

APROVADO EM
29-10-2021
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg pó para solução injetável

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 3,5 mg de bortezomib (como um éster borônico de manitol).

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Massa liofilizada branca a esbranquiçada.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4,1 Indicações terapêuticas

Bortezomib Venus Pharma como monoterapia ou em combinação com doxorubicina lipossomal peguilada ou dexametasona é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo progressivo que receberam pelo menos 1 terapia anterior e que já foram submetidos ou são inadequados para transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Bortezomib Venus Pharma em associação com melfalano e prednisona é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente que não são elegíveis para quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Bortezomib Venus Pharma em associação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida, é indicado para o tratamento de indução de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratado previamente que são elegíveis para quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Bortezomib Venus Pharma em combinação com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto não tratado previamente, que são inadequados para transplante de células-tronco hematopoiéticas.

4,2 Posologia e método de administração

O tratamento com Bortezomib Venus Pharma deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com cancro; no entanto, Bortezomib Venus Pharma pode ser administrado por um profissional de saúde com experiência na utilização de agentes quimioterapêuticos. Bortezomib Venus Pharma deve ser reconstituído 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 Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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 em um ciclo de tratamento de 21 dias. Este período de 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Recomenda-se que os doentes recebam 2 ciclos de Bortezomib após a confirmação de uma resposta completa. Também é recomendado que os doentes que respondem que não alcançam uma remissão completa recebam um total de 8 ciclos de terapia com Bortezomib. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de bortezomib.

Ajustes de dose durante o tratamento e reinício do tratamento para monoterapia

O tratamento com bortezomib deve ser suspenso no início de qualquer toxicidade não hematológica de Grau 3 ou hematológica de Grau 4, excluindo neuropatia conforme discutido abaixo (ver também secção 4.4). Assim que os sintomas de toxicidade forem resolvidos, o tratamento com Bortezomib pode ser reiniciado com uma dose reduzida de 25% (1,3 mg/m² reduzido para 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² reduzido para 0,7 mg/m²). Se a toxicidade não for resolvida ou se ocorrer de novo com a dose mais baixa, a descontinuação do Bortezomib deve ser considerada, a menos que o benefício do tratamento supere claramente o risco.

Dor neuropática e/ou neuropatia periférica

Os doentes que apresentam dor neuropática relacionada com o bortezomib e/ou neuropatia periférica devem ser tratados conforme apresentado na Quadro 1 (ver secção 4.4). Doentes com neuropatia grave pré-existente podem ser tratados com Bortezomib somente após avaliação cuidadosa de risco/benefício.

Quadro 1: Modificações de posologia recomendadas * para neuropatia relacionada ao Bortezomib

Gravidade da neuropatia	Modificação de posologia
Grau 1 (assintomático; perda de reflexos tendinosos profundos ou parestesia) sem dor ou perda de função	Nenhum
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados; limitações nas atividades instrumentais da vida diária (ADL)**)	Reduzir Bortezomib Venus Pharma para 1,0 mg/m ² ou

	Alterar o regime posológico com Bortezomib Venus Pharma para 1,3 mg/m ² uma vez por semana
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves; limitações nos auto-cuidados ADL***)	Interromper o tratamento com Bortezomib Venus Pharma até que os sintomas de toxicidade tenham desaparecido. Quando a toxicidade desaparecer, reiniciar o tratamento com Bortezomib Venus Pharma e 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 Venus Pharma

* Com base nas modificações posológicas nos estudos de mieloma múltiplo de Fase II e III e na experiência pós-comercialização. Classificação baseada nos Critérios de Toxicidade Comuns do NCI CTCAE v 4.0.

** ADL instrumental: refere-se ao preparo de refeições, compras de mantimentos ou roupas, uso do telefone, gestão de dinheiro, etc.

*** ADL de autocuidado: refere-se a tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, ir a casa de banho, tomar medicamentos e não ficar acamado.

Terapia de combinação com doxorrubicina lipossomal peguilada

O Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

A doxorrubicina lipossomal peguilada é administrada a 30 mg/m² no dia 4 do ciclo de tratamento com Bortezomib Venus Pharma como uma perfusão intravenosa de 1 hora administrada após a injeção de Bortezomib Venus Pharma. Podem ser administrados até 8 ciclos desta terapia combinada, desde que os doentes não tenham progredido e que tolerem o tratamento. Os doentes que obtêm uma resposta completa podem continuar o tratamento por pelo menos 2 ciclos após a primeira evidência de resposta completa, mesmo que isso requeira tratamento por mais de 8 ciclos. Doentes cujos níveis de paraproteína continuam diminuindo após 8 ciclos também podem continuar enquanto o tratamento for tolerado e eles continuarem a responder.

Para obter informações adicionais sobre a doxorrubicina lipossomal peguilada, consulte o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Combinação com dexametasona

Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem

decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

A dexametasona é administrada por via oral em 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 do ciclo de tratamento com Bortezomib Venus Pharma.

Os doentes que alcançam uma resposta ou uma doença estável após 4 ciclos desta terapia combinada podem continuar a receber a mesma combinação por um máximo de 4 ciclos adicionais.

Para obter informações adicionais sobre a dexametasona, consulte o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Ajustes de dose para terapia combinada para doentes com mieloma múltiplo progressivo

Para ajustes de dosagem de Bortezomib Venus Pharma para terapia de combinação, siga as diretrizes de modificação de dose descritas em monoterapia acima.

Posologia para doentes com mieloma múltiplo não tratados anteriormente não elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas

Terapia combinada com melfalano e prednisona

Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea em combinação com melfalano oral e prednisona oral, conforme mostrado na Quadro 2. Um período de 6 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Nos Ciclos 1-4, Bortezomib Venus Pharma é administrado duas vezes por semana nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32. Nos Ciclos 5-9, Bortezomib Venus Pharma é administrado uma vez por semana nos dias 1, 8, 22 e 29. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

O melfalano e a prednisona devem ser administrados por via oral nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo de tratamento com Bortezomib Venus Pharma.

São administrados nove ciclos de tratamento desta terapia de combinação.

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

Bortezomib Venus Pharma duas vezes por semana (ciclos 1-4)												
Semana	1			2			3	4		5		6
Bz (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 Venus Pharma uma vez por semana (ciclos 5-9)												
Semana	1			2			3	4	5		6	
Bz (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

Bz = Bortezomib Venus Pharma; M = melfalano, P = prednisona

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

com melfalano e prednisolona

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 ter resolvido para o Grau 1 ou valores iniciais

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

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
Toxicidade hematológica durante um ciclo	
<ul style="list-style-type: none"> • Se forem observadas neutropenia ou trombocitopenia prolongadas de Grau 4 ou trombocitopenia com hemorragia no ciclo anterior 	Considere a redução da dose de melfalano em 25% no próximo ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> • Se a contagem de plaquetas for $\leq 30 \times 10^9/l$ ou ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ num dia de administração de Bortezomib Venus Pharma (exceto no dia 1) 	O tratamento com Bortezomib Venus Pharma terapia deve ser interrompido
<ul style="list-style-type: none"> • Se várias doses de Bortezomib Venus Pharma num ciclo forem retidas (≥ 3 doses durante a administração duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal) 	A dose de Bortezomib Venus Pharma deve ser reduzida em 1 nível de dose (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , ou de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Grau ≥ 3 toxicidades não hematológicas	Interromper o tratamento com Bortezomib Venus Pharma até que os sintomas de toxicidade tenham resolvido para Grau 1 ou para valores basais. Em seguida, o Bortezomib Venus Pharma pode ser reiniciado com uma redução do 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 o Bortezomib Venus Pharma e/ou neuropatia periférica, mantenha e/ou modifique o Bortezomib Venus Pharma conforme descrito na Quadro 1.

Para obter informações adicionais sobre o melfalano e a prednisona, consulte o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Posologia para doentes com mieloma múltiplo não tratados anteriormente elegíveis para transplante de células-tronco hematopoéticas (terapia de indução)

Terapia de associação com dexametasona

O Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

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

Quatro ciclos de tratamento desta terapia de combinação são administrados.

Terapia de associação com dexametasona e talidomida

Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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 28 dias. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

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

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

Quatro ciclos de tratamento desta combinação são administrados. Recomenda-se que os doentes com pelo menos uma resposta parcial recebam 2 ciclos adicionais.

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

Bz + Dx	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	Bz (1,3 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	-	
Bz + Dx + T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diariamente	Diariamente	-	-
	T 100 mg	-	-	Diariamente	Diariamente
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg	Diariamente	Diariamente	Diariamente	Diariamente

	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
--	----------	-------------------	------------------	---	---

Bz = Bortezomib Venus Pharma; Dx = dexametasona; T = talidomida

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

b Até 6 ciclos podem ser administrados a doentes que alcançam pelo menos uma resposta parcial após 4 ciclos

Ajustes posológicos para doentes elegíveis para transplante

Para ajustes de dosagem do Bortezomib Venus Pharma, as diretrizes de modificação da dose descritas para monoterapia devem ser seguidas.

Além disso, quando o Bortezomib Venus Pharma é administrado em combinação com outros medicamentos quimioterapêuticos, devem ser consideradas reduções de dose adequadas para estes medicamentos 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 tratado previamente

Terapia de associação com rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (BzR-CAP)

O Bortezomib Venus Pharma é administrado por injeção intravenosa ou subcutânea 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, seguido por um período de descanso de 10 dias nos dias 12- 21 Este período de 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Seis ciclos de Bortezomib são recomendados, embora para doentes com uma resposta primeiro documentada no ciclo 6, dois ciclos adicionais de Bortezomib podem ser dados. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

Os seguintes medicamentos são administrados no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 3 semanas com bortezomib como infusões intravenosas: rituximab a 375 mg/m², ciclofosfamida a 750 mg/m² e doxorrubicina a 50 mg/m².

Prednisona é administrada por via oral a 100 mg/m² nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 de cada ciclo de tratamento com Bortezomib.

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

Antes de iniciar um novo ciclo de terapia:

A contagem de plaquetas deve ser ≥ 100.000 células/ μL e a contagem absoluta de neutrófilos (ANC) deve ser ≥ 1.500 células/ μL

A contagem de plaquetas deve ser ≥ 75.000 células/ μL em doentes com infiltração da medula óssea ou sequestro esplênico

Hemoglobina ≥ 8 g/dL

As toxicidades não hematológicas devem ter resolvido para o Grau 1 ou valores de base.

O tratamento com bortezomib deve ser suspenso no início de qualquer toxicidade hematológica \geq Grau 3 não hematológica relacionada com bortezomib (excluindo neuropatia) ou \geq Toxicidade hematológica de Grau 3 (ver também secção 4.4). Para ajustes de dose, consulte a Quadro 5 abaixo.

Fatores estimuladores de colônias de granulócitos podem ser administrados para toxicidade hematológica de acordo com a prática padrão local. O uso profilático de fatores estimuladores de colônias de granulócitos deve ser considerado no caso de atrasos repetidos na administração do ciclo. A transfusão de plaquetas para o tratamento da trombocitopenia deve ser considerada quando clinicamente apropriada.

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

Toxicidade	Modificação ou atraso de posologia
Toxicidade hematológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de grau 3 com febre, neutropenia de grau 4 com duração de mais de 7 dias, contagem de plaquetas < 10.000 células/μL 	<p>Interromper o tratamento Bortezomib Venus Pharma durante até 2 semanas até que o doente tenha uma ANC ≥ 750 células/μL e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/μL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se, após Bortezomib Venus Pharma ter sido interrompido, a toxicidade não desaparecer, conforme definido acima, o Bortezomib Venus Pharma deve ser descontinuado. • Se a toxicidade for resolvida, ou seja, o doente tem um ANC ≥ 750 células/μL e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/μL, o Bortezomib Venus Pharma pode ser reiniciado com uma dose reduzida num nível de dose (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none"> • Se a contagem de plaquetas for < 25.000 células/μL. ou ANC < 750 células/μL num dia de dosagem de Bortezomib Venus Pharma (excepto no dia 1 de cada ciclo) 	O tratamento com Bortezomib Venus Pharma deve ser interrompido
Grau ≥ 3 toxicidades não hematológicas consideradas relacionadas a Bortezomib Venus Pharma	Interromper o tratamento com Venus Pharma até que os sintomas de toxicidade tenham passado para Grau 2 ou melhor. Em seguida, o Bortezomib Venus Pharma pode ser reiniciado com uma dose reduzida em um 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 ao Bortezomib Venus Pharma e/ou neuropatia periférica, retenha e/ou modifique o Bortezomib Venus Pharma conforme descrito na Quadro 1.

Adicionalmente, quando o bortezomib é administrado em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, devem ser consideradas reduções de dose

adequadas para estes medicamentos em caso de toxicidades, de acordo com as recomendações do respetivo Resumo das Características do Medicamento.

Populações especiais

Idoso

Não há evidência que sugira que ajustes de dose sejam necessários em doentes com mais de 65 anos de idade com mieloma múltiplo ou linfoma de células mentais.

Não há estudos sobre o uso de Bortezomib em doentes idosos com mieloma múltiplo não tratado previamente que são elegíveis para quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco hematopoiéticas. Portanto, nenhuma recomendação de dose pode ser feita nesta população.

Num estudo em doentes com linfoma de células do manto não tratados previamente, 42,9% e 10,4% dos doentes expostos ao bortezomib tinham idades compreendidas entre os 65-74 anos e ≥ 75 anos, respectivamente. Em doentes com idade ≥ 75 anos, ambos os regimes, BzR-CAP, bem como R-CHOP, foram menos tolerados (ver secção 4.8).

Compromisso hepática

Doentes com Compromisso hepática leve não requerem ajuste de dose e devem ser tratados com a dose recomendada. Os doentes com compromisso hepático moderado ou grave devem iniciar o tratamento com Bortezomib Venus Pharma com uma dose reduzida de 0,7 mg/m² por injeção durante o primeiro ciclo de tratamento e um aumento subsequente da dose para 1,0 mg/m² ou redução adicional da dose para 0,5 mg/m² pode ser considerado com base na tolerabilidade do doente (ver Quadro 6 e secções 4.4 e 5.2).

Quadro 6: Modificação da posologia inicial recomendada para Bortezomib Venus Pharma em doentes com Compromisso hepático

Grau de Compromisso hepático*	Nível de bilirrubina	Níveis SGOT (AST)	Modificação da dose inicial
Leve	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nenhum
	$> 1,0 \times -1,5 \times \text{ULN}$	Qualquer	Nenhum
Moderada	$> 1,5 \times -3 \times \text{ULN}$	Qualquer	Reduzir o Bortezomib Venus Pharma para 0,7 mg/m ² no primeiro ciclo de tratamento. Considere o aumento da dose para 1,0 mg/m ² ou redução adicional da dose para 0,5 mg/m ² em ciclos subsequentes com base na tolerabilidade do doente.
Grave	$> 3 \times \text{ULN}$	Qualquer	

Abreviaturas: SGOT =serum glutamic oxaloacetic transaminase;

AST = aspartate aminotransferase; ULN= Limite Superior do Intervalo Normal.

* Baseado na classificação do NCI Organ Dysfunction Working Group para categorizar comprometimento hepático (leve, moderado, grave).

Compromisso renal

A farmacocinética do bortezomib não é influenciada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²);

portanto, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. É desconhecido se a farmacocinética do bortezomib é influenciada em doentes com compromisso renal grave não submetidos a diálise (CrCL <20 ml/min/1,73 m²). Uma vez que a diálise pode reduzir as concentrações de bortezomib, Bortezomib Venus Pharma deve ser administrado após o procedimento de diálise (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de bortezomib em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados atualmente disponíveis são descritos na secção 5.1, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

Método de administração

Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg pó para solução injetável está disponível para administração intravenosa ou subcutânea.

Bortezomib Venus Pharma não deve ser administrado por outras vias. A administração intratecal resultou em morte.

Administração intravenosa

O Bortezomib Venus Pharma é administrado como uma injeção intravenosa em bólus de 3-5 segundos através de um cateter intravenoso periférico ou central seguido de uma lavagem com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortezomib Venus Pharma.

Administração subcutânea

Bortezomib Venus Pharma é administrado por via subcutânea através das coxas (direita ou esquerda) ou abdómen (direito ou esquerdo). A solução deve ser injetada por via subcutânea, em um ângulo de 45-90 °. Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas.

Se ocorrerem reações locais no local de injeção após a injeção subcutânea de Bortezomib Venus Pharma, uma solução menos concentrada de Bortezomib Venus Pharma (Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg a ser reconstituído para 1 mg/ml em vez de 2,5 mg/ml) pode ser administrada por via subcutânea ou uma troca para injeção intravenosa é recomendada.

Quando o Bortezomib Venus Pharma é administrado em combinação com outros medicamentos, consulte o Resumo das Características do Medicamento destes medicamentos para obter as 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 e pericárdica infiltrativa difusa aguda.

Quando o Bortezomib Venus Pharma é administrado em combinação com outros medicamentos, consulte os Resumos das Características do Medicamento para obter contraindicações adicionais.

4,4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando o Bortezomib Venus Pharma é administrado em combinação com outros medicamentos, o Resumo das Características do Medicamento destes outros medicamentos deve ser consultado antes do início do tratamento com Bortezomib Venus Pharma. Quando a talidomida é usada, é necessária atenção particular aos testes de gravidez e requisitos de prevenção (ver secção 4.6).

Administração intratecal

Houve casos fatais de administração intratecal inadvertida de Bortezomib. Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg pó para solução injetável é para uso intravenoso ou subcutâneo. Bortezomib Venus Pharma não deve ser administrado por via intratecal.

Toxicidade gastrointestinal

Toxicidade gastrointestinal, incluindo náuseas, diarreia, vômitos e obstipação, são muito comuns com o tratamento com Bortezomib. Foram notificados casos pouco frequentes de íleo (ver secção 4.8).

Portanto, os doentes que apresentam obstipação devem ser monitorizados cuidadosamente.

Toxicidade hematológica

O tratamento com Bortezomib está muito comumente associado a toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Em estudos em doentes com mieloma múltiplo recidivante tratados com Bortezomib e em doentes com LCM não tratado anteriormente tratados com Bortezomib em combinação com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BzR-CAP), uma das toxicidade hematológica mais comum foi a trombocitopenia transitória. As plaquetas apresentaram o valor mais baixo no dia 11 de cada ciclo de tratamento com Bortezomib e normalmente se recuperaram até os valores de base no próximo ciclo. Não houve evidência de trombocitopenia cumulativa. O nadir médio da contagem de plaquetas medido foi de aproximadamente 40% do valor de base nos estudos de mieloma múltiplo de agente único e 50% no estudo LCM. Em doentes com mieloma avançado, a gravidade da trombocitopenia foi relacionada à contagem de plaquetas pré-tratamento: para contagens de plaquetas basais <75.000/ μ l, 90% dos 21 doentes tiveram uma contagem \leq 25.000/ μ l durante o estudo, incluindo 14% <10.000/ μ l; em contraste, com uma contagem de plaquetas basal > 75.000/ μ l, apenas 14% dos 309 doentes tiveram uma contagem \leq 25.000/ μ l durante o estudo.

Em doentes com LCM (estudo LYM-3002), houve uma maior incidência (56,7% versus 5,8%) de trombocitopenia de Grau \geq 3 no grupo de tratamento com Bortezomib (BzR-CAP) em comparação com o grupo de tratamento sem Bortezomib (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona [R-CHOP]). Os dois grupos de tratamento foram semelhantes em relação à incidência geral de eventos hemorrágicos de todos os graus (6,3% no grupo BzR-CAP e 5,0% no grupo R-CHOP), bem como eventos hemorrágicos de Grau 3 e superiores (BzR-CAP : 4 doentes [1,7%]; R-CHOP: 3 doentes [1,2%]). No grupo BzR-CAP, 22,5% dos doentes receberam transfusões de plaquetas em comparação com 2,9% dos doentes no grupo R-CHOP.

Hemorragia gastrointestinal e intracerebral foram relatadas em associação com o tratamento com Bortezomib. Portanto, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes de cada dose de Bortezomib.

A terapêutica com bortezomib deve ser suspensa quando a contagem de plaquetas for $<25.000/\mu\text{l}$ ou, no caso de combinação com melfalano e prednisona, quando a contagem de plaquetas for $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (ver secção 4.2). O benefício potencial do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos, particularmente no caso de trombocitopenia moderada a grave e fatores de risco para sangramento.

Hemogramas completos (CBC) com contagem diferencial e incluindo plaquetas devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com Bortezomib. A transfusão de plaquetas deve ser considerada quando clinicamente apropriada (ver secção 4.2).

Em doentes com LCM, foi observada neutropenia transitória reversível entre os ciclos, sem evidência de neutropenia cumulativa. Os neutrófilos apresentaram os valores mais baixos no dia 11 de cada ciclo de tratamento com Bortezomib e, normalmente, recuperaram os valores base de base no próximo ciclo. No estudo LYM-3002, o suporte de fator estimulador de colônias foi dado a 78% dos doentes no braço BzR-CAP e 61% dos doentes no braço R-CHOP. Uma vez que os doentes com neutropenia apresentam risco aumentado de infecções, eles devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infecção e tratados imediatamente. Fatores estimuladores de colônias de granulócitos podem ser administrados para toxicidade hematológica de acordo com a prática padrão local.

O uso profilático de fatores estimuladores de colônias de granulócitos deve ser considerado no caso de atrasos repetidos na administração do ciclo (ver secção 4.2).

Reativação do vírus herpes zoster

A profilaxia antiviral é recomendada em doentes em tratamento com Bortezomib.

No estudo de Fase III em doentes com mieloma múltiplo não tratado anteriormente, a incidência geral de reativação de herpes-zóster foi mais comum em doentes tratados com Bortezomib + melfalano + prednisona em comparação com melfalano + prednisona (14% versus 4% respectivamente).

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

Reativação e infecção do vírus da hepatite B (VHB)

Quando o rituximabe é usado em combinação com o Bortezomib, a triagem do VHB deve sempre ser realizada em doentes com risco de infecção pelo VHB antes do início do tratamento. Os portadores de hepatite B e os doentes com histórico de hepatite B devem ser monitorizados de perto para sinais clínicos e laboratoriais de infecção VHB ativa durante e após o tratamento combinado de rituximabe com Bortezomib.

A profilaxia antiviral deve ser considerada. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de rituximabe para obter mais informações.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Casos muito raros com causalidade desconhecida de infecção pelo vírus John Cunningham (JC), resultando em LMP e morte, foram relatados em doentes tratados com Bortezomib. Os doentes com diagnóstico de LMP tiveram terapia imunossupressora anterior ou concomitante. A maioria dos casos de LMP foi

diagnosticada dentro de 12 meses da primeira dose de Bortezomib. Os doentes devem ser monitorizados em intervalos regulares quanto a quaisquer sinais ou sintomas neurológicos novos ou agravantes que possam ser sugestivos de LMP como parte do diagnóstico diferencial de problemas do SNC. Se houver suspeita de diagnóstico de LMP, os doentes devem ser encaminhados a um especialista em LMP e medidas diagnósticas apropriadas para LMP devem ser iniciadas. Suspenda o Bortezomib se LMP for diagnosticado.

Neuropatia periférica

O tratamento com Bortezomib é muito frequentemente associado à neuropatia periférica, que é predominantemente sensorial. No entanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia periférica sensorial. A incidência de neuropatia periférica aumenta no início do tratamento e foi observado que atinge o pico durante o ciclo 5.

Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados cuidadosamente quanto a sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza.

No estudo de Fase III comparando Bortezomib administrado por via intravenosa versus subcutânea, a incidência de eventos de neuropatia periférica de Grau ≥ 2 foi de 24% para o grupo de injeção subcutânea e 41% para o grupo de injeção intravenosa ($p = 0,0124$). Neuropatia periférica de grau ≥ 3 ocorreu em 6% dos doentes no grupo de tratamento subcutâneo, em comparação com 16% no grupo de tratamento intravenoso ($p = 0,0264$). A incidência de neuropatia periférica de todos os graus com Bortezomib administrado por via intravenosa foi menor nos estudos históricos com Bortezomib administrado por via intravenosa do que no estudo MMY-3021.

Os doentes que apresentam nova neuropatia periférica ou seu agravamento devem ser submetidos a avaliação neurológica e podem necessitar de uma alteração na dose, esquema ou via de administração para via subcutânea (ver secção 4.2). A neuropatia foi tratada com cuidados de suporte e outras terapias.

Deve ser considerada a monitorização precoce e regular dos sintomas de neuropatia emergente do tratamento com avaliação neurológica em doentes a receber bortezomib em combinação com medicamentos conhecidos por estarem associados a neuropatia (por exemplo, talidomida) e deve ser considerada a redução da dose apropriada ou a descontinuação do tratamento.

Além da neuropatia periférica, pode haver uma contribuição da neuropatia autonômica para algumas reações adversas, como hipotensão postural e obstipação grave com íleo. As informações sobre a neuropatia autonômica e sua contribuição para esses efeitos indesejáveis são limitadas.

Convulsões

As convulsões foram raramente relatadas em doentes sem história prévia de convulsões ou epilepsia. É necessário cuidado especial ao tratar doentes com quaisquer fatores de risco para convulsões.

Hipotensão

O tratamento com Bortezomib é frequentemente associado a hipotensão ortostática/postural. A maioria das reações adversas são de natureza ligeira a moderada e são observadas ao longo do tratamento. Os doentes que desenvolveram hipotensão ortostática com Bortezomib (injetado por via intravenosa) não apresentaram evidência de hipotensão ortostática antes do tratamento com Bortezomib. A maioria dos doentes necessitou de tratamento para sua hipotensão ortostática. Uma minoria de doentes com hipotensão ortostática apresentou eventos sincopais. A hipotensão ortostática/postural não foi relacionada de forma aguda com a perfusão em bolus de Bortezomib. O mecanismo desse evento é desconhecido, embora um componente possa ser devido à neuropatia autonômica.

A neuropatia autonômica pode estar relacionada ao Bortezomib ou o Bortezomib pode agravar uma condição subjacente, como neuropatia diabética ou amiloidótica. Aconselha-se precaução ao tratar doentes com história de síncope a receber medicamentos conhecidos por estarem associados a hipotensão; ou que estão desidratados devido a diarreias recorrentes ou vômitos. O tratamento da hipotensão ortostática/postural pode incluir ajuste de medicamentos anti-hipertensivos, reidratação ou administração de mineralocorticosteróides e/ou simpaticomiméticos. Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se sentirem sintomas de tonturas, desmaios ou desmaios.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES)

Houve relatos de PRES em doentes recebendo Bortezomib. PRES é uma condição neurológica rara, frequentemente reversível e de evolução rápida, que pode se manifestar com convulsão, hipertensão, cefaleia, letargia, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos. A imagem do cérebro, de preferência a ressonância magnética (MRI), é usada para confirmar o diagnóstico. Em doentes que desenvolvem PRES, o Bortezomib deve ser descontinuado.

Insuficiência Cardíaca

O desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e/ou novo início de fração de ejeção ventricular esquerda diminuída foi relatado durante o tratamento com Bortezomib. A retenção de líquidos pode ser um fator predisponente para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Doentes com fatores de risco para doenças cardíacas existentes devem ser monitorados de perto.

Investigações de eletrocardiograma

Ocorreram casos isolados de prolongamento do intervalo QT em estudos clínicos; a causalidade não foi estabelecida.

Distúrbios pulmonares

Têm havido notificações raras de doença pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiologia desconhecida, como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar e síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA) em doentes a receber bortezomib (ver secção 4.8). Alguns desses eventos foram fatais. Uma radiografia de tórax pré-tratamento é recomendada para servir como uma base para possíveis alterações pulmonares pós-tratamento.

No caso de sintomas pulmonares novos ou seu agravamento (por exemplo, tosse, dispneia), uma avaliação diagnóstica imediata deve ser realizada e os doentes tratados adequadamente. A relação benefício/risco deve ser considerada antes de continuar a terapia com Bortezomib.

Em um ensaio clínico, dois doentes (de 2) que receberam citarabina em altas doses (2 g/m² por dia) por perfusão contínua durante 24 horas com daunorrubicina e Bortezomib para leucemia mielóide aguda recorrente morreram de SDRA no início do curso da terapia, e o estudo foi encerrado. Portanto, este regime específico com administração concomitante com citarabina em altas doses (2 g/m² por dia) por perfusão contínua durante 24 horas não é recomendado.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

O bortezomib é metabolizado pelas enzimas hepáticas. A exposição ao Bortezomib é aumentada em doentes com compromisso hepático moderado ou grave; estes doentes devem ser tratados com bortezomib em doses reduzidas e monitorizados de perto quanto a toxicidades (ver secções 4.2 e 5.2).

Reações hepáticas

Foram notificados casos raros de Compromisso hepática em doentes a receber bortezomib e medicamentos concomitantes e com problemas médicos subjacentes graves. Outras reações hepáticas relatadas incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e hepatite. Essas alterações podem ser reversíveis após a descontinuação de bortezomib (ver secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

Como o Bortezomib é um agente citotóxico e pode matar rapidamente as células plasmáticas malignas e as células LCM, as complicações da síndrome de lise tumoral podem ocorrer. Os doentes com risco de síndrome de lise tumoral são aqueles com alta carga tumoral antes do tratamento. Esses doentes devem ser monitorados de perto e devem ser tomadas as devidas precauções.

Medicamentos concomitantes

Os doentes devem ser monitorados de perto quando administrado Bortezomib em combinação com inibidores potentes do CYP3A4. Deve-se ter cuidado quando o bortezomib é combinado com substratos do CYP3A4- ou CYP2C19 (ver secção 4.5).

A função hepática normal deve ser confirmada e precaução deve ser exercida em doentes recebendo hipoglicemiantes orais (ver secção 4.5).

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos, como reação do tipo doença do soro, poliartrite com erupção cutânea e glomerulonefrite proliferativa, foram relatadas raramente. O bortezomib deve ser descontinuado se ocorrerem reações graves.

4,5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Em vitro estudos 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 se espera que o fenótipo de metabolizador fraco do CYP2D6 afete a disposição geral do bortezomib.

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, na farmacocinética do Bortezomib (injetado por via intravenosa), mostrou um aumento médio da AUC do Bortezomib de 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) com base em dados de 12 doentes. Portanto, os doentes devem ser monitorizados de perto quando administrado Bortezomib em combinação com inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir).

Em um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do omeprazol, um potente inibidor do CYP2C19, na farmacocinética do Bortezomib (injetado por via intravenosa), não houve efeito significativo na farmacocinética do Bortezomib com base nos dados de 17 doentes.

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito da rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, na farmacocinética do Bortezomib (injetado por via intravenosa), mostrou uma redução média da AUC do Bortezomib de 45% com base em dados de 6 doentes. Portanto, o uso concomitante de Bortezomib com fortes indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hipericão) não é recomendado, pois a eficácia pode ser reduzida.

No mesmo estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito da dexametasona, um indutor do CYP3A4 mais fraco, na farmacocinética do Bortezomib (injetado por via intravenosa), não houve efeito significativo na farmacocinética do Bortezomib com base nos dados de 7 doentes.

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do melfalano-prednisona na farmacocinética do Bortezomib (injetado por via intravenosa) mostrou um aumento médio da AUC do Bortezomib de 17% com base em dados de 21 doentes. Este resultado não é considerado clinicamente relevante.

Durante os ensaios clínicos, foram notificadas de forma pouco frequente e frequente hipoglicemia e hiperglicemia em doentes diabéticos a receber hipoglicêmicos orais. Doentes em uso de agentes antidiabéticos orais recebendo tratamento com Bortezomib podem requerer monitorização cuidadosa de seus níveis de glicose no sangue e ajuste da dose de seus antidiabéticos.

4,6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

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

Se bortezomib 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 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 de bortezomib nos lactentes, a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com bortezomib.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com bortezomib (ver secção 5.3).

4,7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Bortezomib pode ter uma influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Bortezomib 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).

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas pouco frequentemente durante o tratamento com bortezomib 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, vômitos, fadiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periférica (incluindo sensorial), cefaleia, parestesia, diminuição do apetite, dispneia, erupção cutânea, herpes zoster e mialgia.

Resumo tabelar das reações adversas

Mieloma múltiplo

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

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e grupos de frequência. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. A Quadro 7 foi gerada usando a versão 14.1 do MedDRA.

As reações adversas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos também estão incluídas.

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

Classe de órgão do sistema	Incidência	Reação adversa
Infecções e infestações	Frequentes	Herpes zoster (incluindo disseminado e oftálmico), Pneumonia *, Herpes simplex *, Infecção fúngica *
	Pouco frequentes	Infecção *, Infecções bacterianas *, Infecções virais *, Sepsis (incluindo Choque séptico) *, Broncopneumonia, Infecção por vírus de Herpes *, Meningoencefalite herpética #, Bacteriemia (incluindo estafilocócica), Hordeolum, Influenza, Celulite, Infecção relacionada a dispositivos, Infecção de pele *, Infecção de ouvido *, infecção estafilocócica, infecção dentária *

	Raro	Meningite (incluindo bacteriana), infecção pelo vírus Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalite, Mastoidite, Síndrome de fadiga pós-viral
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Raro	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renais, Mass, Micose fungóide, Neoplasia benigna *
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 #
	Raro	Coagulação intravascular disseminada, Trombocitose *, Síndrome de hiperviscosidade, Distúrbio plaquetário NOS, Microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopênica) #, NOS desordem sanguínea, Diátese hemorrágica, Infiltração linfocítica
Doenças do sistema imunológico	Pouco frequentes	Angioedema#, hipersensibilidade *
	Raro	Choque anafilático, amiloidose, reação mediada por imunocomplexos do tipo III
Desordens endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Cushing *, hipertireoidismo *, secreção inadequada de hormona antidiurética
	Raro	Hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e nutrição	Muito Frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação, Hipocalemia *, Hiponatremia *, Glicemia anormal *, Hipocalcemia *, Anormalidade enzimática *
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral, déficit de crescimento *, hipomagnesemia *, hipofosfatemia *, hipercalemia *, hipercalcemia *, hipernatremia *, ácido úrico anormal *, diabetes mellitus *, retenção de líquidos
	Raro	Hipermagnesemia *, acidose, desequilíbrio eletrolítico *, sobrecarga de fluidos, hipocloremia *, hipovolemia, hiperclorémia *, hiperfosfatemia *, distúrbio metabólico, deficiência do complexo de vitamina B, deficiência de vitamina B12, gota, aumento de apetite, intolerância ao álcool

Distúrbios psiquiátricos	Frequentes	Transtornos e distúrbios do humor *, distúrbio de ansiedade *, distúrbios e distúrbios do sono *
	Pouco frequentes	Transtorno mental *, Alucinação *, Transtorno psicótico *, Confusão *, Inquietação
	Raro	Ideação suicida *, Transtorno de adaptação, Delírio, Libido diminuído
Doenças do sistema nervoso	MuitoFrequentes	Neuropatias *, Neuropatia sensorial periférica, Disestesia *, Neuralgia *
	Frequentes	Neuropatia motora *, perda de consciência (incluindo síncope), tontura *, disgeusia *, letargia, dor de cabeça *
	Pouco frequentes	Tremor, Neuropatia sensorimotora periférica, Discinesia *, Distúrbios de coordenação e equilíbrio cerebelares *, Perda de memória (excluindo demência) *, Encefalopatia *, Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível #, Neurotoxicidade, Distúrbios convulsivos *, Neuralgia pós-herpética, Distúrbio da fala *, Síndrome das pernas inquietas , Enxaqueca, Ciática, Perturbação da atenção, Reflexos anormais *, Parosmia
Raro	Hemorragia cerebral *, Hemorragia intracraniana (incluindo subaracnóide) *, Edema cerebral, Acidente isquêmico transitório, Coma, Desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, Neuropatia autonômica, Paralisia cerebral *, Paralisia *, Paresia *, Presíncope, Síndrome da raiz do cérebro, Desordem cerebrovascular, Nervo lesão, hiperatividade psicomotora, compressão da medula espinhal, transtorno cognitivo NOS, disfunção motora, transtorno do sistema nervoso NOS, radiculite, baba, hipotonia, Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatia desmielinizante#	
Doenças oculares	Frequentes	Edema ocular *, visão anormal *, conjuntivite *
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular *, infecção palpebral *, Chalazion #, Blefarite #, Inflamação ocular *, Diplopia, Olho seco *, Irritação ocular *, Dor ocular, Lacrimação aumentada, Secreção ocular
	Raro	Lesão da córnea *, Exoftalmia, Retinite, Scotoma, Distúrbio ocular (incluindo.pálpebras) NOS, Dacrioadenite

		adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatia óptica #, Diferentes graus de deficiência visual (até cegueira) *
Doenças do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem*
	Pouco frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos) *, Audição prejudicada (até e incluindo surdez), Desconforto no ouvido *
	Raro	Hemorragia do ouvido, neuronite vestibular, distúrbio do ouvido NOS
Distúrbios cardíacos	Pouco frequentes	Tamponamento cardíaco #, Paragem cardiopulmonar *, fibrilação cardíaca (incluindo atrial), Insuficiência cardíaca (incluindo ventricular esquerdo e direito) *, arritmia *, taquicardia *, palpitações, angina pectoris, pericardite (incluindo derrame pericárdico) *, cardiomiopatia *, Disfunção ventricular *, bradicardia
	Raro	Flutter atrial, Enfarte do miocárdio *, Bloqueio atrioventricular *, Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogênico), Torsade de pointes, Angina instável, Perturbação das válvulas cardíacas *, Compromisso da artéria coronária, Paragem sinusal
Desordens vasculares	Frequentes	Hipotensão *, hipotensão ortostática, hipertensão *
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral #, Trombose venosa profunda *, Hemorragia *, Tromboflebite (incluindo superficial), Colapso circulatório (incluindo. Choque hipovolêmico), Flebite, Rubor *, Hematoma (incluindo perirrenal) *, Má circulação periférica *, Vasculite, Hiperemia (incluindo ocular) *
	Raro	Embolia periférica, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatação, Descoloração da veia, Insuficiência venosa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia *, epistaxe, infecção do trato respiratório superior/inferior *, tosse *
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluindo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar #, Broncospasmo, Doença pulmonar obstrutiva crônica *, Hipoxemia *, Congestão do trato respiratório *, Hipóxia, Pleurisia *, Soluços, Rinorreia, Disfonia, Sibilância
	Raro	Compromisso respiratória, Síndrome da

		dificuldade respiratória aguda, Apneia, Pneumotórax, Atelectasia, Hipertensão pulmonar, Hemoptise, Hiperventilação, Ortopneia, Pneumonite, Alcalose respiratória, Taquipneia, Fibrose pulmonar, Desordem brônquica *, Hipocapnia *, Garganta apertada, Infiltração pulmonar, Garganta seca, secreção aumentada das vias aéreas superiores, irritação da garganta, síndrome de tosse das vias aéreas superiores
Doenças gastrointestinais	MuitoFrequentes	Sintomas de náusea e vômito *, diarréia *, Obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (inc mucosa) *, Dispepsia, Estomatite *, Distensão abdominal, Dor orofaríngea *, Dor abdominal (incluindo gastrointestinal e dor esplênica) *, Distúrbio oral *, Flatulência
	Pouco frequentes	Pancreatite (incluindo. Crônica) *, Hematemese, Edema labial *, Obstrução gastrointestinal (incluindo obstrução do intestino delgado, íleo) *, Desconforto abdominal, Ulceração oral *, Enterite *, Gastrite *, Sangramento gengival, Doença do refluxo gastroesofágico *, Colite (incluindo clostrídio difficile) *, Colite isquêmica #, Inflamação gastrointestinal *, Disfagia, Síndrome do intestino irritável, Distúrbio gastrointestinal NOS, Língua saburrosa, Distúrbio da motilidade gastrointestinal *, Distúrbio das glândulas salivares *
	Raro	Pancreatite aguda, peritonite *, edema de língua *, ascite, esofagite, queilite, incontinência fecal, atonia do esfíncter anal, faecaloma *, ulceração e perfuração gastrointestinal *, hipertrofia gengival, megacólon, corrimento retal, atonia do esfíncter anal, fecaloma *, ulceração e perfuração gastrointestinal *, hipertrofia gengival, megacólon, corrimento retal, vesícula orofaríngea, periodontite anal *, dor labial, periodontite fissura, alteração do hábito intestinal, Proctalgia, fezes anormais
Doenças hepatobiliares	Frequentes	Anormalidade da enzima hepática *
	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo distúrbio hepático), hepatite *, colestase
	Raro	Insuficiência hepática, Hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatite por citomegalovírus, Hemorragia hepática, Colelitíase

Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Frequentes	Erupção cutânea *, prurido *, eritema, pele seca
	Pouco frequentes	Eritema multiforme, Urticária, Dermatose neutrofílica febril aguda, Erupção cutânea tóxica, Necrólise epidérmica tóxica #, Síndrome de Stevens-Johnson #, Dermatite *, Desordem capilar *, Petéquias, Equimoses, Lesão cutânea, Púrpura, Massa cutânea *, Psoríase, Hiperidrose noturna, suores, úlcera de decúbito #, acne *, bolha *, distúrbio de pigmentação *
	Raro	Reação cutânea, Infiltração linfocítica de Jessner, Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, Hemorragia subcutânea, Livedo reticularis, Endurecimento da pele, Pápula, Reação de fotossensibilidade, Seborreia, Suor frio, Distúrbio cutâneo NOS, Eritrose, Úlcera cutânea, Distúrbio ungueal
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	MuitoFrequentes	Dor musculoesquelética *
	Frequentes	Espasmos musculares *, Dor nas extremidades, Fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Espasmos musculares, inchaço nas articulações, artrite *, rigidez articular, miopatias *, sensação de peso
	Raro	Rabdomiólise, Síndrome da articulação temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dor na mandíbula, Distúrbio ósseo, Inflamações e infecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo *, Cisto 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, Distúrbio da micção *, Proteinúria, Azotemia, Oligúria *, Polaciúria
	Raro	Irritação da bexiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Hemorragia vaginal, dor genital *, disfunção erétil,
	Raro	Distúrbio testicular *, Prostatite, Distúrbio mamário feminino, Sensibilidade epididimal, Epididimite, Dor pélvica, Ulceração vulvar
Doenças congênicas, familiares e genéticas	Raro	Aplasia, Malformação gastrointestinal, Ictiose
Perturbações gerais e condições no local de administração	MuitoFrequentes	Pirexia *, fadiga, astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), calafrios, dor *, mal-estar *

	Pouco frequentes	Deterioração da saúde física geral *, Edema facial *, Reação no local da injeção *, Distúrbio da mucosa *, Dor no peito, Distúrbio da marcha, Sensação de frio, Extravasamento *, Complicação relacionada ao cateter *, Mudança na sede *, Desconforto no peito, Sensação de mudança de temperatura corporal * , Dor no local de injeção *
	Raro	Morte (incluindo súbita), falência de múltiplos órgãos, hemorragia no local da injeção *, hérnia (incluindo hiato) *, cicatrização prejudicada *, inflamação, flebite no local da injeção *, sensibilidade, úlcera, irritabilidade, dor torácica não cardíaca, dor no local do cateter, Sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição de peso
	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia *, Análise de proteína anormal *, Peso aumentado, Teste de sangue anormal *, Proteína C reativa aumentada
	Raro	Gases sanguíneas anormais *, Anormalidades no eletrocardiograma (incluindo prolongamento QT) *, Razão normalizada internacional anormal *, pH gástrico diminuído, Agregação plaquetária aumentada, Troponina I aumentada, Identificação de vírus e sorologia *, Análise de urina anormal *
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Pouco frequentes	Queda, Contusão
	Raro	Reação transfusional, fraturas *, calafrios *, lesão facial, lesão articular *, queimaduras, laceração, dor processual, lesões por radiação *
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Raro	Ativação de macrófagos

NOS = não especificado de outra forma

* Agrupamento de mais de um termo preferencial MedDRA.

Reação adversa 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 rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BzR-CAP) versus 242 doentes tratados com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisristina [-CHOP] foi relativamente consistente com o observado em doentes com mieloma múltiplo com as principais diferenças descritas abaixo. Outras reações adversas medicamentosas identificadas

associadas ao uso da terapia combinada (BzR-CAP) foram infecção por hepatite B (<1%) e isquemia miocárdica (1,3%). As incidências semelhantes desses eventos em ambos os braços de tratamento indicaram que essas reações adversas ao medicamento não são atribuíveis ao Bortezomib sozinho.

As reações adversas a medicamentos identificadas como aquelas com incidência $\geq 1\%$, incidência semelhante ou superior no braço BzR-CAP e com pelo menos uma relação causal possível ou provável com os componentes do braço BzR-CAP, estão listadas na Quadro 8 abaixo. Também estão incluídas as reações adversas a medicamentos identificadas no braço BzR-CAP que foram consideradas pelos investigadores como tendo pelo menos uma relação causal possível ou provável com o Bortezomib com base nos dados históricos dos estudos de mieloma múltiplo.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e grupos de frequência. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito raros ($<1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. A Quadro 8 foi gerada usando a versão 16 do MedDRA.

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

Classe de órgão do sistema	Incidência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito Frequentes	Pneumonia*
	Frequentes	Sepsis incluindo choque séptico) *, Herpes zoster (incluindo disseminado e oftálmico), Infecção pelo vírus Herpes *, Infecções bacterianas *, Infecção do trato respiratório superior/inferior *, 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 nutrição	Muito Frequentes	Diminuição do apetite

	Frequentes	Hipocalemia *, glicose sanguínea anormal *, hiponatremia *, diabetes mellitus *, retenção de líquidos
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios psiquiátricos	Frequentes	Perturbações e distúrbios do sono *
Doenças do sistema nervoso	Muito Frequentes	Neuropatia sensorial periférica, disestesia *, neuralgia *
	Frequentes	Neuropatias *, Neuropatia motora *, Perda de consciência (incluindo síncope), Encefalopatia *, Neuropatia sensório-motora periférica, Tontura *, Disgeusia *, Neuropatia autonômica
	Pouco frequentes	Desequilíbrio do sistema nervoso autônomo
Distúrbios oculares	Frequentes	Visão anormal *
Doenças do ouvido e do labirinto	Frequentes	Disacusia (incluindo zumbido) *
	Pouco frequentes	Vertigens *, deficiência auditiva (até e incluindo surdez)
Distúrbios cardíacos	Frequentes	Fibrilação cardíaca (incluindo atrial), arritmia *, insuficiência cardíaca (incluindo ventricular esquerdo e direito) *, isquemia miocárdica, disfunção ventricular *
	Pouco frequentes	Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogênico)
Desordens vasculares	Frequentes	Hipertensão *, hipotensão *, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia *, tosse *, soluços
	Pouco frequentes	Síndrome da dificuldade respiratória aguda, Embolia pulmonar, Pneumonite, Hipertensão pulmonar, Edema pulmonar (incluindo agudo)
Problemas gastrointestinais	Muito Frequentes	Sintomas de náusea e vômito *, diarreia *, estomatite *, obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo mucosa) *, Distensão abdominal, Dispepsia, Dor orofaríngea *, Gastrite *, Ulceração oral *, Desconforto abdominal, Disfagia, Inflamação gastrointestinal *, Dor abdominal (incluindo gastrointestinal e dor esplênica) *, Distúrbio oral *
	Pouco frequentes	Colite (incluindo clostridium difficile) *
Doenças hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo distúrbio hepático)

	Pouco frequentes	Insuficiência hepática
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Muito Frequentes	Desordem capilar *
	Frequentes	Prurido *, dermatite *, erupção cutânea *
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares *, Dor musculoesquelética *, Dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Infecção do trato urinário*
Perturbações gerais e condições no local de administração	Muito Frequentes	Pirexia *, fadiga, astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), calafrios, reação no local da injeção *, mal-estar *
Investigações	Frequentes	Hiperbilirrubinemia *, Análises de proteínas anormais *, Aumento de peso, Diminuição de peso

* Agrupamento de mais de um termo preferencial MedDRA.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reativação do vírus herpes zoster

Mieloma múltiplo

A profilaxia antiviral foi administrada a 26% dos doentes no braço Bz + M + P. A incidência de herpes zoster entre os doentes no grupo de tratamento Bz + M + P foi de 17% para doentes não administrados profilaxia antiviral em comparação com 3% para doentes administrados com profilaxia antiviral.

Linfoma de células do manto

A profilaxia antiviral foi administrada a 137 de 240 doentes (57%) no braço BzR-CAP. A incidência de herpes zoster entre os doentes no braço BzR-CAP foi de 10,7% para doentes não administrados profilaxia antiviral em comparação com 3,6% para doentes aos quais foi administrada profilaxia antiviral (ver secção 4.4).

Reativação e infecção do vírus da hepatite B (VHB)

Linfoma de células do manto

A infecção por VHB com desfecho fatal ocorreu em 0,8% (n = 2) dos doentes no grupo de tratamento sem Bortezomib (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; R-CHOP) e 0,4% (n = 1) dos doentes recebendo Bortezomib em combinação com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BzR-CAP). A incidência geral de infecções por hepatite B foi semelhante em doentes tratados com BzR-CAP ou com R-CHOP (0,8% vs 1,2% respectivamente).

Neuropatia periférica em regimes de combinação

Mieloma múltiplo

Em ensaios em que o bortezomib foi administrado como tratamento de indução em combinação com dexametasona (estudo IFM-2005-01) e dexametasona-talidomida

(estudo MMY-3010), a incidência de neuropatia periférica nos regimes de combinação é apresentada na 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)	Bz Dx (N = 239)	TDx (N = 126)	Bz TDx (N = 130)
Incidência de PN (%)				
Todos os graus de PN	3	15	12	45
≥ PN Grau 2	1	10	2	31
≥ Grau 3 PN	<1	5	0	5
Descontinuação devido a PN (%)	<1	2	1	5

VDDx = vincristina, doxorrubicina, dexametasona; Bz Dx = Bortezomib Venus Pharma, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; Bz TDx = Bortezomib Venus Pharma, talidomida, dexametasona; PN = neuropatia periférica

Nota: a neuropatia periférica incluiu os termos preferidos: neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica e polineuropatia.

Linfoma de células do manto

No estudo LYM-3002 no qual o Bortezomib foi administrado com rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CAP), a incidência de neuropatia periférica nos regimes de combinação é apresentada na quadro abaixo:

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

	BzR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidência de PN (%)		
All GradePN	30	29
≥ PN Grau 2	18	9
≥ Grau 3 PN	8	4

Descontinuação devido a PN (%)	2	<1
--------------------------------	---	----

BzR-CAP = Bortezomib Venus Pharma, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona; R-CHOP = rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; PN = neuropatia periférica

Neuropatia periférica incluiu os termos preferidos: neuropatia sensorial periférica, neuropatia periférica, neuropatia motora periférica e neuropatia sensorio-motora periférica

Doentes idosos com LCM

42,9% e 10,4% dos doentes no braço BzR-CAP estavam na faixa de 65-74 anos e \geq 75 anos de idade, respectivamente. Embora em doentes com idade \geq 75 anos, o BzR-CAP e o R-CHOP tenham sido menos tolerados, a taxa de eventos adversos graves nos grupos BzR-CAP foi de 68%, em comparação com 42% no grupo R-CHOP.

Diferenças notáveis no perfil de segurança de Bortezomib administrado por via subcutânea versus intravenosa como agente único

No estudo de Fase III, os doentes que receberam Bortezomib por via subcutânea em comparação com a administração intravenosa tiveram uma incidência geral 13% menor de reações adversas emergentes do tratamento que eram de Grau 3 ou superior em toxicidade, e uma incidência 5% menor de descontinuação de Bortezomib. A incidência geral de diarreia, dor gastrointestinal e abdominal, condições astênicas, infecções do trato respiratório superior e neuropatias periféricas foram 12% -15% mais baixas no grupo subcutâneo do que no grupo intravenoso. Além disso, a incidência de neuropatias periféricas de Grau 3 ou superior foi 10% menor, e a taxa de interrupção devido a neuropatias periféricas 8% menor para o grupo subcutâneo em comparação com o grupo intravenoso.

Seis por cento dos doentes tiveram uma reação local adversa à administração subcutânea, principalmente vermelhidão. Os casos foram resolvidos numa mediana de 6 dias, modificação da dose foi necessária em dois doentes. Dois (1%) dos doentes tiveram reações graves; 1 caso de prurido e 1 caso de vermelhidão.

A incidência de morte com o tratamento foi de 5% no grupo de tratamento subcutâneo e 7% no grupo de tratamento intravenoso. A incidência de morte por "doença progressiva" foi de 18% no grupo subcutâneo e 9% no grupo intravenoso.

Retratamento de doentes com mieloma múltiplo recidivante

Em um estudo no qual o retratamento de Bortezomib foi administrado em 130 doentes com mieloma múltiplo recidivante, que anteriormente tiveram pelo menos uma resposta parcial em um regime contendo Bortezomib, os eventos adversos de todos os graus mais comuns ocorrendo em pelo menos 25% dos doentes foram trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia (37%), diarreia (35%) e Obstipação (28%). Neuropatia periférica de todos os graus e neuropatia periférica de grau \geq 3 foram observados em 40% e 8,5% dos doentes, respectivamente.

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 por meio de

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4,9 Sobredosagem

Em doentes, a sobredosagem com mais de duas vezes a dose recomendada foi associada ao início agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia com desfechos fatais. Para estudos pré-clínicos de farmacologia de segurança cardiovascular, ver secção 5.3.

Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem com bortezomib. Em caso de sobredosagem, os sinais vitais do doente devem ser monitorizados e devem ser prestados cuidados de suporte adequados para manter a pressão arterial (como 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: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX32.

Mecanismo de ação

O Bortezomib é um inibidor do proteassoma. É projetado especificamente para inibir a atividade semelhante à quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um grande complexo de proteínas que degrada as proteínas ubiquitinadas. A via ubiquitina-proteassoma desempenha um papel essencial na regulação do turnover de proteínas específicas, mantendo assim a homeostase dentro das células. A inibição do proteassoma 26S evita esta proteólise direcionada e afeta múltiplas cascatas de sinalização dentro da célula, resultando em última instância na morte da célula cancerígenas.

O Bortezomib é altamente seletivo para o proteassoma. Em concentrações de 10 µM, o Bortezomib não inibe nenhum de uma ampla variedade de receptores e proteases pesquisadas e é mais de 1.500 vezes mais seletivo para o proteassoma do que para sua próxima enzima preferida.

A cinética de inibição do proteassoma foi avaliada in vitro, e o Bortezomib se dissociou do proteassoma com um t^{1/2} de 20 minutos, demonstrando que a inibição do proteassoma pelo Bortezomib é reversível

A inibição do proteossoma 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-kB). A inibição do proteossoma resulta em paragem do ciclo celular e apoptose. NF-kB é um fator de transcrição cuja ativação é necessária para muitos aspectos da carcinogénese, incluindo crescimento e sobrevivência celular, angiogénese, interações célula-célula e metastização. No mieloma, o Bortezomib afeta a capacidade das células do mieloma de interagir com o microambiente da medula óssea.

Os experimentos demonstraram que o Bortezomib é citotóxico para uma variedade de tipos de células cancerígenas e que as células cancerígenas são mais sensíveis aos efeitos pró-apoptóticos da inibição do proteossoma do que as células normais. O Bortezomib causa redução do crescimento tumoral in vivo em muitos modelos pré-clínicos de tumor, incluindo mieloma múltiplo.

Dados de modelos in vitro, ex-vivo e animais com Bortezomib sugerem que ele aumenta a diferenciação e atividade dos osteoblastos e inibe a função dos osteoclastos. Esses efeitos foram observados em doentes com mieloma múltiplo afetado por uma doença osteolítica avançada e tratados com Bortezomib.

Eficácia clínica em mieloma múltiplo não previamente tratado

Um estudo clínico prospectivo 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 injetado por via intravenosa) em associação com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultaram na melhoria do tempo até à progressão (TTP) quando comparadas com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em doentes com mieloma múltiplo não tratado previamente. O tratamento foi administrado por um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi interrompido precocemente devido à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A idade média dos doentes no estudo foi de 71 anos, 50% eram do sexo masculino, 88% eram caucasianos e a pontuação mediana do status de desempenho de Karnofsky para os doentes foi de 80. Os doentes tinham mieloma de cadeia leve/IgG/IgA em 63%/25%/8% de instâncias, uma hemoglobina mediana de 105 g/l, e uma contagem mediana de plaquetas de 221,5 x 10⁹/l. Proporções semelhantes de doentes tiveram depuração da creatinina ≤ 30 ml/min (3% em cada braço).

No momento de uma análise provisória pré-especificada, o desfecho primário, o tempo até à progressão, foi alcançado e os doentes no braço M + P receberam tratamento com Bz + M + P. O acompanhamento médio foi de 16,3 meses. A atualização de sobrevida final foi realizada com uma duração mediana de acompanhamento de 60,1 meses. Um benefício de sobrevida estatisticamente significativo em favor do grupo de tratamento Bz + M + P foi observado (HR = 0,695; p = 0,00043), apesar das terapias subseqüentes incluindo regimes baseados em Bortezomib. A sobrevida média para o grupo de tratamento Bz + M + P foi de

56,4 meses em comparação com 43,1 para o grupo de tratamento M + P. Os resultados de eficácia são apresentados na Quadro 11:

Quadro 11: Resultados de eficácia após a atualização de sobrevivência final para o estudo VISTA

Eficácia endpoints	Bz + M + P n = 344	M + P n = 338
Tempo até à progressão		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana (CI 95%)	20,7 meses (17,6, 24,7)	15,0 meses (14,1, 17,9)
Risco relativob (CI 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valore- p c	0,000002	
Sobrevivência livre de progressão		
Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana (CI 95%)	18,3 meses (16,6, 21,7)	14,0 meses (11,1, 15,0)
Risco relativob (CI 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	
Valore- p c	0,00001	
Sobrevivência geral*		
Eventos (mortes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medianaa (CI 95%)	56,4 meses (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Risco relativob (CI 95%)	0,695 (0,567, 0,852)	
Valore- p c	0,00043	

Taxa de resposta	n = 337	n = 331
população e n = 668		
CR f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR f n (%)	238 (71)	115 (35)
valor -pd	<10 -10	
Redução na proteína M sérica	n = 336	n = 331
população g n = 667		
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo até à primeira resposta em CR + PR		
Mediana	1,4 mês	4,2 meses
Medianaa da duração de resposta		
CR f	24,0 meses	12,8 meses
CR + PR f	19,9 meses	13,1 meses
Tempo até ao tratamento seguinte		
Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medianaa	27,0 meses	19,2 meses
(CI 95%)	(24,7, 31,1)	(17,0, 21,0)
Risco relativob	0,557	
(CI 95%)	(0,462, 0,671)	
Valore- p c	<0,000001	

a Estimativa de Kaplan-Meier.

bA estimativa da Risco relativo é baseada em um 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 com base no teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação: β 2-microglobulina, albumina e região

d Valor de p para a taxa de resposta (CR + PR) do teste qui-quadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustado para os fatores de estratificação

e A população de resposta inclui doentes que tinham doença mensurável no início do estudo

fCR = Resposta Completa; PR = Resposta parcial. Critérios EBMT

g Todos os doentes aleatorizados com doença secretora

* Atualização de sobrevivência com base em uma duração média de acompanhamento de 60,1 meses

mo: meses

CI = intervalo de confiança

Doentes elegíveis para transplante de células estaminais

Dois ensaios clínicos aleatorizados, abertos e multicêntricos de Fase III (IFM-2005-01, MMY-3010) foram realizados para demonstrar a segurança e eficácia do Bortezomib em combinações duplas e triplas com outros agentes quimioterápicos, como terapia de indução antes do transplante de células-tronco em doentes com mieloma múltiplo não tratado anteriormente.

No estudo IFM-2005-01, o Bortezomib combinado com dexametasona [BzDx, n = 240] foi comparado com vincristina-doxorrubicina-dexametasona [VDDx, n = 242]. Os doentes do grupo BzDx 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 dias 9 a 12, nos Ciclos 1 e 2, e nos dias 1 a 4 nos Ciclos 3 e 4).

Os transplantes de células estaminais autólogas foram recebidos por 198 (82%) doentes e 208 (87%) doentes nos grupos VDDx e BzDx, respectivamente; a maioria dos doentes foi submetida a um único procedimento de transplante. As características demográficas e basais da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A idade média dos doentes no estudo foi de 57 anos, 55% eram do sexo masculino e 48% dos doentes apresentavam citogenética de alto risco. A duração média do tratamento foi de 13 semanas para o grupo VDDx e 11 semanas para o grupo BzDx. O número médio de ciclos recebidos para ambos os grupos foi de 4 ciclos.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a taxa de resposta pós-indução (CR + nCR). Uma diferença estatisticamente significativa no CR + nCR foi observada em favor do grupo Bortezomib combinado com dexametasona. Os desfechos de eficácia secundários incluíram taxas de resposta pós-transplante (CR + nCR, CR + nCR + VGPR + PR), Sobrevivência Livre de Progressão e Sobrevivência Geral. Os principais resultados de eficácia são apresentados na Quadro 12.

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

Endpoints	BzDx	VDDx	OR; CI 95%; Valor Pa

IFM-2005-01	N = 240 (população ITT)	N = 242 (população ITT)	
RR (Pós-indução)			
* CR + nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR + nCR + VGPR + PR% (CI 95%)	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); <0,001
RR (pós-transplante) b			
CR + nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR + nCR + VGPR + PR% (CI 95%)	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI = intervalo de confiança; CR = resposta completa; nCR = resposta quase completa; ITT = intenção de tratar; RR = taxa de resposta; Bz = Bortezomib Venus Pharma; BzDx = Bortezomib Venus Pharma, dexametasona; VDDx = vincristina, doxorrubicina, dexametasona; VGPR = resposta parcial muito boa; PR = resposta parcial; OR = taxa de probabilidade.

* Endpoint primário

aOR para taxas de resposta resposta baseadas na estimativa de Mantel-Haenszel das taxas de probabilidades 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 para indivíduos que receberam um segundo transplante (42/240 [18%] no grupo BzDx e 52/242 [21%] no grupo VDDx).

Nota: Um OR > 1 indica uma vantagem para a terapia de indução contendo Bz.

No estudo MMY-3010, o tratamento de indução com Bortezomib combinado com talidomida e dexametasona [BzTDx, n = 130] foi comparado com talidomida-dexametasona [TDx, n = 127]. Os doentes do grupo BzTDx receberam seis ciclos de 4 semanas, cada um consistindo de Bortezomib (1,3 mg/m² administrado duas vezes por semana nos dias 1, 4, 8 e 11, seguido por um período de descanso de 17 dias do dia 12 ao dia 28), dexametasona (40 mg administrados por via oral nos dias 1 a 4 e dias 8 a 11) e talidomida (administrada por via oral a 50 mg por dia nos dias 1-14, aumentada para 100 mg nos dias 15-28 e, posteriormente, para 200 mg por dia).

Um único transplante autólogo de células estaminais foi recebido por 105 (81%) doentes e 78 (61%) doentes nos grupos BzTDx e TDx, respectivamente. As

características demográficas e e basais da doença foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os doentes nos grupos BzTDx e TDx, respectivamente, tinham uma idade mediana de 57 contra 56 anos, 99% contra 98% dos doentes eram caucasianos e 58% contra 54% eram do sexo masculino. No grupo BzTDx, 12% dos doentes foram classificados citogeneticamente como de alto risco contra 16% dos doentes no grupo TDx. A duração mediana do tratamento foi de 24,0 semanas e o número médio de ciclos de tratamento recebidos foi de 6,0, e foi consistente entre os grupos de tratamento.

Os endpoints primários de eficácia do estudo foram taxas de resposta pós-indução e pós-transplante (CR + nCR). Uma diferença estatisticamente significativa em CR + nCR foi observada em favor do Bortezomib combinado com dexametasona e grupo talidomida. Os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência geral. Os principais resultados de eficácia são apresentados na Quadro 13.

Quadro 13: Resultados de eficácia do estudo MMY-3010

Endpoints	BzTDx	TDx	OR; CI 95%; valor Pa
MMY-3010	N = 130 (população ITT)	N = 127 (população ITT)	
* RR (Pós-indução)			
CR + nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); <0,001a
CR + nCR + PR% (CI 95%)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); <0,001a
* RR (Pós-transplante)			
CR + nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001a
CR + nCR + PR% (CI 95%)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); <0,001a

CI = intervalo de confiança; CR = resposta completa; nCR = resposta quase completa; ITT = intenção de tratar; RR = taxa de resposta; Bz = Bortezomib Venus Pharma; BzTDx = Bortezomib Venus Pharma, talidomida, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; PR = resposta parcial; OR = taxa de probabilidade.

* Endpoint primário

aOR para taxas de 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 a terapia de indução contendo Bz

Eficácia clínica em mieloma múltiplo recidivante ou refratário

A segurança e eficácia do Bortezomib (administrado por via intravenosa) foram avaliadas em 2 estudos na dose recomendada de 1,3 mg/m²: um estudo comparativo aleatorizado de Fase III (APEX), versus 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 e 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 inscritos, 245 (37%) tinham 65 anos de idade ou mais. Os parâmetros de resposta, bem como o TTP, permaneceram significativamente melhores para o Bortezomib, independentemente da idade. Independentemente dos valores de $\beta 2$ 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 estudos de Fase III (APEX) e Fase II

	Fase III		Fase III		Fase III		Fase II
	Todos os doentes		1 linha terapêutica prévia		> 1 linha terapêutica prévia		≥ 2 linhas terapêuticas prévias
Eventos relacionados ao tempo	Bz n = 333a	Dex n = 336a	Bz n = 132a	Dex n = 119a	Bz n = 200a	Dex n = 217a	Bz n = 202a
TTP, dias	189b	106 b	212d	169d	148b	87b	210
[CI 95%]	[148, 211]	[86, 128]	[188, 267]	[105, 191]	[129, 192]	[84, 107]	[154, 281]
Sobrevivência de 1 ano,%	80d	66d	89d	72d	73	62	
[CI 95%]	[74,85]	[59,72]	[82,95]	[62,83]	[64,82]	[53,71]	60
Melhor resposta (%)	Bz n = 315c	Dex n = 312c	Bz n = 128	Dex n = 110	Bz n = 187	Dex n = 202	Bz n = 193
CR	20 (6)b	2 (<1)b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4) **
CR + nCR	41 (13)b	5 (2)b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10) **
CR + nCR + PR	121 (38)b	56 (18)b	57 (45)d	29 (26)d	64 (34)b	27 (13)b	(27) **
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35) **
Duração mediana	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385 *
Dias (meses)							
Tempo para resposta	43	43	44	46	41	27	38 *

CR + PR (dias)							
----------------	--	--	--	--	--	--	--

aPopulação com intenção de tratar (ITT)

bvalor de p do teste de log-rank estratificado; a análise por linha de terapia exclui estratificação para história terapêutica; $p < 0,0001$

cA população de resposta inclui doentes com doença mensurável no início do estudo e que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo.

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

* CR + PR + MR ** CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF +)

NA = não aplicável, NE = não estimado

TTP-Tempo para Progressão

CI = intervalo de confiança

Bz = Bortezomib Venus Pharma; Dex = dexametasona

CR = Resposta Completa; nCR = resposta quase completa

PR = Resposta parcial; MR = resposta mínima

No estudo de Fase II, os doentes que não obtiveram uma resposta ideal à terapia com Bortezomib sozinho foram capazes de receber dexametasona em altas doses em conjunto com Bortezomib. O protocolo permitiu que os doentes recebessem dexametasona se eles tivessem uma resposta abaixo do ideal ao Bortezomib sozinho. Um total de 74 doentes avaliáveis receberam dexametasona em combinação com Bortezomib. Dezoito por cento dos doentes alcançaram, ou tiveram uma resposta melhorada [MR (11%) ou PR (7%)] com o tratamento combinado.

Eficácia clínica com administração subcutânea de Bortezomib em doentes com mieloma múltiplo recidivante/refratário

Um estudo aberto, aleatorizado, de não inferioridade de Fase III comparou a eficácia e segurança da administração subcutânea de Bortezomib versus a administração intravenosa. Este estudo incluiu 222 doentes com mieloma múltiplo recidivante/refratário, que foram aleatorizados em uma proporção de 2: 1 para receber 1,3 mg/m² de Bortezomib por via subcutânea ou intravenosa por 8 ciclos. Os doentes que não obtiveram uma resposta ideal (menor que Resposta completa [CR]) à terapia com Bortezomib sozinho após 4 ciclos foram autorizados a receber dexametasona 20 mg por dia no dia e após a administração de Bortezomib. Doentes

com neuropatia periférica de grau inicial ≥ 2 ou contagem de plaquetas $< 50.000/\mu\text{l}$ foram excluídos. Um total de 218 doentes foram avaliados quanto à resposta.

Este estudo atingiu seu objetivo primário de não inferioridade para taxa de resposta (CR + PR) após 4 ciclos de agente único Bortezomib para ambas as vias subcutânea e intravenosa, 42% em ambos os grupos. Além disso, os desfechos de eficácia relacionados à resposta secundária e ao tempo até o evento mostraram resultados consistentes para administração subcutânea e intravenosa (Quadro 15).

Quadro 15: Resumo das análises de eficácia comparando as administrações subcutâneas e intravenosas de Bortezomib Venus Pharma

	Braço intravenoso de Bortezomib Venus Pharma	Braço subcutâneo de Bortezomib Venus Pharma
População avaliada por resposta	n = 73	n = 145
Taxa de resposta em 4 ciclos n (%)		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)
valor-pa	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Taxa de resposta em 8 ciclos n (%)		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
valor-pa	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intenção de tratar a populaçãob	n = 74	n = 148
TTP, meses	9,4	10,4
(CI 95%)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Risco Relativo (CI 95%)c	0,839 (0,564, 1,249)	
Valor-pd	0,38657	
Sobrevivência livre de progressão, meses	8,0	10,2
(CI 95%)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)

Risco Relativo (CI 95%) c	0,824 (0,574, 1,183)	
valor p	0,295	
Sobrevivência geral de 1 ano (%)e	76,7	72,6
(CI 95%)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

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

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

c A estimativa da Risco Relativo é baseada no modelo de Cox ajustado para fatores de estratificação: escalonamento ISS e número de linhas anteriores.

d Teste de log rank ajustado para os fatores de estratificação: estadiamento ISS e número de linhas anteriores.

e A duração mediana do acompanhamento é de 11,8 meses

Tratamento de combinação de Bortezomib com doxorubicina lipossomal peguilada (estudo DOXIL-MMY-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 doxorubicina 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 endpoint primário de eficácia foi o TTP, enquanto os endpoints secundários de eficácia foram sobrevivência global (SG) e ORR (RC + RP), utilizando os critérios definidos

pelo European Bone Marrow Transplant (EBMT) Group.

Uma análise provisória definida por protocolo (baseada em 249 eventos TTP) desencadeou o encerramento precoce do estudo para eficácia. Esta análise provisória mostrou uma redução do risco de PTT de 45% (CI 95%; 29-57%, $p < 0,0001$) para doentes tratados com terapia combinada de Bortezomib e doxorubicina lipossomal peguilada. O TTP médio foi de 6,5 meses para os doentes em monoterapia com Bortezomib em comparação com 9,3 meses para os doentes com terapia combinada de doxorubicina lipossomal peguilada e Bortezomib. Esses resultados, embora não maduros, constituíram a análise final definida pelo protocolo.

A análise final da SG realizada após um acompanhamento médio de 8,6 anos não mostrou nenhuma diferença significativa no SG entre os dois braços de tratamento. A SG mediana foi de 30,8 meses (CI 95%; 25,2-36,5 meses) para os doentes em

monoterapia com Bortezomib e 33,0 meses (CI 95%; 28,9-37,1 meses) para os doentes com terapia combinada de doxorubicina lipossomal peguilada e Bortezomib.

Tratamento combinado de Bortezomib com dexametasona

Na ausência de qualquer comparação direta entre Bortezomib e Bortezomib em combinação com dexametasona em doentes com mieloma múltiplo progressivo, uma análise estatística de pares combinados foi conduzida para comparar os resultados do braço não aleatorizado de Bortezomib em combinação com dexametasona (fase II aberta estudo MMY-2045), com resultados obtidos nos braços de monoterapia com Bortezomib de diferentes estudos aleatorizados de Fase III (M34101-039 [APEX] e DOXIL MMY-3001) na mesma indicação.

A análise de pares combinados é um método estatístico no qual os doentes no grupo de tratamento (por exemplo, Bortezomib em combinação com dexametasona) e doentes no grupo de comparação (por exemplo, Bortezomib) são comparados com relação a fatores de confusão por indivíduos do estudo emparelhados individualmente. Isso minimiza os efeitos dos fatores de confusão observados ao estimar os efeitos do tratamento usando dados não aleatorizados.

Cento e vinte e sete pares de doentes foram identificados. A análise demonstrou ORR (CR + PR) melhorado (taxa de probabilidade 3,769; CI 95% 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (taxa de risco 0,511; CI 95% 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (taxa de risco 0,385 ; CI 95% 0,212-0,698; $p = 0,001$) para Bortezomib em combinação com dexametasona em relação à monoterapia com Bortezomib.

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 apresentavam anteriormente pelo menos uma resposta parcial em um regime contendo Bortezomib foram retratados após a progressão. Pelo menos 6 meses após a terapia anterior, o Bortezomib foi iniciado com a última dose tolerada de 1,3 mg/m² (n = 93) ou $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) e administrado nos dias 1, 4, 8 e 11 a cada 3 semanas para um máximo de 8 ciclos como agente único ou em combinação com dexametasona de acordo com o padrão de tratamento. A dexametasona foi administrada em combinação com Bortezomib a 83 doentes no Ciclo 1 com 11 doentes adicionais recebendo dexametasona durante o curso dos ciclos de retratamento com Bortezomib.

O desfecho primário foi a resposta mais bem confirmada ao retratamento, conforme avaliado pelos critérios EBMT. A melhor taxa de resposta geral (CR + PR) ao retratamento em 130 doentes foi de 38,5% (CI de 95%: 30,1, 47,4).

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

O estudo LYM-3002 foi um estudo de Fase III, aleatorizado e aberto comparando a eficácia e a segurança da combinação de Bortezomib, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BzR-CAP; n = 243) com a de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP; n = 244) em doentes adultos com LCM não tratado previamente (Estágio II, III ou IV). Os doentes no braço de tratamento com BzR-CAP receberam Bortezomib (1,3 mg/m²; nos dias 1, 4, 8, 11, período de descanso dias 12-21), rituximabe 375 mg/m² intravenoso no dia 1; ciclofosfamida 750 mg/m² intravenosa no dia 1; doxorubicina 50 mg/m² por via

intravenosa no dia 1; e prednisona 100 mg/m² por via oral no dia 1 ao dia 5 do ciclo de tratamento com Bortezomib de 21 dias. Para doentes com uma resposta primeiro documentada no ciclo 6, foram dados dois ciclos de tratamento adicionais.

O endpoint primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão com base na avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC). Os desfechos secundários incluídos, tempo para progressão (TTP), tempo para o próximo tratamento anti-lymfoma (TNT), duração do intervalo livre de tratamento (TFI), taxa de resposta geral (ORR) e taxa de resposta completa (CR/CRu), sobrevida geral (SG) e duração da resposta.

As características demográficas e basais da doença foram geralmente bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento: a idade média do doente era de 66 anos, 74% eram do sexo masculino, 66% eram caucasianos e 32% asiáticos, 69% dos doentes tinham um aspirado de medula óssea positivo e/ou uma biópsia de medula óssea positiva para LCM, 54% dos doentes tinham um índice de prognóstico internacional (IPI) ≥ 3 e 76% tinham doença em estágio IV. A duração do tratamento (mediana = 17 semanas) e a duração do acompanhamento (mediana = 40 meses) foram comparáveis em ambos os braços de tratamento. Uma mediana de 6 ciclos foi recebida pelos doentes em ambos os braços de tratamento com 14% dos indivíduos no grupo BzR-CAP e 17% dos doentes no grupo R-CHOP recebendo 2 ciclos adicionais. A maioria dos doentes em ambos os grupos completou o tratamento, 80% no grupo BzR-CAP e 82% no grupo R-CHOP.

Quadro 16: Resultados de eficácia do estudo LYM-3002

Ponto final de eficácia	BzR-CAP	R-CHOP	
n: doentes ITT	243	244	
Sobrevivência livre de progressão (IRC) a			
Eventos n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HRb(CI 95%) = 0,63 (0,50; 0,79)
Medianac (CI 95%) (meses)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	Valor-pd <0,001
Taxa de resposta			
n: doentes avaliáveis por resposta	229	228	
Resposta completa geral (CR + CRu)f n (%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR e (CI 95%) = 1,688 (1,148; 2,481) valor de peg = 0,007
Resposta geral (CR + CRu + PR) h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR e (CI 95%) = 1,428 (0,749; 2,722) Valor-pg = 0,275

a Com base na avaliação do Comitê de Revisão Independente (IRC) (somente dados radiológicos).

bA estimativa do risco relativo é baseada em um modelo de Cox estratificado por risco de IPI e estágio da doença. Um risco relativo <1 indica uma vantagem para BzR-CAP.

c Com base nas estimativas de limite do produto Kaplan-Meier.

d Com base no teste Log rank estratificado com risco de IPI e estágio da doença.

eA estimativa de Mantel-Haenszel do taxa de probabilidade Frequentes para quadros estratificadas é usada, com o risco de IPI e o estágio da doença como fatores de estratificação. Um taxa de probabilidade (OR) >1 indica uma vantagem para BzR-CAP.

f Inclui todos os CR + CRu, por IRC, medula óssea e LDH.

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

h Incluir todos os CR + CRu + PR radiológicos por IRC independentemente da verificação por medula óssea e LDH.

CR = Resposta Completa; CRu = Resposta Completa não confirmada; PR = Resposta parcial; CI = intervalo de confiança, HR = risco relativo; OR = Taxa de probabilidade; ITT = intenção de tratar

A mediana de PFS pela avaliação do investigador foi de 30,7 meses no grupo BzR-CAP e 16,1 meses no grupo R-CHOP (risco relativo [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Um benefício estatisticamente significativo ($p < 0,001$) em favor do grupo de tratamento BzR-CAP sobre o grupo R-CHOP foi observado para TTP (mediana 30,5 versus 16,1 meses), TNT (mediana 44,5 versus 24,8 meses) e TFI (mediana 40,6 versus 20,5 meses). A duração média da resposta completa foi de 42,1 meses no grupo BzR-CAP em comparação com 18 meses no grupo R-CHOP. A duração da resposta geral foi de 21,4 meses a mais no grupo BzR-CAP (mediana de 36,5 meses versus 15,1 meses no grupo R-CHOP). A análise final para SG foi realizada após um acompanhamento médio de 82 meses. A SG média foi de 90,7 meses para o grupo BzR-CAP em comparação com 55,7 meses para o grupo R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). A diferença mediana final observada no SG entre os 2 grupos de tratamento foi de 35 meses.

Doentes com amiloidose de cadeia leve (AL) tratada anteriormente

Um estudo aberto não aleatorizado de Fase I/II foi conduzido para determinar a segurança e eficácia do Bortezomib em doentes com amiloidose de cadeia leve (AL) tratada anteriormente. Não foram observadas novas preocupações de segurança durante o estudo e, em particular, o bortezomib não exacerba os danos em órgãos-alvo (coração, rins e fígado). Em uma análise de eficácia exploratória, uma taxa de resposta de 67,3% (incluindo uma taxa de CR de 28,6%) medida pela resposta hematológica (proteína M) foi relatada em 49 doentes avaliáveis tratados com as

doses máximas permitidas de 1,6 mg/m² semanais e 1,3 mg/m² duas vezes por semana. Para essas coortes de dose, a taxa combinada de sobrevivência de 1 ano foi de 88,1%.

População pediátrica

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

Um ensaio de Fase II, atividade de braço único, segurança e farmacocinética conduzido pelo Grupo de Oncologia Infantil avaliou a atividade da adição de Bortezomib à quimioterapia de reindução multiagente em doentes pediátricos e adultos jovens com neoplasias linfóides (leucemia linfoblástica aguda de células pré-B [ALL], ALL de células T e linfoma linfoblástico de células T [LL]). Um regime de quimioterapia multiagente de reindução eficaz foi administrado em 3 blocos. Bortezomib Venus Pharma foi administrado apenas nos Blocos 1 e 2 para evitar a potencial sobreposição de toxicidades com fármacos co-administrados no Bloco 3.

A resposta completa (CR) foi avaliada no final do Bloco 1. Em doentes com LLA-B com recidiva em 18 meses após o diagnóstico (n = 27), a taxa de CR foi de 67% (CI 95%: 46, 84); a taxa de sobrevivência livre de eventos em 4 meses foi de 44% (CI 95%: 26, 62). Em doentes B-ALL com recidiva de 18-36 meses a partir do diagnóstico (n = 33), a taxa de CR foi de 79% (CI de 95%: 61, 91) e a taxa de sobrevivência livre de eventos em 4 meses foi de 73% (CI de 95%: 54, 85). A taxa de CR em doentes com LLA de células T com recidiva inicial (n = 22) foi de 68% (CI de 95%: 45, 86) e a taxa de sobrevivência de eventos em 4 meses foi de 67% (CI de 95%: 42, 83). Os dados de eficácia relatados são considerados inconclusivos (ver secção 4.2).

Havia 140 doentes com LLA ou LL inscritos e avaliados quanto à segurança; a idade média foi de 10 anos (variação de 1 a 26). Não foram observadas novas preocupações de segurança quando o Bortezomib Venus Pharma foi adicionado ao esqueleto de quimioterapia de LLA de células pré-B pediátricas padrão. As seguintes reações adversas (Grau ≥ 3) foram observadas com uma incidência mais elevada no regime de tratamento contendo Bortezomib Venus Pharma, em comparação com um estudo de controle histórico no qual o regime de backbone foi administrado sozinho: no Bloco 1 neuropatia sensorial periférica (3% versus 0 %); íleo (2,1% versus 0%); hipóxia (8% versus 2%). Nenhuma informação sobre possíveis sequelas ou taxas de resolução da neuropatia periférica estava disponível neste estudo. Incidências mais altas também foram observadas para infecções com neutropenia de Grau ≥ 3 (24% versus 19% no Bloco 1 e 22% versus 11% no Bloco 2),

5,2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intravenosa em bolus de uma dose de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m² a 11 doentes com mieloma múltiplo e valores de depuração da creatinina superiores a 50 ml/min, as concentrações plasmáticas máximas médias da primeira dose de bortezomib foram 57 e 112 ng/ml, respectivamente. Em doses subsequentes, as concentrações plasmáticas máximas médias observadas variaram

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 bolus intravenoso ou injeção subcutânea de uma dose de 1,3 mg/m² em doentes com mieloma múltiplo (n = 14 no grupo intravenoso, n = 17 no grupo subcutâneo), a exposição sistêmica total após a administração de dose repetida (AUC_{último}) foi equivalente para administrações subcutâneas e intravenosas. A C_{max} após administração subcutânea (20,4 ng/ml) foi inferior à intravenosa (223 ng/ml). A razão média geométrica AUC_{último} foi de 0,99 e intervalos de confiança de 90% foram 80,18% -122,80%.

Distribuição

O volume de distribuição médio (V_d) de bortezomib variou de 1.659 l a 3.294 l após administração intravenosa de dose única ou repetida de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² a doentes com mieloma múltiplo. Isso sugere que o Bortezomib se distribui amplamente aos tecidos periféricos. Acima de uma faixa de concentração de Bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, a ligação às proteínas in vitro foi em média de 82,9% no plasma humano. A fração de Bortezomib ligada às proteínas plasmáticas não foi dependente da concentração.

Biotransformação

Em vitro estudos com microsomas hepáticos humanos e isozimas do citocromo P450 expressas em cDNA humano indicam que o bortezomib é metabolizado principalmente por oxidação através das enzimas do citocromo P450, 3A4, 2C19 e 1A2. A principal via metabólica é a desboronação para formar dois metabólitos desboronados que subsequentemente sofrem hidroxilação formando vários metabólitos. Os metabólitos do Bortezomib desboronado são inativos como inibidores do proteassoma 26S.

Eliminação

A meia-vida de eliminação média (t_{1/2}) de bortezomib após dosagem múltipla variou de 40-193 horas. O bortezomib é eliminado mais rapidamente após a primeira dose em comparação com as doses subsequentes. A média de depuração corporal total foi de 102 e 112 l/h após a primeira dose para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respectivamente, e variou de 15 a 32 l/h e 18 a 32 l/h após as doses subsequentes para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respectivamente.

Populações especiais

Compromisso hepática

O efeito da Compromisso hepática na farmacocinética do Bortezomib foi avaliado em um estudo de Fase I durante o primeiro ciclo de tratamento, incluindo 61 doentes principalmente com tumores sólidos e vários graus de Compromisso hepática com doses de Bortezomib variando de 0,5 a 1,3 mg/m².

Quando comparado com doentes com função hepática normal, o comprometimento hepático leve não alterou a AUC de Bortezomib com dose normalizada. No entanto, os valores médios de AUC normalizados com a dose aumentaram em aproximadamente 60% em doentes com comprometimento hepático moderado ou grave. Recomenda-se uma dose inicial mais baixa em doentes com comprometimento hepático moderado ou grave e esses 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 seus valores de depuração da creatinina (CrCL) nos seguintes grupos: Normal (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), Leve (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), Moderado (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9) e Grave (CrCL <20 ml/min/1,73 m², n = 3). Um grupo de doentes em diálise que recebeu tratamento após a diálise também foi incluído no estudo (n = 8). Os doentes receberam doses intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib duas vezes por semana. A exposição ao bortezomib (AUC e C_{max} normalizados da dose) foi comparável entre todos os grupos (ver secção 4.2).

Idade

A farmacocinética do Bortezomib foi caracterizada após a administração intravenosa em bolus duas vezes por semana de doses de 1,3 mg/m² em 104 doentes pediátricos (2-16 anos de idade) com leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou leucemia mieloide aguda (LMA). Com base em uma análise farmacocinética populacional, a depuração de Bortezomib aumentou com o aumento da área de superfície corporal (ASC). A depuração média geométrica (% CV) 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 do efeito BSA, outros dados demográficos, como idade, peso corporal e sexo, não tiveram efeitos clinicamente significativos na depuração do Bortezomib. A depuração normalizada por BSA de Bortezomib em doentes pediátricos foi semelhante à observada em adultos.

5,3 Dados de segurança pré-clínica

O Bortezomib foi positivo para atividade clastogênica (aberrações cromossômicas estruturais) no ensaio de aberração cromossômica in vitro usando células de ovário de hamster chinês (CHO) em concentrações tão baixas quanto 3,125 µg/ml, que foi a concentração mais baixa avaliada. O Bortezomib não foi genotóxico quando testado no ensaio de mutagenicidade in vitro (ensaio de Ames) e no ensaio de micronúcleo in vivo em ratinhos.

Estudos de toxicidade no desenvolvimento em ratos e coelhos demonstraram letalidade embrionofetal em doses tóxicas maternas, mas nenhuma toxicidade embrionofetal direta abaixo de doses tóxicas maternas. Não foram realizados estudos de fertilidade, mas a avaliação dos tecidos reprodutivos foi realizada nos estudos gerais de toxicidade. No estudo de 6 meses em ratos, foram observados efeitos degenerativos tanto nos testículos quanto nos ovários. Portanto, é provável que o Bortezomib possa ter um efeito potencial na fertilidade masculina ou feminina. Não foram realizados estudos de desenvolvimento peri e pós-natal.

Em estudos de toxicidade geral multiciclos conduzidos em ratos e macacos, os principais órgãos-alvo incluíram o trato gastrointestinal, resultando em vômitos e/ou diarreia; tecidos hematopoiéticos e linfáticos, resultando em citopenias do sangue periférico, atrofia do tecido linfóide e hipocelularidade da medula óssea hematopoiética; neuropatia periférica (observada em macacos, ratos e cães) envolvendo axônios dos nervos sensoriais; e alterações leves nos rins. Todos estes órgãos-alvo demonstraram recuperação parcial ou total após a interrupção do tratamento.

Com base em estudos em animais, a penetração do bortezomib através da barreira hematoencefálica parece ser limitada, se houver, e a relevância para os humanos é desconhecida.

Os estudos de farmacologia de segurança cardiovascular em macacos e cães mostram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes a dose clínica recomendada numa base de mg/m² estão associadas a aumentos da frequência cardíaca, diminuição da contratilidade, hipotensão e morte. Em cães, a redução da contratilidade cardíaca e da hipotensão responderam à intervenção aguda com agentes inotrópicos ou pressores positivos. Além disso, em estudos com cães, foi observado um ligeiro aumento no intervalo QT corrigido.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6,1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)

6,2 Incompatibilidades

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

6,3 Validade

Fechado: 24 meses

Solução reconstituída

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente após preparação. Se não for utilizada imediatamente, o tempo durante o qual é guardada e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador. No entanto, foi demonstrada estabilidade química e física da solução reconstituída durante 8 horas a 25°C, conservada no frasco para injetáveis de origem e/ou seringa. Após reconstituição do medicamento, o tempo total de conservação não deve exceder as 8 horas antes da administração.

6,4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não deve ser conservado acima de 30°C. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Para condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

Natureza e conteúdo do recipiente

Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg de pó para solução injetável são fornecidos em frascos para injetáveis tubulares de vidro transparente de 10 ml (Tipo I), rolhado com tampa de borracha butílica cinzenta de 20 mm (ranhura) e selados com um selo flip-off de alumínio (cor vermelha).

Tamanho da embalagem: 1 frasco por embalagem.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

O Bortezomib é um agente citotóxico. Portanto, deve-se ter cuidado durante o manuseio e preparação de Bortezomib Venus Pharma. Recomenda-se o uso de luvas e outras roupas de proteção para evitar o contato com a pele.

Técnica asséptica tem de ser estritamente observada durante o manuseamento de Bortezomib Venus Pharma, dado que não contém nenhum conservante.

Houve casos fatais de administração intratecal inadvertida de Bortezomib. Bortezomib Venus Pharma 1 mg pó para solução injetável destina-se apenas a administração intravenosa, enquanto Bortezomib Venus Pharma 3,5 mg pó para solução injetável é para administração intravenosa ou subcutânea. Bortezomib Venus Pharma não deve ser administrado por via intratecal.

Instruções para reconstituição

Bortezomib Venus Pharma deve ser reconstituído por um profissional de saúde.

Administração intravenosa

Cada frasco para injectáveis de 10 ml de Bortezomib Venus Pharma deve ser cuidadosamente reconstituído com 3,5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma seringa de tamanho adequado, sem retirar a tampa do frasco. A dissolução do pó liofilizado é concluída em menos de 2 minutos. Após reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de bortezomib. A solução reconstituída é límpida e incolor, com um pH final de 4 a 7.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Se qualquer descoloração ou partículas forem observadas, a solução reconstituída deve ser descartada.

Administração subcutânea

Cada frasco para injectáveis de 10 ml de Bortezomib Venus Pharma deve ser reconstituído cuidadosamente com 1,4 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), utilizando uma seringa de tamanho adequado, sem retirar a tampa do frasco. A dissolução do pó liofilizado é concluída em menos de 2 minutos.

Após reconstituição, cada ml de solução contém 2,5 mg de bortezomib. A solução reconstituída é límpida e incolor, com um pH final de 4 a 7. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Se qualquer descoloração ou partículas forem observadas, a solução reconstituída deve ser descartada.

Eliminação

Bortezomib Venus Pharma é apenas para administração única. Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venus Pharma GmbH,
Am-Bahnhof 1-3
Werne

Alemanha

8 NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

XXXX

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

XXXX

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07 June 2021