois ciclos adicionais de Bortezomib EVER Pharma. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

Os seguintes medicamentos são administrados por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas com Bortezomib EVER Pharma: rituximab numa dose de 375 mg/m², ciclofosfamida numa dose de 750 mg/m² e doxorrubicina numa dose de 50 mg/m².

A prednisona é administrada por via oral numa dose de 100 mg/m² nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 de cada ciclo de tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

Ajustes de dose durante o tratamento de doentes com linfoma de células do manto não tratados previamente

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

- Contagem de plaquetas deve ser ≥ 100.000 células/ μ l e a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) deve ser ≥ 1.500 células/ μ l
- Contagem de plaquetas deve ser ≥ 75.000 células/ μ l em doentes com infiltração da medula óssea ou sequestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Toxicidades não hematológicas devem ter resolvido para Grau 1 ou para valores basais.

O tratamento com Bortezomib EVER Pharma deve ser interrompido perante o início de qualquer toxicidade não hematológica \geq Grau 3 relacionada com bortezomib (excluindo neuropatia) ou toxicidade hematológica \geq Grau 3 (ver também secção 4.4). Para ajustes de dose, consulte abaixo o Quadro 5.

Podem ser administrados fatores estimuladores de colónias de granulócitos para toxicidade hematológica, de acordo com a prática clínica local. O uso profilático de fatores estimulador de colónias de granulócitos deve ser considerado em caso de atrasos repetidos na administração de cada ciclo. Quando clinicamente apropriado, deve ser considerada a transfusão de plaquetas para o tratamento da trombocitopenia.

Quadro 5: Ajustes de dose durante o tratamento de doentes com linfoma de células do manto não tratados previamente

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
Toxicidade hematológica – Neutropenia \geq Grau 3 com febre, neutropenia de Grau 4 com duração superior a 7 dias, contagem de plaquetas < 10.000 células/ μ l	Interromper o tratamento com Bortezomib EVER Pharma durante até 2 semanas, até que o doente apresente uma CAN ≥ 750 células/ μ l e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l. – Se, após Bortezomib EVER Pharma ter sido interrompido, a toxicidade não ficar resolvida, conforme definido acima, então Bortezomib EVER Pharma deve ser descontinuado. – Se a toxicidade ficar resolvida, i.e. o doente apresentar uma CAN ≥ 750 células/ μ l e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l, Bortezomib EVER Pharma pode ser

	reiniciado com uma redução num nível de dose (de 1,3 mg/m ² para 1 mg/m ² ou de 1 mg/m ² para 0,7 mg/m ²).
– Se a contagem das plaquetas for < 25.000 células/μl ou ANC < 750 células/μl no dia de administração de Bortezomib EVER Pharma (exceto no dia 1)	O tratamento com Bortezomib EVER Pharma deve ser interrompido
Toxicidade não hematológica ≥ Grau 3 que se considere relacionada com Bortezomib EVER Pharma	Interromper o tratamento com Bortezomib EVER Pharma até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 2 ou inferior. Posteriormente, Bortezomib EVER Pharma pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de 1,3 mg/m ² para 1 mg/m ² ou de 1 mg/m ² para 0,7 mg/m ²). Para dor neuropática relacionada com bortezomib e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib EVER Pharma como descrito no Quadro 1.

Adicionalmente, quando Bortezomib EVER Pharma é administrado em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, deve ser considerada a realização de reduções de dose apropriadas desses medicamentos em caso de toxicidade, de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento.

Populações especiais

Idosos

Não há evidência que sugira a necessidade de ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade com mieloma múltiplo ou linfoma de células do manto.

Não existem estudos sobre a utilização de bortezomib em doentes idosos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Deste modo, não podem ser efetuadas recomendações posológicas para esta população.

Num estudo realizado em doentes não tratados previamente com linfoma de células do manto, 42,9% e 10,4% dos doentes expostos a bortezomib estavam na faixa de 65-74 anos e ≥ 75 anos de idade, respetivamente. Em doentes com idade ≥ 75 anos, ambos os regimes, BR-CAP, bem como R-CHOP, foram menos tolerados (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático ligeiro não requerem ajustes posológicos e devem ser tratados com a posologia recomendada. Doentes com compromisso hepático moderado ou grave devem iniciar o tratamento com uma dose reduzida de bortezomib de $0,7 \text{ mg/m}^2$ por injeção durante o primeiro ciclo de tratamento e deverá ser considerado um escalonamento subsequente de dose para $1,0 \text{ mg/m}^2$ ou uma redução adicional da dose para $0,5 \text{ mg/m}^2$, com base na tolerabilidade do doente (ver Quadro 6 e secções 4.4 e 5.2).

Quadro 6: Modificação da posologia inicial recomendada de Bortezomib EVER Pharma em doentes com compromisso hepático

Grau de compromisso hepático*	Nível de bilirrubina	Níveis de TGO (AST)	Modificação da dose inicial
Ligeiro	$\leq 1,0 \times \text{LSIN}$	$> \text{LSIN}$	nenhuma
	$> 1,0 \times -1,5 \times \text{LSIN}$	qualquer	nenhuma
Moderado	$> 1,5 \times -3 \times \text{LSIN}$	qualquer	Reduzir Bortezomib EVER Pharma para $0,7 \text{ mg/m}^2$ no primeiro ciclo de tratamento. Considerar escalonamento da dose para $1,0 \text{ mg/m}^2$ ou redução adicional da dose para $0,5 \text{ mg/m}^2$ nos ciclos subsequentes, com base na tolerabilidade do doente
Grave	$> 3 \times \text{LSIN}$	qualquer	

Abreviaturas: TGO = transaminase glutâmica oxaloacética sérica;

AST = aspartato aminotransferase; LSIN = limite superior do intervalo normal.

* Baseado na classificação do NCI Organ Dysfunction Working Group, que categoriza o compromisso hepático (ligeiro, moderado, grave).

Compromisso renal

A farmacocinética do bortezomib não é influenciada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (Depuração da Creatinina [ClCr] $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); por isso, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. É desconhecido se a farmacocinética do bortezomib é influenciada em doentes com compromisso renal grave que não estão em diálise ($\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Uma vez que a diálise pode reduzir as concentrações do bortezomib, Bortezomib EVER Pharma deve ser administrado após o procedimento de diálise (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Bortezomib EVER Pharma em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Bortezomib EVER Pharma está disponível para administração subcutânea ou intravenosa - após diluição. Bortezomib EVER Pharma não deve ser administrado por outras vias. A administração intratecal resultou em morte.

Injeção intravenosa

Bortezomib EVER Pharma primeiro é diluído para 1 mg/ml (ver secção 6.6) e após diluição é administrada em bólus intravenoso, durante 3-5 segundos, através de um cateter periférico ou central intravenoso seguido por uma lavagem com uma cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib EVER Pharma.

Injeção subcutânea

Bortezomib EVER Pharma é administrada subcutaneamente através das coxas (direita ou esquerda) ou abdómen (direito ou esquerdo). A solução deve ser injetada subcutaneamente, sob um ângulo de 45-90°. Os locais de injeção para injeções sucessivas devem ser rotativos.

Se ocorrerem reações nos locais de injeção após a injeção subcutânea de Bortezomib EVER Pharma, recomenda-se administrar uma solução de bortezomib menos concentrada (1 mg/ml em vez de 2,5 mg/ml) ou mudar para a injeção intravenosa.

Quando Bortezomib EVER Pharma é administrado em associação com outros medicamentos, consultar os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos para instruções de administração.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, ao boro ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença pulmonar aguda difusa infiltrativa e doença pericárdica.

Quando Bortezomib EVER Pharma é administrado em associação com outros medicamentos, consultar os respetivos Resumos das Características dos Medicamentos para obter informação adicional sobre as contraindicações.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando Bortezomib EVER Pharma é administrado em associação com outros medicamentos, deve consultar-se os respetivos Resumos das Características do Medicamento antes do início do tratamento com Bortezomib EVER Pharma. Quando a

talidomida é utilizada, é necessária especial atenção ao teste de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver seção 4.6).

Administração intratecal

Verificaram-se casos fatais de administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib EVER Pharma é para uso por via intravenosa ou subcutânea. Bortezomib EVER Pharma não deve ser administrado intratecalmente.

Toxicidade gastrointestinal

A toxicidade gastrointestinal, incluindo náusea, diarreia, vômitos e obstipação, é muito frequente com o tratamento com bortezomib. Foram notificados raramente casos de íleos (ver seção 4.8), pelo que os doentes que apresentem obstipação devem ser cuidadosamente monitorizados.

Toxicidade hematológica

O tratamento com bortezomib é muito frequentemente associado a toxicidade hematológica (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Nos estudos realizados em doentes com mieloma múltiplo em recaída tratados com bortezomib e em doentes com LCM não tratados previamente, e tratados com bortezomib em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, e prednisona (BR-PAC), uma das toxicidades hematológicas mais comuns foi a trombocitopenia transitória. As plaquetas apresentaram o valor mais baixo ao dia 11 de cada ciclo de tratamento com bortezomib e recuperaram tipicamente para o valor inicial até ao ciclo seguinte. Não houve evidência de trombocitopenia cumulativa. Nos estudos de mieloma múltiplo de agente único, o valor mais baixo da mediana da contagem de plaquetas foi de aproximadamente 40% do valor basal e nos estudos de LCM foi de 50%. Em doentes com mieloma avançado a gravidade da trombocitopenia foi relacionada com a contagem de plaquetas anterior ao tratamento: para valores basais de plaquetas $< 75.000/\mu\text{l}$, 90% dos 21 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante o estudo, incluindo 14% com contagem $< 10.000/\mu\text{l}$; em contraste, para valores basais de plaquetas $> 75.000/\mu\text{l}$, apenas 14% dos 309 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante o estudo.

Em doentes com LCM (estudo LYM-3002), houve uma incidência mais elevada (56,7% versus 5,8%) de trombocitopenia Grau ≥ 3 no grupo de tratamento com bortezomib (BR-CAP), em comparação com o grupo de tratamento sem bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [R-CHOP]). Os dois grupos de tratamento foram semelhantes em relação à incidência global dos eventos hemorrágicos de todos os graus (6,3% no grupo de BR-CAP e 5,0% no grupo R-CHOP), bem como eventos de Grau 3 e eventos hemorrágicos superiores (BR-CAP: quatro doentes [1,7%]; R-CHOP: 3 doentes [1,2%]). No grupo BR-CAP, 22,5% dos doentes receberam transfusões de plaquetas, em comparação com 2,9% dos doentes no grupo R-CHOP.

No tratamento com bortezomib, têm sido reportadas hemorragias gastrointestinais e intracerebrais. Portanto, contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes da administração de cada dose de Bortezomib EVER Pharma. A terapêutica com

Bortezomib EVER Pharma deve ser descontinuada quando a contagem de plaquetas for < 25.000/ μ l ou em caso de em combinação com o melfalano e prednisona quando a contagem de plaquetas for \leq 30.000/ μ l (ver secção 4.2).

Os benefícios potenciais do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos, particularmente em casos de trombocitopenia moderada a grave e fatores de risco para hemorragia.

O hemograma completo com contagem diferencial e incluindo contagem de plaquetas, deverá ser monitorizado frequentemente durante o tratamento com Bortezomib EVER Pharma. Deve considerar-se transfusão de plaquetas quando clinicamente apropriado (ver secção 4.2).

Em doentes com LCM, foi observada neutropenia transitória que foi reversível entre ciclos, sem evidência de neutropenia cumulativa. Os neutrófilos apresentaram o valor mais baixo ao Dia 11 de cada ciclo de tratamento com bortezomib e tipicamente recuperaram para o valor inicial até ao ciclo seguinte. No estudo LYM-3002, foram administrados fatores estimuladores de colónias a 78% dos doentes no braço de BR-CAP e a 61% dos doentes no braço de R-CHOP. Como os doentes com neutropenia apresentam maior risco de infeções, devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção e tratados prontamente. Os fatores estimuladores de colónias de granulócitos podem ser administrados para toxicidade hematológica, de acordo com a prática padrão local.

O uso profilático de fatores estimuladores de colónias de granulócitos deve ser considerado em caso de atrasos repetidos na administração de cada ciclo (ver secção 4.2).

Reativação do vírus Herpes Zóster

É recomendada profilaxia antiviral em doentes tratados com Bortezomib EVER Pharma.

No estudo de fase III, em doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente, a incidência global para a reativação do herpes zóster foi mais comum em doentes tratados com bortezomib+melfalano+prednisona em comparação com os doentes tratados com melfalano+prednisona (14% vs. 4%, respetivamente).

Em doentes com LCM (estudo LYM-3002), a incidência de infeção por herpes zóster foi de 6,7% no braço de BR-CAP, e de 1,2% no braço de R-CHOP (ver secção 4.8).

Reativação e infeção por Vírus da Hepatite B (VHB)

Quando rituximab é utilizado em combinação com Bortezomib EVER Pharma, deve ser sempre realizado rastreio do VHB em doentes com risco de infeção pelo VHB prévio ao início do tratamento. Os portadores de hepatite B e os doentes com histórico de hepatite B devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de infeção ativa pelo VHB, durante e após o tratamento com rituximab em combinação com

Bortezomib EVER Pharma. Deve considerar-se profilaxia antiviral. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de rituximab para mais informações.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Em doentes tratados com bortezomib foram reportados casos muito raros e de causalidade desconhecida de infeção pelo vírus John Cunningham (JC), resultando em LMP e morte. Os doentes diagnosticados com LMP apresentavam terapêutica imunossupressora prévia ou concomitante. A maioria dos casos de LMP foram diagnosticados nos 12 meses após a primeira dose de bortezomib. Como parte do diagnóstico diferencial de problemas do sistema nervoso central, os doentes devem ser monitorizados em intervalos regulares para quaisquer novos sinais ou sintomas neurológicos, ou agravamento dos mesmos, que possam ser sugestivos de LMP. Se existe a suspeita de um diagnóstico de LMP, o doente deve ser reencaminhado para um especialista em LMP e devem ser iniciadas as medidas adequadas de diagnóstico para a LMP. Em caso de diagnóstico de LMP, Bortezomib EVER Pharma deve ser descontinuado.

Neuropatia periférica

O tratamento com bortezomib é muito frequentemente associado a neuropatia periférica, que é predominantemente sensitiva. No entanto, foram notificados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia periférica sensitiva. A incidência de neuropatia periférica aumenta no início do tratamento e a sua incidência máxima foi observada durante o quinto ciclo.

Recomenda-se que os doentes sejam cuidadosamente monitorizados em relação aos sintomas de neuropatia, tais como a sensação de queimadura, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou falta de forças.

No estudo de fase III comparando bortezomib administrado intravenosamente versus subcutaneamente, a incidência de neuropatia periférica de Grau ≥ 2 foi de 24% para o grupo da administração subcutânea e 41% para o grupo da administração intravenosa ($p = 0,0124$). Ocorreu neuropatia periférica de Grau ≥ 3 em 6% dos doentes do grupo tratado subcutaneamente, comparado com 16% do grupo tratado intravenosamente ($p = 0,0264$). A incidência de todos os graus de neuropatia periférica com bortezomib administrado intravenosamente foi mais baixa nos estudos históricos do que no estudo MMY-3021.

Doentes que sofreram novo episódio ou agravamento da neuropatia periférica devem ser submetidos a uma avaliação neurológica e podem necessitar de alterações na dose, ou no esquema posológico ou de alteração para a via de administração subcutânea (ver secção 4.2). A neuropatia tem sido tratada com cuidados de suporte e outras terapêuticas.

Deve ser considerada monitorização precoce e regular dos sintomas de neuropatia resultante do tratamento com avaliação neurológica em doentes a receber Bortezomib EVER Pharma em associação com medicamentos conhecidamente associados a

neuropatia (ex. talidomida), devendo considerar-se redução de dose ou descontinuação do tratamento.

Para além da neuropatia periférica, a neuropatia autonómica poderá também contribuir para algumas destas reações adversas, tais como hipotensão postural e obstipação grave com íleos. A informação relativa à neuropatia autónoma e a sua contribuição para estes efeitos indesejáveis é limitada.

Convulsões

As convulsões foram descritas pouco frequentemente em doentes sem história prévia de convulsões ou epilepsia. Deve-se ter cuidado especial ao tratar doentes com quaisquer fatores de risco para convulsões.

Hipotensão

O tratamento com bortezomib está frequentemente associado a hipotensão ortostática/postural. A maioria das reações adversas é de natureza ligeira a moderada e são observadas ao longo do tratamento. Os doentes que desenvolveram hipotensão ortostática com bortezomib (administrado por injeção intravenosa) não apresentavam evidência de hipotensão ortostática antes do tratamento com bortezomib. A maioria dos doentes necessitou de tratamento para a sua hipotensão ortostática. Uma minoria dos doentes com hipotensão ortostática experimentou síncope. A hipotensão ortostática/postural não foi relacionada de forma aguda com a perfusão em bólus de bortezomib. O mecanismo deste acontecimento é desconhecido embora um dos componentes possa estar associado à neuropatia autónoma.

A neuropatia autonómica pode estar relacionada com o bortezomib ou o bortezomib pode agravar uma condição subjacente como a neuropatia diabética ou neuropatia amiloidótica. É aconselhada precaução em doentes com história de síncope a tomarem medicação que possa estar associada a hipotensão; ou em doentes desidratados devido a diarreias ou vômitos recorrentes. O tratamento da hipotensão ortostática/postural pode incluir ajuste de medicamentos anti-hipertensores, reidratação ou administração de mineralocorticoides e/ou simpaticomiméticos. Os doentes devem ser instruídos a obterem aconselhamento médico no caso de apresentarem tonturas, atordoamento ou sensação de desmaio.

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)

Têm sido reportados casos de SEPR em doentes que estão a receber bortezomib. SEPR é um estado neurológico raro, frequentemente reversível e de evolução rápida que pode surgir acompanhado de crises epiléticas, hipertensão, cefaleias, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios neurológicos e visuais. Exames imagiológicos cerebrais, preferencialmente a Ressonância Magnética (RMN) são utilizados para confirmar o diagnóstico. Bortezomib EVER Pharma deve ser descontinuado nos doentes que desenvolvem SEPR.

Insuficiência cardíaca

Foram descritas situações de desenvolvimento agudo ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva, e/ou novos sintomas relacionados com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o tratamento com bortezomib. A retenção de líquidos pode ser um fator predisponente para os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Doentes com fatores de risco ou doença cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizados.

Exames complementares de diagnóstico - Eletrocardiograma

Em ensaios clínicos, ocorreram casos isolados de prolongamento do intervalo QT cuja causalidade não foi estabelecida.

Doenças pulmonares

Foram notificados raros casos de doença pulmonar aguda difusa infiltrativa de etiologia desconhecida tais como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) em doentes a receber tratamento com bortezomib (ver secção 4.8). Alguns destes acontecimentos foram fatais. Antes de iniciar o tratamento, é recomendado o estudo radiológico do tórax, para servir de base à monitorização de potenciais alterações pulmonares após o tratamento.

No caso de novos sintomas pulmonares ou agravamento dos mesmos (por exemplo, tosse, dispneia), deve-se realizar prontamente uma avaliação do diagnóstico e os doentes devem ser tratados adequadamente. Deverá ser avaliada a relação benefício/risco antes da continuação do tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

Num ensaio clínico, dois doentes (no total de 2) a receberem tratamento com dose elevada de citarabina (2 g/m² por dia) por perfusão contínua durante 24 horas associada a daunorubicina e bortezomib, para leucemia mieloide aguda em recaída morreram prematuramente devido a SDRA e o estudo foi terminado. Assim não é recomendado este regime específico com administração concomitante de uma dose elevada de citarabina (2 g/m² por dia) por perfusão contínua, durante 24 horas.

Compromisso renal

As complicações renais são frequentes em doentes com mieloma múltiplo. Doentes com compromisso renal devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

Bortezomib é metabolizado pelas enzimas hepáticas. A exposição a bortezomib está aumentada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave; estes doentes devem ser tratados com uma dose reduzida de Bortezomib EVER Pharma e devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a toxicidades (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações hepáticas

Foram notificados casos raros de insuficiência hepática em doentes a receber Bortezomib EVER Pharma e medicação concomitante e com condições médicas subjacentes graves. Outras reações hepáticas relatadas incluem aumento das enzimas hepáticas,

hiperbilirrubinémia, e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis após descontinuação de bortezomib (ver secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

Devido ao facto do bortezomib ser um agente citotóxico e poder matar rapidamente os plasmócitos malignos e as células do LCM, podem ocorrer as complicações da síndrome de lise tumoral. Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam elevada carga tumoral antes do tratamento. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tomadas precauções apropriadas.

Medicamentos concomitantes

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando Bortezomib EVER Pharma for administrado em associação com inibidores potentes do CYP3A4. Recomenda-se precaução quando Bortezomib EVER Pharma é associado a substratos do CYP3A4 ou CYP2C19 (ver secção 4.5).

Em doentes tratados com hipoglicemiantes orais recomenda-se precaução devendo ser confirmada a normalidade da função hepática (ver secção 4.5).

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos, tais como reação de tipo doença do soro, poliartrite com erupção cutânea e glomerulonefrite proliferativa foram relatadas pouco frequentemente. Se ocorrerem reações graves, Bortezomib EVER Pharma deve ser descontinuado.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos in vitro indicam que o bortezomib é um inibidor fraco das isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). Com base na contribuição limitada (7%) do CYP2D6 para o metabolismo do bortezomib, não é esperado que o fenótipo de metabolizador lento CYP2D6 afete a eliminação total do bortezomib.

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib, (administrado por injeção intravenosa), mostrou um aumento médio da AUC de bortezomib em 35% (IC90% [1,032 a 1,772]), com base em dados de 12 doentes. Assim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando o bortezomib for administrado em associação a inibidores potentes do CYP3A4 (ex.: cetoconazol, ritonavir).

Num estudo de interação medicamentosa, que avaliou o efeito do omeprazol, um inibidor potente do CYP2C19, na farmacocinética do bortezomib (administrado por injeção intravenosa), não se demonstrou efeito significativo na farmacocinética de bortezomib, com base em dados de 17 doentes.

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito da rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib (administrado por injeção intravenosa), demonstrou uma redução média da AUC de bortezomib de 45%, com base em dados de 6 doentes. Como tal, o uso concomitante de bortezomib com inibidores potentes do CYP3A4 (p.e. rifampicina, a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital e o hipericão) não é recomendado, uma vez que a sua eficácia pode ser reduzida.

No mesmo estudo de interação medicamentosa foi avaliado o efeito da dexametasona, um indutor fraco do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib (administrado por injeção intravenosa), em que, com base em dados de 7 doentes, o efeito na farmacocinética de bortezomib não foi significativo.

Um estudo de interação medicamentosa, que avaliou o efeito de melfalano-prednisona na farmacocinética do bortezomib (administrado por injeção intravenosa), baseado em dados de 21 doentes demonstrou um aumento na média da AUC de bortezomib de 17%. Este resultado não é considerado clinicamente relevante.

Durante os ensaios clínicos, foram notificados pouco frequentemente e frequentemente casos de hipoglicemia e hiperglicemia em doentes diabéticos que estavam a tomar hipoglicemiantes orais. Doentes sob tratamento com antidiabéticos orais e tratados com Bortezomib EVER Pharma podem necessitar de monitorização cuidadosa dos seus níveis de glucose no sangue e de ajuste da dose dos antidiabéticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

Homens e mulheres em idade fértil têm de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante e por 3 meses após o tratamento.

Gravidez

No que respeita ao bortezomib, não existem dados clínicos de exposição durante a gravidez. O potencial teratogénico do bortezomib não está totalmente investigado.

Nos estudos não clínicos, o bortezomib não teve efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal dos ratos e coelhos, nas doses maternas toleradas mais elevadas. Não foram efetuados estudos em animais para avaliar os efeitos de bortezomib no parto e no desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Bortezomib EVER Pharma não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

Se Bortezomib EVER Pharma for administrado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, deverá ser informada sobre os potenciais perigos para o feto.

A talidomida é uma substância ativa conhecidamente teratogénica para os humanos que causa defeitos graves à nascença e potencialmente fatais. A talidomida está contraindicada na gravidez e em mulheres em idade fértil, a menos que estejam reunidas todas as condições do programa de prevenção da gravidez da talidomida. Os doentes a receber Bortezomib EVER Pharma em associação com talidomida devem aderir ao programa de prevenção de gravidez da talidomida. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de talidomida para obter informação adicional.

Amamentação

Desconhece-se se o bortezomib é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves nos lactentes, a amamentação deverá ser descontinuada, durante o tratamento com Bortezomib EVER Pharma.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com Bortezomib EVER Pharma (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Bortezomib EVER Pharma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Bortezomib EVER Pharma pode estar associado muito frequentemente a fadiga, frequentemente a tonturas, pouco frequentemente a síncope e frequentemente a hipotensão ortostática/postural ou a visão turva. Portanto, os doentes devem ter cautela quando conduzirem veículos ou manobrem máquinas e devem ser aconselhados a não conduzirem ou manobrem máquinas se experienciarem estes sintomas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas pouco frequentemente durante o tratamento com Bortezomib EVER Pharma incluem insuficiência cardíaca, síndrome de lise tumoral, hipertensão pulmonar, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, afeções pulmonares agudas difusas infiltrativas e, raramente, neuropatia autonómica. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com bortezomib são náuseas, diarreia, obstipação, vómitos, fadiga, pirexia, trombocitopenia, anemia,

neutropenia, neuropatia periférica (incluindo sensorial), cefaleia, parestesia, diminuição do apetite, dispneia, erupção cutânea, herpes zóster e mialgia.

Lista tabelar das reações adversas

Mieloma múltiplo

Os efeitos indesejáveis no Quadro 7 foram considerados, pelos investigadores, como tendo pelo menos uma relação causal possível ou provável com bortezomib. Estas reações adversas baseiam-se num conjunto de dados integrados de 5.476 doentes, em que 3.996 foram tratados com bortezomib na dose de 1,3 mg/m² e incluídos no Quadro 7. Globalmente, bortezomib foi administrado para o tratamento de 3.974 doentes com mieloma múltiplo.

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e agrupadas por frequência. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O Quadro 7 foi desenvolvido utilizando a Versão 14.1 da base de dados MedDRA. Foram também incluídas as reações adversas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos.

Quadro 7: Reações adversas em doentes com mieloma múltiplo tratados com bortezomib em ensaios clínicos, e todas as reações adversas pós-comercialização independentemente da indicação[#]

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Herpes zóster (incluindo infeção disseminada e oftálmica), pneumonia*, herpes simplex*, infeção fúngica*
	Pouco frequentes	Infeção*, infeções bacterianas*, infeções virais*, sepsia (incluindo choque séptico)*, broncopneumonia, infeção pelo vírus do herpes*, meningoencefalite herpética [#] , bacteriemia (incluindo estafilocócica), hordéolo, influenza, celulite, infeções associadas a dispositivos, infeção cutânea*, infeção nos ouvidos*, infeção estafilocócica, infeção dentária*
	Raros	Meningite (incluindo bacteriana), infeção pelo vírus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalite, mastoidite, síndrome de fadiga pós-viral
Neoplasias benignas malignas e não especificadas	Raros	Neoplasia maligna, leucemia plasmocitária, carcinoma das células renais, massa, micose fungoide, neoplasia benigna*

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
(incl.quistos e polipos)		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia*, neutropenia*, anemia*
	Frequentes	Leucopenia*, linfopenia*
	Pouco frequentes	Pancitopenia*, neutropenia febril, coagulopatia*, leucocitose*, linfadenopatia, anemia hemolítica [#]
	Raros	Coagulação intravascular disseminada, trombocitose*, síndrome de hiperviscosidade, distúrbios das plaquetas NE, microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica) [#] , doenças do sangue NE, diátese hemorrágica, infiltração linfocítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Angioedema [#] , hipersensibilidade*
	Raros	Choque anafilático, amiloidose, reação mediada pelo complexo imune tipo III
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Cushing*, hipertireoidismo*, secreção inapropriada da hormona antidiurética
	Raros	Hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação, hipocaliemia*, hiponatremia*, Valores anormais de glicemia anormal*, hipocalcemia*, anomalia enzimática*
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral, problemas de crescimento*, hipomagnesemia*, hipofostatemia*, hipercaliemia*, hipercalcemia*, hipernatremia*, valores anormais de ácido úrico*, diabetes mellitus*, retenção de fluidos
	Raros	Hipermagnesemia*, acidose, desequilíbrio dos eletrólitos*, sobrecarga de líquidos, hipocloremia*, hipercloremia*, hipovolemia, hiperfosfatemia*, doença metabólica, deficiência do complexo vitamínico B, deficiência de vitamina B ₁₂ , gota, aumento do apetite, intolerância ao álcool
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações e distúrbios do humor*, perturbação de ansiedade*, perturbações e distúrbios do sono*
	Pouco frequentes	Perturbações mentais*, alucinações*, perturbação psicótica*, confusão*, inquietação
	Raros	Ideação suicida*, transtorno de adaptação, delírios, diminuição da libido
Doenças do	Muito	Neuropatias*, neuropatia sensorial periférica,

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
sistema nervoso	frequentes	disestesia*, neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia motora*, perda de consciência (incluindo síncope), tonturas*, disgeusia*, letargia, cefaleia*
	Pouco frequentes	Tremor, neuropatia sensoriomotora periférica, discinesia*, perturbações da coordenação e equilíbrio do cerebelo*, perda de memória (excluindo demência)*, encefalopatia*, síndrome de encefalopatia posterior reversível [#] , neurotoxicidade, perturbações convulsivas*, neuralgia pós-herpética, perturbações na fala*, síndrome das pernas inquietas, enxaqueca, ciática, perturbações da atenção, reflexos anormais*, parosmia
	Raros	Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraniana (incluindo subaracnoide)*, edema cerebral, ataque isquêmico transitório, coma, desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, neuropatia autonómica, paralisia cerebral*, paralisia*, paresia*, pré-síncope, síndrome do tronco cerebral, perturbações cerebrovasculares, lesão da raiz nervosa, hiperatividade psicomotora, compressão da medula espinal, perturbações cognitivas NE, disfunção motora, perturbações do sistema nervoso não especificadas, radiculite, salivação excessiva, hipotonia, síndrome de Guillain-Barré [#] , polineuropatia desmielinizante [#]
Afeções oculares	Frequentes	Olhos inchados*, visão anormal*, conjuntivite*
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular*, infeção das pálpebras*, calázio [#] , blefarite [#] , inflamação dos olhos*, diplopia, olho seco*, irritação ocular*, dor ocular, aumento do lacrimejo, secreção ocular
	Raros	Lesão da córnea*, exoftalmia, retinite, escotoma, afeções oculares (incluindo pálpebras) NE, dacrioadenite adquirida, fotofobia, fotopsia, neuropatia ótica [#] , diferentes graus de insuficiência visual (até à cegueira)*
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens*
	Pouco frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*, insuficiência auditiva (até à surdez), desconforto nos ouvidos*
	Raros	Hemorragia dos ouvidos, neuronite vestibular, afeções do ouvido NE
Cardiopatias	Pouco frequentes	Tamponamento cardíaco [#] , paragem cardiopulmonar*, fibrilhação cardíaca (incluindo auricular),

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
		insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, arritmia*, taquicardia*, palpitações, angina de peito, pericardite (incluindo efusão pericárdica)*, cardiomiopatia*, disfunção ventricular*, bradicardia
	Raros	Flutter auricular, enfarte do miocárdio*, bloqueio auriculoventricular*, doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico), torsade de pointes, angina instável, perturbação das válvulas cardíacas*, insuficiência arterial coronária, paragem sinusal
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão*, hipotensão ortostática, hipertensão*
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral [#] , trombose venosa profunda*, hemorragia*, tromboflebite (incluindo superficial), colapso circulatório (incluindo choque hipovolémico), flebite, rubor*, hematoma (incluindo perirrenal)*, diminuição da circulação periférica*, vasculite, hiperémia (incluindo ocular)*
	Raros	Embolia periférica, linfedema, palidez, eritromelalgia, vasodilatação, descoloração venosa, insuficiência venosa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, epistaxe, infeção do trato respiratório superior e inferior*, tosse*
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (incluindo agudo), hemorragia alveolar pulmonar [#] , broncoespasmo, doença pulmonar obstrutiva crónica*, hipoxemia*, congestão do trato respiratório*, hipoxia, pleuresia*, soluços, rinorreia, disfonia, sibilos
	Raros	Falência respiratória, síndrome de dificuldade respiratória aguda, apneia, pneumotórax, atelectasia, hipertensão pulmonar, hemoptise, hiperventilação, ortopneia, pneumonite, alcalose respiratória, taquipneia, fibrose pulmonar, perturbação brônquica*, hipocapnia*, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, sensação de aperto na garganta, garganta seca, aumento da secreção das vias aéreas superiores, garganta irritada, síndrome de tosse das vias aéreas superiores
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos*, diarreia*, obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, dispepsia, estomatite*, distensão abdominal, dor

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
		orofaríngea*, dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplénica) *, afeções orais*, flatulência
	Pouco frequentes	Pancreatite (incluindo crónica) *, hematémese, lábios inchados*, obstrução gastrointestinal (incluindo obstrução do intestino delgado, ileo)*, desconforto abdominal, ulceração oral*, enterite*, gastrite*, hemorragia gengival, refluxo gastroesofágico*, colite (incluindo Clostridium difficile)*, colite isquémica #, inflamação gastrointestinal*, disfagia, síndrome de intestino irritável, doença gastrointestinal NE, língua saburrosa, perturbações da motilidade gastrointestinal*, perturbações da glândula salivar*
	Raros	Pancreatite aguda, peritonite*, edema da língua*, ascite, esofagite, queilite, incontinência fecal, atonia do esfíncter anal, fecaloma*, ulceração e perturbação gastrointestinal*, hipertrofia gengival, megacólon, secreção retal, vesiculação orofaríngea*, dor nos lábios, periodontite, fissura anal, alteração dos hábitos intestinais, proctalgia, fezes anormais
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Enzimas hepáticas anormais*
	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas), hepatite*, colestase
	Raros	Falência hepática, hepatomegalia, síndrome Budd-Chiari, hepatite por citomegalovírus, hemorragia hepática, colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*, prurido*, eritema, pele seca
	Pouco frequentes	Eritema multiforme, urticária, dermatose neutrofílica aguda febril, erupção cutânea tóxica, necrólise epidérmica tóxica #, síndrome de Stevens-Johnson #, dermatite*, alterações no cabelo*, petéquias, equimose, lesão cutânea, púrpura, massa cutânea*, psoríase, hiperidrose, sudorese noturna, úlcera em decúbito #, acne*, vesículas*, alterações na pigmentação*
	Raros	Reação cutânea, infiltração linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, hemorragia subcutânea, livedo reticular, induração cutânea, pápulas, reações de fotossensibilidade, seborreia, suores frios, afeções cutâneas NE, eritrose, úlcera cutânea, alterações nas unhas

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética*
	Frequentes	Espasmos musculares*, dores nas extremidades, fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Espasmos musculares, edema articular, artrite*, rigidez nas articulações, miopatias*, sensação de peso
	Raros	Rabdomiólise, síndrome da articulação temporomandibular, fistula, derrame articular, dor no maxilar, afeções ósseas, infecções e inflamações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo*, quisto sinovial
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal*
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda, insuficiência renal crônica*, infecção do trato urinário*, sinais e sintomas do trato urinário*, hematúria*, retenção urinária, distúrbios na micção*, proteinúria, azotemia, oligúria*, polaquiúria
	Raros	Irritação da bexiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Hemorragia vaginal, dor genital*, disfunção erétil
	Raros	Perturbação testicular*, prostatite, afeção mamária da mulher, sensibilidade epididimal, epididimite, dor pélvica, ulceração vulvar
Afeções congênitas, familiares e genéticas	Raros	Aplasia, malformações gastrointestinais, ictiose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, fadiga, astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), arrepios, dor*, mal-estar geral*
	Pouco frequentes	Deterioração da saúde física geral*, edema da face*, reação no local da injeção*, alterações nas mucosas*, dor no peito, alterações na marcha, sensação de frio, extravasão*, complicações relacionadas com o cateter*, sensação de sede*, mal-estar torácico, sensação de alterações na temperatura corporal*, dor no local da injeção*
	Raros	Morte (incluindo súbita), falência multiorgânica, hemorragia no local da injeção*, hérnia (incluindo no hiato)*, cicatrização deficiente*, inflamação, flebite no local da injeção*, sensibilidade, úlcera,

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
		irritabilidade, dor torácica não cardíaca, dor no local do cateter, sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição do peso
	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia*, alteração das análises proteicas*, aumento de peso, alteração dos testes sanguíneos*, aumento da proteína C reativa
	Raros	Alteração dos gases sanguíneos*, anomalias no eletrocardiograma (incluindo prolongamento QT)*, Razão Internacional Normalizada (INR) anormal*, diminuição do pH gástrico, aumento da agregação plaquetária, aumento da troponina I, identificação e serologia viral*, alteração da análise à urina*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Queda, contusão
	Raros	Reação à transfusão, fraturas*, arrepios*, lesões na face, lesões nas articulações*, queimaduras, laceração, dor relacionada com o procedimento, lesões por radiação*
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Raros	Ativação dos macrófagos

NE = não especificadas

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Reações adversas pós-comercialização independentemente da indicação

Linfoma de Células do Manto (LCM)

O perfil de segurança de bortezomib em 240 doentes com LCM tratados com bortezomib a 1,3 mg/m² em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona (BR-CAP), em comparação com 242 doentes tratados com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP) foi relativamente consistente ao observado em doentes com mieloma múltiplo, em que as principais diferenças estão descritas abaixo. As reações adversas adicionais identificadas com a utilização da terapêutica de associação (BR-CAP) foram a infeção hepatite B (< 1%) e isquemia do miocárdio (1,3%). As incidências semelhantes desses eventos em ambos os braços de tratamento, indicaram que estas reações adversas medicamentosas não são atribuíveis a bortezomib isoladamente. As diferenças notáveis na população de doentes com LCM, em comparação com os doentes nos estudos de mieloma múltiplo foram uma incidência ≥ 5% de reações adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatia sensorial periférica, hipertensão, pirexia, pneumonia, estomatite e alterações no cabelo.

As reações adversas medicamentosas identificadas como aquelas com uma incidência \geq 1%, similar ou maior incidência no braço de BR-CAP e com pelo menos uma relação causal possível ou provável com os componentes do braço de BR-CAP, estão listadas abaixo no Quadro 8. Também estão incluídas reações adversas identificadas no braço de BR-CAP que foram consideradas pelos investigadores tendo pelo menos uma relação causal possível ou provável com bortezomib com base em dados históricos dos estudos do mieloma múltiplo.

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e agrupadas por frequência. As frequências são definidas como: Muito frequentes (\geq 1/10); frequentes (\geq 1/100, $<$ 1/10); pouco frequentes (\geq 1/1.000, $<$ 1/100); raros (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000); muito raros ($<$ 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O Quadro 8 foi desenvolvido utilizando a Versão 16 da base de dados MedDRA.

Quadro 8: Reações adversas em doentes com Linfoma de Células do Manto tratados com BR-CAP em ensaio clínico

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia*
	Frequentes	Sepsia (incluindo choque séptico)*, herpes zóster (incluindo disseminado e oftálmico), infecção pelo Vírus Herpes*, infecções bacterianas, infecção do trato respiratório inferior/superior*, infecção fúngica*, Herpes Simplex*
	Pouco frequentes	Hepatite B, infecção*, broncopneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia*, neutropenia febril, neutropenia*, leucopenia*, anemia*, linfopenia*
	Pouco frequentes	Pancitopenia*
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade*
	Pouco frequentes	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Hipocaliemia*, valores anormais de glicemia*, hiponatremia*, diabetes mellitus*, retenção de fluidos
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Perturbações do	Frequentes	Perturbações e distúrbios do sono*

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
foro psiquiátrico		
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial periférica, disestesia*, neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia*, neuropatia motora*, perda de consciência (incluindo síncope), encefalopatia*, neuropatia sensomotora periférica, tonturas*, disgeusia*, neuropatia autonómica
	Pouco frequentes	Desequilíbrio do sistema nervoso autónomo
Afeções oculares	Frequentes	Visão anormal*
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*
	Pouco frequentes	Vertigens*, insuficiência auditiva (até à e incluindo surdez)
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação cardíaca (incluindo auricular), arritmia*, insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, isquemia do miocárdio, disfunção ventricular*
	Pouco frequentes	Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico)
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão*, hipotensão*, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, tosse*, soluços
	Pouco frequentes	Síndrome de dificuldade respiratória aguda, embolia pulmonar, pneumonite, hipertensão pulmonar, edema pulmonar (incluindo agudo)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos*, diarreia*, estomatite*, obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, distensão abdominal, dispepsia, dor orofaríngea*, gastrite*, ulceração oral*, desconforto abdominal, disfagia, inflamação gastrointestinal*, dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplénica)*, afeções orais*
	Pouco frequentes	Colite (incluindo Clostridium difficile)*
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas)
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos	Muito frequentes	Alterações no cabelo*

Classe de Sistemas de Órgãos	Incidência	Reação adversa
cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Prurido*, dermatite*, erupção cutânea*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares*, dor musculoesquelética*, dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Infeção do trato urinário*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, fadiga, astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), arrepios, reação no local da injeção*, mal-estar geral*
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Hiperbilirrubinémia*, alteração das análises proteicas*, aumento de peso, diminuição do peso

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reativação do vírus Herpes Zóster

Mieloma múltiplo

A profilaxia antiviral foi administrada a 26% dos doentes, no braço B+M+P. A incidência do vírus herpes zóster entre os doentes do grupo de tratamento B+M+P foi de 17% nos doentes que não foram expostos a profilaxia antiviral e de 3% nos doentes expostos a profilaxia antiviral.

Linfoma de células do manto

Foi administrada profilaxia antiviral a 137 de 240 doentes (57%) do braço BR-CAP. A incidência de herpes zóster entre os doentes do braço de BR-CAP foi de 10,7% para os doentes em que não foi administrada profilaxia antiviral, em comparação com 3,6% para os doentes em que foi administrada profilaxia antiviral (ver secção 4.4).

Reativação e infeção pelo Vírus da Hepatite B (VHB)

Linfoma de células do manto

Ocorreu infeção pelo VHB com resultados fatais em 0,8% (n = 2) dos doentes no grupo de tratamento sem bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; R-CHOP) e em 0,4% (n = 1) dos doentes que receberam bortezomib em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BR-PAC). A incidência global de infeções de hepatite B foi semelhante nos doentes tratados com BR-CAP ou com R-CHOP (0,8% vs. 1,2%, respetivamente).

Neuropatia periférica em regimes de associação

Mieloma múltiplo

Nos ensaios em que bortezomib foi administrado como tratamento de indução em associação com dexametasona (estudo IFM-2005-01), e com talidomida e dexametasona (estudo MMY-3010), a incidência de neuropatia periférica nos regimes de associação é apresentada no quadro abaixo:

Quadro 9: Incidência de neuropatia periférica durante o tratamento de indução por toxicidade e descontinuação do tratamento devido a neuropatia periférica

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
Incidência de NP (%)				
Todos os graus de NP	3	15	12	45
NP de \geq Grau 2	1	10	2	31
NP de \geq Grau 3	< 1	5	0	5
Descontinuação devido a NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona; BDx = bortezomib, dexametasona;

TDx = talidomida, dexametasona;

BTDx = bortezomib, talidomida, dexametasona; NP = neuropatia periférica

Nota: A neuropatia periférica inclui os termos preferidos: neuropatia periférica, neuropatia periférica motora, neuropatia periférica sensorial e polineuropatia.

Linfoma de células do manto

No estudo LYM-3002, em que bortezomib foi administrado com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (R-CAP), a incidência de neuropatia periférica nos regimes de associação é apresentada no quadro abaixo:

Quadro 10: Incidência de neuropatia periférica no estudo LYM-3002 por toxicidade e descontinuação do tratamento devido a neuropatia periférica

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Incidência de NP (%)		
Todos os graus de NP	30	29
NP de \geq Grau 2	18	9
NP de \geq Grau 3	8	4
Descontinuação devido a NP (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, e prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, e prednisona; NP = neuropatia periférica

A neuropatia periférica incluiu os termos preferidos: neuropatia sensitiva periférica, neuropatia periférica, neuropatia periférica motora e neuropatia sensomotora periférica

Doentes idosos com LCM

42,9% e 10,4% dos doentes no braço BR-CAP estavam na faixa de 65-74 anos e ≥ 75 anos de idade, respetivamente. Apesar de nos doentes com idade ≥ 75 anos tanto BR-CAP e R-CHOP terem sido menos tolerados, a taxa de acontecimentos adversos graves no grupo de BR-CAP foi de 68%, em comparação com 42% no grupo de R-CHOP.

Diferenças notórias no perfil de segurança de bortezomib , como agente único, administrado subcutaneamente versus intravenosamente

No estudo de fase III, os doentes que receberam bortezomib subcutaneamente em comparação com a administração intravenosa tinham uma incidência global 13% menor de reações adversas emergentes do tratamento, que eram de grau 3 ou superior na toxicidade, e uma incidência 5% menor para a descontinuação de bortezomib. A incidência global de diarreia, dor gastrointestinal e abdominal, astenia, infeções do trato respiratório superior e neuropatias periféricas era 12%-15% menor no grupo subcutâneo do que no grupo intravenoso. Adicionalmente, a incidência de neuropatias periféricas de Grau 3 ou superior foi 10% menor, e a taxa de descontinuação devido a neuropatias periféricas foi 8% menor para o grupo subcutâneo, em comparação com o grupo intravenoso.

Seis por cento dos doentes apresentaram reação no local de injeção por administração subcutânea, principalmente vermelhidão. Em média os casos resolveram-se em 6 dias, requereu-se modificação da dose em dois doentes. Dois (1%) dos doentes apresentaram reações adversas graves; um caso de prurido e um caso de vermelhidão.

A incidência de morte com tratamento foi de 5% para o grupo tratado por administração subcutânea e 7% para o grupo tratado por administração intravenosa. A incidência da morte por “doença progressiva” foi 18% no grupo subcutâneo e 9% no grupo intravenoso.

Retratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída

Num estudo em que o retratamento de bortezomib foi administrado em 130 doentes com mieloma múltiplo em recaída, que tiveram pelo menos uma resposta parcial a um regime prévio contendo bortezomib, os acontecimentos adversos de qualquer grau mais frequente que ocorreram em pelo menos 25% dos doentes foram trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia (37%), diarreia (35%) e obstipação (28%). A neuropatia periférica de qualquer grau e a neuropatia periférica de grau ≥ 3 foram observadas em 40% e 8,5% dos doentes, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em doentes, a sobredosagem correspondendo a mais do dobro da dose recomendada tem sido associada ao aparecimento agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia que pode resultar em morte. Para os estudos farmacológicos de segurança cardiovascular pré-clínica, ver secção 5.3.

Não é conhecido nenhum antídoto específico para a sobredosagem com bortezomib. No caso de sobredosagem, os sinais vitais dos doentes devem ser monitorizados e devem ser prestados cuidados de suporte apropriados para manter a tensão arterial (tais como os fluidos, pressores e/ou agentes inotrópicos) e a temperatura corporal (ver secções 4.2 e 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.9 - Outros citotóxicos, Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XG01

Mecanismo de ação

O bortezomib é um inibidor dos proteosomas. É especificamente concebido para inibir a atividade do tipo quimi tripsina do proteosoma 26S nas células dos mamíferos. O proteosoma 26S é uma proteína grande e complexa que degrada proteínas ubiquitinadas. O mecanismo de ação da via proteosoma ubiquitina tem um papel essencial na regulação do “turnover” de proteínas específicas, desse modo mantendo a homeostasia nas células. A inibição do proteosoma 26S evita a proteólise e afeta múltiplos sinais de cascata dentro da célula, resultando na morte de células cancerígenas.

O bortezomib é altamente seletivo para o proteosoma. Em concentrações de 10 µM, o bortezomib não inibe nenhuma grande variedade de recetores e proteases selecionadas e é 1500 vezes mais seletivo para o proteosoma do que para a enzima preferida seguinte. As cinéticas da inibição do proteosoma foram avaliadas in vitro, e o bortezomib mostrou dissociar-se do proteosoma com um tempo de semivida de 20 minutos, demonstrando assim que a inibição do proteosoma pelo bortezomib é reversível.

A inibição do proteosoma mediada pelo bortezomib afeta as células malignas de múltiplas formas, incluindo, mas não limitada a alteração das proteínas reguladoras, as quais controlam a progressão do ciclo celular e ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB). A inibição do proteosoma resulta na paragem do ciclo celular e apoptose. O NF-κB é um fator de transcrição cuja ativação é necessária para muitos aspetos da tumorigénese, incluindo o crescimento e sobrevivência celular, a angiogénese, as interações

célula-célula, e metastização. No mieloma, o bortezomib afeta a capacidade das células do mieloma para interagir com o microambiente da medula óssea.

Experiências têm demonstrado que o bortezomib é citotóxico para diversos tipos de células cancerígenas e que as células cancerígenas são mais sensíveis aos efeitos pró-apoptóticos da inibição do proteosoma do que as células normais. O bortezomib causa redução do crescimento tumoral in vivo em muitos modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

Os dados de modelos in vitro, ex-vivo e de animais com bortezomib sugerem que bortezomib aumenta a diferenciação e atividade osteoblásticas e inibe a função osteoclástica. Estes efeitos foram observados em doentes com mieloma múltiplo afetados por uma doença osteolítica avançada e tratados com bortezomib.

Eficácia clínica em mieloma múltiplo não previamente tratado

Um estudo clínico prospetivo de Fase III, internacional, aberto e aleatorizado (1:1) (MMY-3002 VISTA), de 682 doentes foi conduzido para determinar se bortezomib (1,3 mg/m², administrado por injeção intravenosa) em associação com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultou na melhoria do tempo até à progressão (TTP) quando comparado com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em doentes sem tratamento prévio para o mieloma múltiplo. O tratamento foi administrado para um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi precocemente descontinuado por progressão da doença ou por toxicidade inaceitável.

Neste estudo, a idade mediana dos doentes foi de 71 anos, 50% eram homens, 88% eram caucasianos e a mediana da pontuação do índice de Karnofsky foi 80. Os doentes apresentaram mieloma IgG/IgA/cadeias leves em 63%/25%/8% dos casos, uma mediana de hemoglobina de 105 g/l, uma mediana de contagem de plaquetas de 221,5 x 10⁹/l. Uma proporção similar de doentes apresentou uma depuração da creatinina ≤ 30 ml/min (3% em cada braço).

Durante uma análise interina pré-planeada, o resultado (endpoint) primário, tempo até à progressão, foi alcançado e aos doentes no braço M+P foi oferecida a possibilidade de transitarem para o tratamento com B+M+P. A mediana de seguimento foi de 16,3 meses. Foi realizada a atualização dos dados de sobrevivência final, com uma duração mediana de seguimento de 60,1 meses. Foi observada uma sobrevivência estatisticamente significativa que beneficia o grupo de tratamento B+M+P (Taxa de Risco (HR) = 0,695; p = 0,00043) apesar das terapêuticas subsequentes, incluindo regimes com bortezomib. A mediana de sobrevivência para o grupo de tratamento B+M+P foi 56,4 meses, em comparação com 43,1 no grupo de tratamento M+P. Os resultados de eficácia estão descritos no Quadro 11.

Quadro 11: Resultados de eficácia após atualização final da sobrevivência do estudo VISTA

Objetivo de eficácia	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Tempo até à progressão		
Acontecimentos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (IC 95%)	20,7 me (17,6, 24,7)	15,0 me (14,1, 17,9)
Risco relativo ^b (IC 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valor de p ^c	0,000002	
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (IC 95%)	18,3 me (16,6, 21,7)	14,0 me (11,1, 15,0)
Risco relativo ^b (IC 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	
Valor de p ^c	0,00001	
Sobrevivência global*		
Acontecimentos (mortes) n (%)	176 (51,2)	211(62,4)
Mediana ^a (IC 95%)	56,4 me (52,8, 60,9)	43,1 me (35,3, 48,3)
Risco relativo ^b (IC 95%)	0,695 (0,567, 0,852)	
Valor de p ^c	0,00043	
Taxa de resposta		
população ^e n = 668	n = 337	n = 331
RC ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
RP ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
qRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor de p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Redução da proteína-M sérica		
população ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo até à primeira resposta em RC + RP		
Mediana	1,4 me	4,2 me
Mediana ^a da duração de resposta		
RC ^f	24,0 me	12,8 me
RC+RP ^f	19,9 me	13,1 me
Tempo até ao tratamento seguinte		
Acontecimentos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (IC 95%)	27,0 me (24,7, 31,1)	19,2 me (17,0, 21,0)
Risco relativo ^b (IC 95%)	0,557 (0,462, 0,671)	
Valor de p ^c	< 0,000001	

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b A estimativa do risco relativo é baseada num modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação:

β_2 -microglobulina, albumina e região. O risco relativo inferior a 1 é indicativo de uma vantagem para o VMP

^c Valor p nominal baseado no teste log-rank estratificado ajustado para os fatores de estratificação:

β_2 -microglobulina, albumina e região

^d Valor p para a taxa de resposta (RC+RP) do teste chi-quadrado Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para os fatores de estratificação

^e População de resposta inclui doentes com doença mensurável na avaliação basal

^f RC = Resposta Completa; RP = Resposta Parcial. Critério EBMT

^g Todos os doentes aleatorizados com doença secretora

* Atualização dos dados de sobrevivência baseados numa duração mediana de seguimento de 60,1 meses

me: meses

IC = Intervalo de Confiança

Doentes elegíveis para transplante de células estaminais

Foram realizados dois ensaios de Fase II aleatorizados, abertos e multicêntricos (IFM-2005-01, MMY-3010) para demonstrar a segurança e eficácia de bortezomib em associação dupla e tripla com outros agentes quimioterapêuticos, como terapêutica de indução previamente ao transplante de células estaminais em doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente.

No estudo IFM-2005-01, bortezomib em associação com dexametasona [BDx, n = 240] foi comparado com vincristina-doxorrubicina-dexametasona [VDDx, n = 242]. Os doentes no grupo de BDx receberam quatro ciclos de 21 dias, cada um consistindo em bortezomib (1,3 mg/m² administrado por via intravenosa, duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11), e dexametasona oral (40 mg/dia nos dias 1 a 4 e nos dias 9 a 12, nos Ciclos 1 e 2, e nos dias 1 a 4 nos Ciclos 3 e 4).

Foram realizados transplantes de células estaminais autólogas em 198 (82%) doentes e 208 (87%) doentes nos grupos de VDDx e BDx respetivamente; a maioria dos doentes foi submetida a um único procedimento de transplante. As características demográficas do doente e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes incluídos neste estudo foi de 57 anos, em que 55% era do sexo masculino e 48% dos doentes apresentaram citogenética de alto risco. A mediana da duração do tratamento foi de 13 semanas no grupo de VDDx e 11 semanas no grupo de BDx. A mediana do número de ciclos recebidos por ambos os grupos foi de 4 ciclos. O objetivo primário de eficácia consistiu na taxa de resposta pós-indução (RC+qRC). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na RC+qRC, a favor do grupo de bortezomib em associação com dexametasona. Os objetivos secundários de eficácia incluíram as taxas de resposta pós-transplante (RC+qRC, RC+qRC+VGPR+PR), Sobrevivência Livre de Progressão e Sobrevivência Global. Os principais resultados de eficácia são apresentados no Quadro 12.

Quadro 12: Resultados de eficácia do estudo IFM-2005-01

Objetivos de eficácia	BDx	VDDx	OR; IC 95%; Valor de P ^a
IFM-2005-01	n = 240 (população ITT)	n = 242 (população ITT)	
TR (Pós-indução) *RC+qRC RC+ qRC+MBRP+RP % (IC 95%)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
TR (Pós-transplante) ^b RC + qRC RC+ qRC+MBRP+RP % (IC 95%)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; qRC = resposta quase completa; ITT = intenção de tratar; TR = taxa de resposta;

B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametasona; VDDx = vincristina, doxorrubicina, dexametasona; MBRP = muito boa resposta parcial; RP = resposta parcial; OR = odds ratio (taxa de probabilidade).

*Objetivo primário

^a OR para taxas de resposta baseadas na estimativa de Mantel-Haenszel das taxas de probabilidade comuns para tabelas estratificadas; valores p de acordo com o teste de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Refere-se à taxa de resposta após o segundo transplante em indivíduos que receberam um segundo transplante (42/240 [18%] no grupo de BDx e 52/242 [21%] no grupo de VDDx).

Nota: Um OR > 1 indica uma vantagem para as terapêuticas de indução contendo bortezomib.

No estudo MMY-3010, o tratamento indução com bortezomib em associação com talidomida e dexametasona [BTDx, n = 130] foi comparado com talidomida-dexametasona [TDx, n = 127]. Os doentes no grupo de BTDx receberam seis ciclos de 4 semanas, cada um consistindo em bortezomib (1,3 mg/m² administrado duas vezes por semana, nos dias 1, 4, 8 e 11, seguido de um período de intervalo de 17 dias do dia 12 ao dia 28), dexametasona (40 mg administrada oralmente nos dias 1 a 4 e nos dias 8 até ao 11), e talidomida (administrada oralmente numa dose de 50 mg diariamente nos dias 1-14, aumentando para 100 mg nos dias 15-28 e seguidamente 200 mg diariamente).

Foi recebido um único transplante de células estaminais autólogas por 105 (81%) doentes e 78 (61%) doentes nos grupos de BTDx e TDx, respetivamente. As características demográficas do doente e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os doentes nos grupos de BTDx e TDx apresentaram respetivamente uma mediana de idade de 57 versus 56 anos, 99% versus 98% doentes eram caucasianos, e 58% versus 54% eram do sexo masculino. No grupo de BTDx 12%

dos doentes foram citogeneticamente classificados como de alto risco versus 16% dos doentes no grupo de TDx. A mediana da duração do tratamento foi de 24,0 semanas e a mediana do número de ciclos de tratamento recebidos foi de 6,0, e foi consistente entre os grupos de tratamento.

Os objetivos de eficácia primários do estudo consistiram nas taxas de resposta pós-indução e pós-transplante (RC+qRC). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na RC+qRC, que favorece o grupo de bortezomib em associação com dexametasona e talidomida. Os objetivos de eficácia secundários incluíram a Sobrevivência Livre de Progressão e a Sobrevivência Global. Os principais resultados de eficácia são apresentados no Quadro 13.

Quadro 13: Resultados de eficácia do estudo MMY-3010

Objetivos de eficácia	BTDx	TDx	OR; IC 95%; Valor de P ^a
MMY-3010	n = 130 (população ITT)	n = 127 (população ITT)	
*TR (Pós-indução)			
RC + qRC	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
RC+qRC+RP % (IC 95%)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
*TR (Pós-transplante)			
RC + qRC	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
RC+qRC+RP % (IC 95%)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; qRC = resposta quase completa; ITT = intenção de tratar; TR = taxa de resposta;

B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; RP = resposta parcial;

OR = odds ratio (taxa de probabilidade)

* Objetivo primário

^a OR para taxas de resposta baseadas na estimativa de Mantel-Haenszel das taxas de probabilidade comuns para tabelas estratificadas; valores p de acordo com o teste de Cochran Mantel-Haenszel.

Nota: Um OR > 1 indica uma vantagem para as terapêuticas de indução contendo bortezomib

Eficácia clínica em mieloma múltiplo em recaída ou refratário

A segurança e a eficácia de bortezomib (administrado por injeção intravenosa) foram avaliadas em 2 estudos, nas doses recomendadas de 1,3 mg/m²: um estudo de Fase III, aleatorizado, comparativo (APEX) com a dexametasona (DEX), em 669 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário, que tinham recebido 1-3 linhas de terapêutica anteriores, e um ensaio de Fase II, de braço único, com 202 doentes, com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que tinham recebido pelo menos 2 terapêuticas anteriores e apresentavam progressão da doença no seu tratamento mais recente.

No ensaio de Fase III, o tratamento com bortezomib conduziu a um aumento significativo do tempo até progressão, sobrevida e da taxa de resposta significativamente mais elevada, quando comparado com o tratamento com dexametasona (ver Quadro 14), em todos os doentes, bem como em doentes sujeitos a um tratamento anterior. Como resultado de uma análise interina pré-planeada, o braço da dexametasona foi interrompido por recomendação do comité de monitorização dos resultados e todos os doentes aleatorizados no grupo da dexametasona receberam bortezomib, independentemente do estadio da doença. Devido à antecipação do cruzamento, a mediana de duração de seguimento dos doentes sobreviventes é de 8,3 meses. Quer nos doentes refratários à terapêutica anterior, quer nos doentes não refratários, a sobrevivência global foi significativamente maior e a taxa de resposta significativamente mais elevada, no braço do tratamento com bortezomib.

Dos 669 doentes incluídos, 245 (37%) tinham 65 anos ou mais. Os parâmetros de resposta, bem como o tempo até à progressão (TTP), mostraram resultados significativamente melhores com bortezomib, independentemente da idade. Independentemente dos valores basais de β_2 microglobulina, todos os parâmetros de eficácia (tempo até progressão, sobrevida global, bem como a taxa de resposta) foram significativamente melhores no braço do bortezomib.

Na população refratária do estudo de Fase II, as respostas foram determinadas por um comité de revisão independente e foram utilizados os critérios de resposta definidos pelo European Bone Marrow Transplant Group. A mediana da sobrevida para todos os doentes envolvidos foi de 17 meses (intervalo < 1 a 36+ meses). Esta sobrevivência foi maior do que a sobrevivência mediana de 6 a 9 meses antecipada pelos consultores de investigação clínica para uma população semelhante de doentes. Em análise multivariada, a taxa de resposta foi independente do tipo de mieloma, estado de desempenho, estado de deleção do cromossoma 13 ou número ou tipo de tratamentos prévios. Os doentes que tinham recebido anteriormente dois a três regimes terapêuticos tiveram uma taxa de resposta de 32% (10/32) e doentes que receberam mais do que sete regimes terapêuticos prévios tiveram uma taxa de resposta de 31% (21/67).

Quadro 14: Resumo dos resultados da doença dos ensaios de Fase II e Fase III (APEX)

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Todos os doentes		1 linha terapêutica prévia		> 1 linha terapêutica prévia		≥ 2 linhas terapêuticas prévias
Acontecimentos dependentes do tempo	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
TTP, dias [IC 95%]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]

Sobrevivência a 1 ano, % [IC 95%]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Melhor resposta (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
RC	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + qRC	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC+ qRC + RP	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
RC + qRC+ RP+RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Duração mediana Dias (meses)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tempo até à resposta RC+RP (dias)	43	43	44	46	41	27	38*

^a População com intenção de tratar (ITT)

^b Valor de p do teste log-rank estratificado; a análise por linha de terapêutica exclui a estratificação por história terapêutica; p < 0,0001

^c A população de respondedores inclui os doentes com doença mensurável no início do estudo e que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

^d Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para os fatores de estratificação; a análise por linha terapêutica exclui a estratificação por história terapêutica

* RC + RP+RM **RC = RC, (IF-); qRC = RC (IF+)

NA = não aplicável, NE = não estimado

TTP = Tempo até à progressão

IC = Intervalo de Confiança

B = bortezomib; Dex = dexametasona

RC = Resposta Completa; qRC = Resposta quase completa

RP = Resposta Parcial; RM = Resposta mínima

No ensaio de Fase II, os doentes que não obtiveram uma resposta ótima à monoterapia com bortezomib, foram autorizados a receber dexametasona em doses elevadas, em associação com bortezomib. O protocolo permitia aos doentes receberem dexametasona se não tivessem uma resposta ótima a bortezomib em monoterapia. A dexametasona em associação com bortezomib foi administrada num total de 74 doentes. Dezoito por cento dos doentes tiveram uma resposta melhorada [RM (11%) ou RP (7%)] com a terapêutica associada.

Eficácia clínica da administração subcutânea de bortezomib em doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário

Um estudo de não-inferioridade de fase III, aberto, aleatorizado comparou a eficácia e segurança da administração subcutânea de bortezomib versus a administração

intravenosa. Este estudo incluiu 222 doentes com mieloma múltiplo em recaída/refratário, aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 1,3 mg/m² de bortezomib por administração subcutânea ou intravenosa, durante 8 ciclos. Após 4 ciclos, os doentes que não obtiveram uma resposta ótima (menor que a Resposta Completa [RC]) com bortezomib em monoterapia foram autorizados a receber 20 mg de dexametasona, diariamente no dia e após a administração de bortezomib. Os doentes com grau inicial ≥ 2 de neuropatia periférica ou contagem de plaquetas $< 50.000/\mu\text{l}$ foram excluídos. Um total de 218 doentes foram avaliados para resposta.

Este estudo atingiu o seu objetivo primário de não inferioridade para a taxa de resposta (RC+RP) após 4 ciclos de bortezomib como agente único para ambas as vias de administração, subcutânea e intravenosa, 42% em ambos os grupos. Adicionalmente, os objetivos de eficácia secundários relacionados com a resposta e o tempo para eventos relacionados com a eficácia, demonstraram resultados consistentes para a administração subcutânea e intravenosa (Quadro 15).

Quadro 15: Resumo de análises de eficácia comparando as administrações subcutânea e intravenosa de bortezomib

	Braço de bortezomib intravenoso	Braço de bortezomib subcutâneo
Resposta da População Elegível	n = 73	n = 145
Taxa de resposta em 4 ciclos n (%) ORR (RC+RP)	31 (42)	61 (42)
Valor de p ^a	0,00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)
RP n (%)	25 (34)	52 (36)
qRC n (%)	4 (5)	9 (6)
Taxa de resposta em 8 ciclos n (%) ORR (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
Valor de p ^a	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n (%)	29 (40)	61 (42)
qRC n (%)	7 (10)	14 (10)
População com Intensão de Tratar ^b	n = 74	n = 148
TTP, meses (IC 95%)	9,4 (7,6, 10,6)	10,4 (8,5, 11,7)
Risco Relativo (IC 95%) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
Valor de p ^d	0,38657	
Sobrevivência até progressão, meses (IC 95%)	8,0 (6,7, 9,8)	10,2 (8,1, 10,8)

Risco Relativo (IC 95%) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
Valor de p ^d	0,295	
1 ano de Sobrevida Global (%) ^e (IC 95%)	76,7 (64,1, 85,4)	72,6 (63,1, 80,0)

^a valor de p para a hipótese de não-inferioridade de que o braço da SC retém pelo menos 60% da taxa de resposta no braço de IV.

^b foram envolvidos no estudo 222 doentes; 221 doentes foram tratados com bortezomib

^c Risco Relativo estimado com base no modelo de Cox ajustado para os fatores de estratificação: estadiamento ISS e número de linhas anteriores.

^d teste log-rank estratificado ajustado para os fatores de estratificação: estadiamento ISS e número de linhas anteriores.

^e duração mediana de seguimento é de 11,8 meses

Tratamento de combinação de bortezomib com doxorrubicina lipossômica peguilada (estudo DOXILMMY-3001)

Um estudo de Fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico, foi conduzido em 646 doentes para comparar a segurança e a eficácia de bortezomib com doxorrubicina lipossômica peguilada, versus bortezomib em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapêutica prévia e, que não progrediram enquanto recebiam terapêutica baseada em antraciclinas. O objetivo primário de eficácia foi o TTP, enquanto os objetivos de eficácia secundários foram sobrevivência global (SG) e taxa de resposta global (RC + RP), utilizando os critérios definidos pelo European Bone Marrow Transplant (EBMT) Group.

Uma análise interina definida em protocolo (baseada em 249 eventos de TTP) provocou o término precoce do estudo por eficácia. Esta análise interina demonstrou uma redução do risco de TTP de 45% (IC 95%: 29-57%, $p < 0,0001$) em doentes tratados com a terapêutica de associação de bortezomib e doxorrubicina lipossômica peguilada. A mediana de TTP foi de 6,5 meses para os doentes em monoterapia com bortezomib, em comparação com 9,3 meses para os doentes tratados com a terapêutica de associação de bortezomib e doxorrubicina lipossômica peguilada. Estes resultados, embora imaturos constituíram a análise final definida em protocolo.

A análise final da SG, realizada após uma mediana de seguimento de 8,6 anos, não demonstrou diferenças significativas na SG entre os dois braços de tratamento. A mediana de SG foi de 30,8 meses (IC 95%: 25,2-36,5 meses) para os doentes que receberam bortezomib em monoterapia e 33,0 meses (IC 95%: 28,9-37,1 meses) para os doentes tratados com terapêutica combinada de bortezomib e doxorrubicina lipossômica peguilada.

Tratamento de combinação de bortezomib com dexametasona

Na ausência de qualquer comparação direta entre bortezomib e bortezomib em combinação com dexametasona, em doentes com mieloma múltiplo em progressão, foi conduzida uma análise estatística de pares para comparar os resultados do braço não

aleatorizado de bortezomib em combinação com dexametasona (estudo de Fase II aberto, MMY-2045), com resultados obtidos nos braços de bortezomib em monoterapia de diferentes estudos de Fase III aleatorizados (M34101-039 [APEX] e DOXIL MMY-3001) na mesma indicação.

A análise de pares é um método estatístico em que os doentes no grupo de tratamento (por ex., bortezomib em combinação com dexametasona) e os doentes no grupo comparador (p. e., bortezomib) se tornam comparáveis relativamente a fatores confundidores, através do emparelhamento individual de indivíduos do estudo. Isso minimiza os efeitos dos confundidores observados ao estimar os efeitos do tratamento, utilizando dados não aleatorizados.

Foram identificados cento e vinte e sete pares combinados de doentes. A análise demonstrou uma melhoria na taxa de resposta global (RC+RP) (Taxa de probabilidade 3,769; IC 95% 2,045-6,947; $p < 0,001$), na sobrevivência livre de progressão (Taxa de risco 0,511; IC 95% 0,309-0,845; $p = 0,008$), no tempo até progressão (taxa de risco 0,385; IC 95% 0,212-0,698; $p = 0,001$) para bortezomib em combinação com dexametasona, versus bortezomib em monoterapia.

A informação disponível sobre o retratamento do mieloma múltiplo em recaída com bortezomib é limitada.

O estudo de fase II MMY-2036 (RETRIEVE), com braço de tratamento único, aberto, foi conduzido para determinar a eficácia e segurança do retratamento com bortezomib. Cento e trinta doentes (≥ 18 anos de idade) com mieloma múltiplo que tiveram pelo menos uma resposta parcial a um regime prévio contendo bortezomib foram retratados após progressão. Pelo menos 6 meses após a terapêutica prévia, bortezomib foi iniciado com base na última dose tolerada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) ou $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) e administrado nos dias 1, 4, 8 e 11, cada 3 semanas, durante o máximo de 8 ciclos, quer como agente único ou em associação com dexametasona, em conformidade com os cuidados de saúde de referência. A dexametasona foi administrada em associação com bortezomib em 83 doentes no Ciclo 1, e um adicional de 11 doentes receberam dexametasona no decurso dos ciclos de retratamento com bortezomib.

O objetivo primário consistiu na melhor resposta confirmada ao retratamento, conforme avaliado pelos critérios EBMT. A taxa de melhor resposta global (RC + RP) ao retratamento em 130 doentes foi de 38,5% (IC 95%: 30,1, 47,4).

Eficácia clínica no linfoma de células do manto (LCM) não tratado previamente

O estudo LYM-3002 foi um estudo de Fase III, aleatorizado, aberto, que comparou a eficácia e a segurança de bortezomib em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona (BR-CAP; $n = 243$) a rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP; $n = 244$) em doentes adultos com LCM não tratados previamente (estadio II, III ou IV). Os doentes no grupo de tratamento BR-CAP receberam bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$; nos dias 1, 4, 8, 11, período de descanso nos

dias 12-21), 375 mg/m² de rituximab IV no dia 1; 750 mg/m² de ciclofosfamida IV no dia 1; 50 mg/m² de doxorubicina IV no dia 1; e prednisona 100 mg/m² por via oral do dia 1 ao dia 5 do ciclo de tratamento de bortezomib de 21 dias. Para os doentes com uma primeira resposta documentada no ciclo 6, foram administrados dois ciclos de tratamento adicionais. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão, baseada na avaliação do Comité de Revisão Independente (CRI). Os objetivos secundários incluíram, tempo até progressão (TTP), o tempo até ao próximo tratamento anti-linfoma (TNT), duração do intervalo livre de tratamento (ILT), taxa de resposta global (TRG) e taxa de resposta completa (RC/RCu), sobrevivência global (SG) e duração da resposta.

As características na avaliação basal e demográficas da doença foram geralmente bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento: a mediada de idade dos doentes foi de 66 anos, 74% eram do sexo masculino, 66% eram caucasianos e 32% asiáticos, 69% dos doentes tiveram um aspirado de medula óssea positivo e/ou uma biópsia de medula óssea positiva para LCM, 54% dos doentes tiveram uma pontuação do índice de prognóstico internacional (IPI) ≥ 3, e 76% tinham doença de estadió IV. A duração do tratamento (mediana = 17 semanas) e a duração de seguimento (mediana = 40 meses), foram comparáveis em ambos os braços de tratamento. Os doentes em ambos os grupos de tratamento receberam a mediana de 6 ciclos, com 14% dos indivíduos no grupo de BR-CAP e 17% dos doentes no grupo R-CHOP a receberem 2 ciclos adicionais. A maioria dos doentes em ambos os grupos completaram o tratamento, 80% no grupo BR-CAP e 82% no grupo R-CHOP. Os resultados de eficácia são apresentados no Quadro 16.

Quadro 16: Resultados de eficácia do estudo LYM-3002

Objetivo de eficácia	BR-CAP	R-CHOP	
n: Doentes ITT	243	244	
Sobrevivência Livre de progressão (CIR) ^a			
Acontecimentos n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (IC 95%) = 0,63 (0,50; 0,79) Valor de p ^d < 0,001
Mediana ^c (IC 95%) (meses)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Taxa de resposta			
n: resposta dos doentes avaliáveis	229	228	
Resposta completa global (RC+RCu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	RG ^e (IC 95%) = 1,688 (1,148; 2,481) Valor de p ^g = 0,007
Resposta global (RC+RCu+PD) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	RG ^e (IC 95%) = 1,428 (0,749; 2,722) Valor de p ^g = 0,275

^a Avaliação com base no Comité de Revisão Independente (CRI) (somente dados radiológicos).

^b Hazard ratio estimado baseia-se no modelo de Cox estratificado pelo risco IPI e estadiamento da doença. Um HR < 1 indica vantagem para o grupo de BR-CAP.

^c Com base nas estimativas de limite Kaplan-Meier.

^d Com base no teste log-rank estratificado com risco IPI e estadiamento da doença.

^e Estimativa de Mantel-Haenszel das taxas de probabilidade comuns para tabelas estratificadas é utilizada com risco IPI e estadiamento da doença como fatores de estratificação. Um Odds ratio (OR) > 1 indica uma vantagem para BR-CAP.

^f Inclui todas as RC + RCu, pelo CRI, medula óssea e LDH.

^g Valor de p do teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, com IPI e estadiamento da doença como fatores de estratificação.

^h Inclui todas as RC+RCu+RP radiológicas pelo CRI, independentemente da verificação na medula óssea e LDH.

RC = Resposta Completa; RCu = Resposta Completa não confirmada; RP = Resposta Parcial; IC = Intervalo de confiança,

HR = Hazard ratio; OR = Odds Ratio; ITT = Intenção de tratar

A mediana da SLP por avaliação do investigador foi de 30,7 meses no grupo de BR-CAP e 16,1 meses no grupo de R-CHOP (Hazard ratio [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Observou-se um benefício estatisticamente significativo ($p < 0,001$) a favor do grupo de tratamento BR-CAP, em comparação com o grupo de R-CHOP para TTP (mediana de 30,5 versus 16,1 meses), TNT (mediana de 44,5 versus 24,8 meses) e ILT (mediana de 40,6 versus 20,5 meses). A mediana de duração da resposta completa foi de 42,1 meses no grupo de BR-CAP, em comparação com 18 meses no grupo de R-CHOP. A duração da resposta global foi 21,4 meses superior no grupo de BR-CAP (mediana de 36,5 meses versus 15,1 meses no grupo de R-CHOP). A análise final de sobrevivência global foi realizada após um tempo mediano de seguimento de 82 meses. A mediana da sobrevivência global foi de 90,7 meses no grupo BR-CAP em comparação com 55,7 meses no grupo R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). A diferença da mediana final observada na sobrevivência global entre os dois grupos de tratamento foi de 35 meses.

Doentes com Amiloidose de cadeias leves (AL) tratada anteriormente

Um estudo aberto não aleatorizado de Fase I/II foi realizado para determinar a segurança e eficácia do bortezomib em doentes que já tinham sido anteriormente tratados para a Amiloidose de cadeias leves (AL). Não foram observados novos problemas de segurança durante o estudo e particularmente o bortezomib não exacerbou a lesão nos órgãos alvo (coração, rins e fígado). Numa análise exploratória de eficácia, em 49 doentes avaliados, tratados com doses máximas permitidas de 1,6 mg/m² uma vez por semana e com 1,3 mg/m² duas vezes por semana, foi reportada uma taxa de resposta de 67,3% (incluindo uma taxa de RC de 28,6%) medida segundo resposta hematológica (proteína-M). Para estes cortes de dose, a taxa anual de sobrevida combinada foi de 88,1%.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo bortezomib em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo e linfoma de células do manto (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Num ensaio clínico de Fase II, com braço único, para determinar a atividade, segurança e farmacocinética, realizado pelo Grupo de Oncologia Infantil, foi avaliada a atividade resultante da adição de bortezomib a regimes de poliquimioterapia de re-indução em doentes pediátricos e em doentes adultos jovens com neoplasias malignas linfoides (Leucemia Linfoblástica aguda [LLA] de células pré-B, LLA de células-T, Linfoma Linfoblástico [LL] de células-T). Um regime eficaz de poliquimioterapia de re-indução, foi administrada em 3 blocos. Bortezomib foi administrado somente nos Blocos 1 e 2 para evitar a potencial toxicidade decorrente da sobreposição da administração concomitante de medicamentos no Bloco 3.

A resposta completa (RC) foi avaliada no final do Bloco 1. Nos doentes com LLA de células B em recaída nos 18 meses após o diagnóstico (n = 27), a taxa de RC foi de 67% (IC 95%: 46, 84); a taxa de sobrevivência livre de acontecimentos em 4 meses foi de 44% (IC 95%: 26, 62). Nos doentes com LLA de células B em recaída entre os 18 e os 36 meses após o diagnóstico (n = 33), a taxa de RC foi de 79% (IC 95%: 61, 91) e a taxa de sobrevivência livre de acontecimentos em 4 meses foi de 73% (IC 95%: 54, 85). A taxa de RC nos doentes em recaída inicial com LLA de células-T (n = 22) foi de 68% (IC 95%: 45, 86) e a taxa de sobrevivência livre de acontecimentos em 4 meses foi de 67% (IC 95%: 42, 83). Os dados de eficácia reportados consideram-se inconclusivos (ver secção 4.2).

Foram incluídos e avaliados para segurança 140 doentes com LLA ou LL; a mediana de idade foi de 10 anos (intervalo de 1 a 26). Não se observaram novas preocupações de segurança quando bortezomib foi adicionado ao regime pediátrico padrão de quimioterapia preferencial no tratamento da LLA de células pré-B. Observaram-se as seguintes reações adversas (Grau \geq 3) com uma maior incidência no regime de tratamento contendo bortezomib, em comparação com o regime do estudo de controlo histórico em que o regime preferencial foi administrado isoladamente: no Bloco 1 observou-se neuropatia sensorial periférica (3% versus 0%); íleo (2,1% versus 0%); hipoxia (8% versus 2%). Neste estudo, não existem informações disponíveis sobre possíveis sequelas ou taxas de resolução de neuropatia periférica. Foram também observadas incidências mais elevadas para infeções com Grau \geq 3, neutropenia (24% versus 19%, no Bloco 1 e, 22% versus 11%, no Bloco 2), aumento da ALT (17% versus 8%, no Bloco 2), hipocaliemia (18% versus 6%, no Bloco 1 e, 21% versus 12%, no Bloco 2) e hiponatremia (12% versus 5%, no Bloco 1 e 4% versus 0, no Bloco 2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa em bólus de uma dose de 1,0 mg/m² e de 1,3 mg/m² a 11 doentes com mieloma múltiplo e com valores de depuração da creatinina superiores a 50 ml/min, a média das concentrações plasmáticas máximas da primeira dose de bortezomib foi de 57 e 112 ng/ml, respetivamente. Em doses subsequentes, a média das

concentrações plasmáticas máximas observadas foi de 67 a 106 ng/ml para a dose de 1,0 mg/m² e 89 a 120 ng/ml, para a dose de 1,3 mg/m².

Após um bólus intravenoso ou injeção subcutânea de uma dose de 1,3 mg/m² aos doentes com mieloma múltiplo (n = 14 no grupo de administração intravenosa, n = 17 no grupo de administração subcutânea), a exposição total sistémica, após administração de doses repetidas (AUC_{final}), foi equivalente para ambas as vias de administração. Após administração subcutânea, a C_{máx} (20,4 ng/ml) foi menor do que por administração intravenosa (223 ng/ml). A taxa mediana da AUC_{final} geométrica foi 0,99 e intervalos de confiança de 90% foram 80,18%-122,80%.

Distribuição

A média do volume de distribuição (Vd) de bortezomib variou de 1.659 l a 3.294 l após administração intravenosa de uma dose única ou repetida de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² em doentes com mieloma múltiplo. Isto sugere que o bortezomib se distribui mais nos tecidos periféricos. Num intervalo de concentração de bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, a ligação proteica média in vitro foi de 82,9% no plasma humano. A fração de bortezomib ligado às proteínas plasmáticas não foi dependente da concentração.

Biotransformação

Estudos in vitro em microsomas hepáticos humanos e isoenzimas humanas do citocromo P450 expressos em cDNA, indicam que o bortezomib é primariamente metabolizado por oxidação, via enzimas do citocromo P450, 3A4, 2C19 e 1A2. A principal via metabólica é a deboronização para formar dois metabolitos deboronados, que subseqüentemente sofrem hidroxilação formando vários metabolitos. Os metabolitos deboronados de bortezomib são inativos como inibidores do proteosoma 26S.

Eliminação

A média da semivida de eliminação (t_{1/2}) de bortezomib após doses múltiplas variou de 40-193 horas.

Bortezomib é eliminado mais rapidamente após a primeira dose comparativamente a doses subseqüentes. A média de depurações corporais totais foi de 102 e 112 l/h após a primeira dose para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente e variam de 15 a 32 l/h e 18 a 32 l/h após doses subseqüentes para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente.

Populações especiais

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética do bortezomib foi avaliada no primeiro ciclo de tratamento de um estudo de Fase I, que incluiu 61 doentes, inicialmente com tumores sólidos e graus variados de compromisso hepático, com regimes posológicos de bortezomib a variarem entre 0,5 e 1,3 mg/m².

Quando comparados aos doentes com função hepática normal, o compromisso hepático ligeiro não alterou a AUC relativa à dose normalizada de bortezomib. No entanto, em

doentes com compromisso hepático moderado ou grave, os valores médios de AUC da dose normalizada aumentaram aproximadamente 60%. Em doentes com compromisso hepático moderado ou grave é recomendada uma dose inicial mais baixa, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2, Quadro 6).

Compromisso renal

Um estudo farmacocinético foi conduzido em doentes com vários graus de compromisso renal, que foram classificados de acordo com os seus valores de depuração da creatinina (ClCr), nos seguintes grupos: Normal (ClCr \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), Ligeiro (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9) e Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Foi também incluído no estudo um grupo de doentes em diálise, nos quais a administração do tratamento foi feita após a diálise (n = 8). Bortezomib foi administrado por via intravenosa, duas vezes por semana, em doses de 0,7 a 1,3 mg/m². A exposição ao bortezomib (AUC e C_{máx} de dose normalizada) foi comparável entre todos os grupos (ver secção 4.2).

Idade

A farmacocinética do bortezomib foi caracterizada, após a administração duas vezes por semana de um bólus intravenoso de 1,3 mg/m² em 104 doentes pediátricos (2-16 anos de idade) com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) ou Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Com base numa análise farmacocinética da população, a depuração de bortezomib aumentou com o aumento da área de superfície corporal (ASC). A média geométrica (% CV) da depuração foi de 7,79 (25%) L/h/m², o volume de distribuição no estado estacionário foi de 834 (39%) L/m², e a semivida de eliminação foi de 100 (44%) horas. Após a correção para o efeito ASC, os outros dados demográficos, como a idade, o peso corporal e o sexo não apresentaram efeitos clinicamente significativos na depuração de bortezomib. A depuração normalizada de bortezomib na ASC em doentes pediátricos foi semelhante à observada em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bortezomib apresentou atividade clastogénica positiva (aberrações estruturais cromossómicas) em ensaios de aberração cromossómica in vitro usando células de ovário de hamster chinês (OHC) em concentrações tão baixas como 3,125 µg/ml, a menor concentração avaliada. O bortezomib não foi genotóxico quando testado em ensaios de mutagenicidade in vitro (teste de Ames) e em ensaio de micronúcleos in vivo em ratinhos.

Estudos de toxicidade de desenvolvimento no rato e coelho mostraram letalidade embrionária e fetal em doses tóxicas maternas, mas nenhuma toxicidade direta embrionária e fetal foi demonstrada em doses inferiores às doses tóxicas maternas. Não foram realizados estudos de fertilidade, mas a avaliação dos tecidos reprodutivos foi realizada nos estudos de toxicidade geral. No estudo de 6 meses no rato, foram observados efeitos degenerativos nos testículos e nos ovários. É, por isso, provável que o

bortezomib possa ter efeito potencial na fertilidade quer no sexo masculino, quer no sexo feminino. Não foram realizados estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal.

Em estudos gerais de avaliação de toxicidade em ciclos múltiplos realizados no rato e macaco, os principais órgãos-alvo incluíram o trato gastrointestinal, resultando em vômitos e/ou diarreia; tecidos hematopoiéticos e linfáticos, resultando em citopenias sanguíneas periféricas, atrofia do tecido linfoide e hipocelularidade hematopoiética da medula óssea; neuropatia periférica (observada nos macacos, ratinhos e cães) envolvendo axónios do nervo sensitivo e alterações renais ligeiras. Todos estes órgãos-alvo mostraram recuperação parcial a completa após a descontinuação do tratamento.

Com base nos estudos em animais a penetração do bortezomib através da barreira hematoencefálica parece ser limitada, e desconhece-se a relevância destes dados para os seres humanos.

Estudos farmacológicos de segurança cardiovascular em macacos e cães demonstraram que doses intravenosas correspondendo a, aproximadamente, o dobro ou triplo da dose clínica recomendada em mg/m^2 estão associadas a aumento da frequência cardíaca, diminuição da contractilidade, hipotensão e morte. Nos cães, a diminuição da contractilidade cardíaca e hipotensão responderam a uma intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou pressores. Nos estudos em cães, foi ainda observado um aumento ligeiro do intervalo QT corrigido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

1 ano

Estabilidade em uso

A estabilidade química e física em uso após primeira abertura e/ou diluição foi demonstrada durante:

- 28 dias, quando conservada a 2°C - 8°C e protegida da luz
- 28 dias, quando conservada a 25°C e protegida da luz
- 24 horas, quando conservada a 25°C e em condições normais de iluminação ambiente

no frasco para injetáveis original ou numa seringa de polipropileno.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura e/ou diluição exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizada de imediato, o tempo e as condições de armazenamento são da responsabilidade do utilizador.

Durante a preparação para administração e durante a administração não é necessário proteger o medicamento da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Mantém o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura e/ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor (tipo I) com rolha de borracha de bromobutilo com revestimento de fluoropolímero e uma cápsula de alumínio com flip-off em plástico.

Tamanhos de embalagens

1 x frasco para injetáveis de 1 ml (2,5 mg/1 ml)

5 x frasco para injetáveis de 1 ml (2,5 mg/1 ml)

1 x frasco para injetáveis de 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)

5 x frasco para injetáveis de 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

O bortezomib é um agente citotóxico. Por isso, recomenda-se precaução durante o manuseamento e a preparação de Bortezomib EVER Pharma. Recomenda-se o uso de luvas e outra roupa de proteção para evitar o contacto com a pele.

As mulheres grávidas não deverão manusear este medicamento.

A técnica asséptica deve ser estritamente observada durante o manuseamento de Bortezomib EVER Pharma, dado que não contém nenhum conservante.

Verificaram-se casos fatais de administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib EVER Pharma está disponível para administração subcutânea ou intravenosa - após diluição. Bortezomib EVER Pharma não deve ser administrado intratecalmente.

Instruções para preparação e administração

Bortezomib EVER Pharma deve ser preparado por um profissional de saúde.

Cada frasco para injetáveis contém um sobre-enchimento adicional de 0,2 ml.

Injeção intravenosa

Cada frasco para injetáveis de 1 ml de Bortezomib EVER Pharma deve ser cuidadosamente diluído com 1,8 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável para uma injeção intravenosa, utilizando uma seringa de tamanho apropriado, sem retirar a rocha do frasco para injetáveis.

OU

Cada frasco para injetáveis de 1,4 ml de Bortezomib EVER Pharma deve ser cuidadosamente diluído com 2,4 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável para uma injeção intravenosa, utilizando uma seringa de tamanho apropriado, sem retirar a rocha do frasco para injetáveis.

Após diluição, cada ml de solução contém 1 mg de bortezomib. A solução diluída é límpida e incolor a amarelo claro, com um pH final de 4 a 7. A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para deteção de eventuais partículas em suspensão e descoloração antes da administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas em suspensão, a solução diluída deve ser eliminada.

Injeção subcutânea

Cada frasco para injetáveis de Bortezomib EVER Pharma está pronto a ser utilizado para uma injeção subcutânea. Cada ml de solução contém 2,5 mg de bortezomib. A solução é límpida e incolor a amarelo claro, com um pH final de 4,0 a 5,5. A solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de eventuais partículas em suspensão e descoloração antes da administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas em suspensão, a solução deve ser eliminada.

Eliminação

Bortezomib EVER Pharma destina-se a utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º XXXXXX no INFARMED, I.P.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}