

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Um frasco para injetáveis de 1 ml de solução injetável contém 2,5 mg de bortezomib.

Um frasco para injetáveis de 1,4 ml de solução injetável contém 3,5 mg de bortezomib.

Após a diluição, 1 ml de solução injetável por via intravenosa contém 1 mg de bortezomib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida e incolor com um valor de pH de 4,0-7,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bortezomib Accord em monoterapia ou em combinação com doxorubicina lipossómica peguilada ou dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em progressão que tenham recebido pelo menos 1 terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos ou que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Monoterapia

Bortezomib Accord é administrado por via 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 três semanas é considerado um ciclo de tratamento. É recomendado que os doentes recebam dois ciclos de bortezomib após a confirmação de uma resposta completa. É também recomendado que os doentes que respondam ao tratamento e que não tenham alcançado uma remissão completa recebam um total de 8 ciclos de tratamento de bortezomib. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de bortezomib.

Ajustes posológicos durante o tratamento e o reinício do tratamento para monoterapia

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

Dor neuropática e/ou neuropatia periférica

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

Quadro 1: Modificações da posologia recomendada para neuropatia relacionada com Bortezomib Accord*

Gravidade da neuropatia periférica	Modificação da posologia
Grau 1 (assintomático; perda de reflexos dos tendões profundos ou parestesia) sem dor ou perda de função	Nenhuma
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados; limitações nas atividades instrumentais da vida diária (ADL)**)	Reduzir Bortezomib Accord para 1,0 mg/m ² ou Alterar o regime posológico 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 Accord até desaparecerem os sintomas de toxicidade. Quando a toxicidade desaparecer, reiniciar o tratamento com Bortezomib Accord 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 Accord

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

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

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

Terapêutica de associação com doxorubicina lipossómica peguilada

Bortezomib Accord é administrado por via 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 doses consecutivas de Bortezomib Accord. A doxorubicina lipossómica peguilada é administrada a 30 mg/m², ao dia 4 do ciclo de tratamento com Bortezomib Accord, por perfusão intravenosa de 1 hora, administrada após a injeção de Bortezomib Accord.

Enquanto os doentes não progredirem e tolerarem a terapêutica, podem ser administrados até oito ciclos desta terapêutica de associação. Os doentes que alcançarem uma resposta completa podem continuar o tratamento por pelo menos mais 2 ciclos após a primeira evidência de resposta completa, mesmo que isso requeira um tratamento de mais de 8 ciclos. Os doentes cujos níveis de paraproteína continuem a diminuir após 8 ciclos, podem também continuar o tratamento enquanto tolerarem e continuarem a responder.

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

Terapêutica de associação com dexametasona

Bortezomib Accord é administrado por via 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 doses consecutivas de Bortezomib Accord. No ciclo de tratamento com Bortezomib Accord, a dexametasona é administrada oralmente, na dose de 20 mg, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12.

Os doentes que alcançarem resposta ou estabilização da doença após 4 ciclos desta terapêutica de associação podem continuar a receber a mesma associação, num máximo de 4 ciclos adicionais. Para informações adicionais relacionadas com a dexametasona, consulte o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

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

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

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

Terapêutica de associação com melfalano e prednisona

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

Melfalano e prednisona devem ser ambos administrados oralmente nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo de tratamento com Bortezomib Accord. São administrados nove ciclos desta combinação terapêutica.

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

Bortezomib Accord 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 Accord 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 Accord; m = melfalano, p = prednisona

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

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

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

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

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
<i>Toxicidade hematológica durante o ciclo</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Se forem observadas neutropenia ou trombocitopenia prolongadas de Grau 4 ou trombocitopenia com hemorragia no ciclo anterior.	Considerar redução da dose em 25% de melfalano no ciclo seguinte.
<ul style="list-style-type: none">• Se a contagem das plaquetas for $\leq 30 \times 10^9/l$ ou ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ no dia de administração de Bortezomib Accord (exceto no dial).	O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido.
<ul style="list-style-type: none">• Se várias doses de Bortezomib Accord num ciclo são interrompidas (≥ 3 doses durante a administração duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal)	A dose de Bortezomib Accord deve ser reduzida num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Toxicidade não hematológica \geq Grau 3.</i>	Interromper o tratamento com Bortezomib Accord até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 1 ou para valores basais. Posteriormente, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para dor neuropática relacionada com Bortezomib Accord e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib Accord como descrito no Quadro 1.

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

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

Terapêutica de associação com dexametasona

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

A dexametasona é administrada por via oral numa dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento com Bortezomib Accord. São administrados quatro ciclos de tratamento com esta terapêutica de associação.

Terapêutica de associação com dexametasona e talidomida

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

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

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

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

Quadro 4: Regime posológico para a terapêutica de associação de Bortezomib Accord 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 intervalo	
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 intervalo	Período de intervalo
	T 50 mg	Diário	Diário	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diário	Diário
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	Bz (1.3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de intervalo	Período de intervalo
	T 200 mg ^a	Diário	Diário	Diário	Diário
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-

Bz=Bortezomib Accord; Dx=dexametasona; T=talidomida

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

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

Ajustes posológicos para doentes elegíveis para transplante

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

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

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

Terapêutica de associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (BzR-CAP)

Bortezomib Accord é administrado por via 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, seguidas de um período de descanso de 10 dias nos dias 12-21. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. São recomendados seis ciclos de bortezomib, embora para os doentes com uma resposta documentada pela primeira vez no ciclo 6, devam ser administrados dois ciclos adicionais de bortezomib. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

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

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

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

previamente

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

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

O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido perante o início de qualquer toxicidade não hematológica \geq Grau 3 relacionada com bortezomib(excluindo neuropatia) ou toxicidade hematológica \geq Grau 3 (ver também secção 4.4). Para ajustes de dose, consulte abaixo o Quadro 5. Podem ser administrados fatores estimuladores de colónias de granulócitos para toxicidade hematológica, de acordo com a prática clínica local. O uso profilático de fatores estimulador de colónias de granulócitos deve ser considerado em caso de atrasos repetidos na administração de cada ciclo. Quando clinicamente apropriado, deve ser considerada a transfusão de plaquetas para o tratamento da trombocitopenia.

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

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
<i>Toxicidade hematológica</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia \geq Grau 3 com febre, neutropenia de grau 4 com duração superior a 7 dias, contagem de plaquetas < 10.000 células/μL	Interromper o tratamento com Bortezomib Accord durante até 2 semanas até que o doente apresente uma CAN ≥ 750 células/ μL e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/ μL . <ul style="list-style-type: none">• Se, após Bortezomib Accord ter sido interrompido, a toxicidade não ficar resolvida, conforme definido acima, então Bortezomib Accord deve ser descontinuado.• Se a toxicidade ficar resolvida, i.e. o doente apresentar uma CAN ≥ 750 células/μL e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/μL, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none">• Se a contagem das plaquetas for <25.000 células/μ ou o ANC < 750 células/μL no dia de administração de Bortezomib Accord (exceto no dia 1 de cada ciclo).	O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido.
<i>Toxicidade não hematológica \geq Grau 3 que se considere relacionada com Bortezomib Accord</i>	Interromper o tratamento com Bortezomib Accord até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 2 ou para valores melhores. Posteriormente, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para dor neuropática relacionada com Bortezomib Accord e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib Accord como descrito no Quadro 1.

Adicionalmente, quando bortezomib é administrado em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, deve ser considerada a realização de reduções de dose apropriadas desses medicamentos em caso de toxicidade, de acordo com as recomendações dos respetivos Resumos das Características dos Medicamentos.

Populações especiais

Doentes idosos

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

Não existem estudos sobre a utilização de bortezomib em doentes idosos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas. Deste modo, não podem ser efetuadas recomendações posológicas para esta população.

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

Compromisso hepático

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

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

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

Abreviaturas: TGO = Transaminase Glutâmica Oxaloacética Sérica;

AST = Aspartato Aminotransferase; LSIN = Limite Superior do Intervalo Normal.

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

Compromisso renal

A farmacocinética do bortezomib não é influenciada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado [depuração da creatinina [ClCr] $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$]; por isso, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. É desconhecido se a farmacocinética do bortezomib é influenciada em doentes com compromisso renal grave que não estão em diálise ($\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Uma vez que a diálise pode reduzir as concentrações do bortezomib, Bortezomib Accord 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 estão descritos na secção 5.1, mas não pode ser efetuada nenhuma recomendação posológica.

Modo de administração

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável está disponível para administração subcutânea e, após diluição, também para administração intravenosa.

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

Via intravenosa

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável é diluído primeiro até perfazer 1 mg/ml (ver secção 6.6) e, após diluição, é administrada em bólus intravenoso, durante 3-5 segundos, através de um cateter periférico ou central intravenoso. Isto tem de ser seguido por uma lavagem com uma solução cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

Via subcutânea

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável é administrado subcutaneamente através das coxas (direita ou esquerda) ou abdómen (direito ou esquerdo). A solução deve ser injetada subcutaneamente, sob um ângulo de 45° -90°. Os locais de injeção para injeções sucessivas devem ser rotativos.

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

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ao boro ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença pulmonar aguda difusa infiltrativa e doença pericárdica.

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com outros medicamentos, deve-se consultar os respetivos Resumos das Características do Medicamento para obter informação adicional sobre as contraindicações.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com outros medicamentos, deve consultar os respetivos Resumos das Características do Medicamento antes do início do tratamento com Bortezomib Accord. Quando a talidomida é utilizada, é necessária especial atenção ao teste de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver secção 4.6).

Administração intratecal

Verificaram-se casos fatais de administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável pode ser administrado por via intravenosa ou via subcutânea. Bortezomib Accord não deve ser administrado intratecalmente.

Toxicidade gastrointestinal

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

Toxicidade hematológica

O tratamento com bortezomib é muito frequentemente associado a toxicidade hematológica (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Nos estudos realizados em doentes com mieloma múltiplo em recaída tratados com bortezomib e em doentes com LCM não tratados previamente, e tratados com bortezomib em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, e prednisona (BzR-CAP), uma das toxicidades hematológicas mais comuns foi a trombocitopenia transitória. As plaquetas apresentaram o valor mais baixo ao dia 11 de cada ciclo de tratamento com bortezomib e recuperaram tipicamente para o valor inicial até ao ciclo seguinte.

Não houve evidência de trombocitopenia cumulativa. Nos estudos de mieloma múltiplo de agente único, o valor mais baixo da mediana da contagem de plaquetas foi de aproximadamente 40% do valor basal e nos estudos de LCM foi de 50%. Em doentes com mieloma avançado a gravidade da trombocitopenia foi relacionada com a contagem de plaquetas anterior ao tratamento: para valores basais de plaquetas <75 000/ μ l, 90% dos 21 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas \leq 25 000/ μ l durante o estudo, incluindo 14% com contagem <10 000/ μ l; em contraste, para valores basais de plaquetas >75 000/ μ l, apenas 14% dos 309 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas \leq 25 000/ μ l durante o estudo.

Em doentes com LCM (estudo LYM-3002), houve uma incidência mais elevada (56,7% *versus* 5,8%) de trombocitopenia Grau \geq 3 no grupo de tratamento com bortezomib (BzR-CAP), em comparação com o grupo de tratamento sem bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [R-CHOP]). Os dois grupos de tratamento foram semelhantes em relação à incidência global dos eventos hemorrágicos de todos os graus (6,3% no grupo de BzR-CAP e 5,0% no grupo R-CHOP), bem como acontecimentos de grau 3 e acontecimentos hemorrágicos superiores (BzR-CAP: quatro 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.

No tratamento com bortezomib, têm sido reportadas hemorragias gastrointestinais e intracerebrais. Portanto, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes da administração de cada dose de bortezomib. A terapêutica com bortezomib deve ser descontinuada quando a contagem de plaquetas é <25 000/ μ l ou em caso de combinação com o melfalano e prednisona quando a contagem de plaquetas é \leq 30 000/ μ l (ver secção 4.2). Os benefícios potenciais do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos, particularmente em casos de trombocitopenia moderada a grave e fatores de risco para hemorragia.

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

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

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

Reativação do vírus Herpes zoster

É recomendada profilaxia antiviral em doentes tratados com bortezomib.

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

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

Vírus da Hepatite B (VHB) e reativação da infecção

Quando rituximab é utilizado em combinação com bortezomib, deve ser sempre realizado rastreio do VHB em doentes com risco de infecção pelo VHB prévio ao início do tratamento. Os portadores de hepatite B e os doentes com histórico de hepatite B devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de infecção ativa pelo VHB, durante e após o tratamento com rituximab em combinação com bortezomib. Deve considerar-se profilaxia antiviral. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de rituximab para mais informações.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

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

Neuropatia periférica

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

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

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

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

Deve ser considerada monitorização precoce e regular dos sintomas de neuropatia resultante do tratamento com avaliação neurológica em doentes a receber bortezomib em associação com medicamentos conhecidamente associados a neuropatia (ex. talidomida), devendo considerar-se redução de dose ou descontinuação do tratamento.

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

Convulsões

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

Hipotensão

O tratamento com bortezomib está frequentemente associado a hipotensão ortostática/postural. A maioria das reações adversas é de natureza ligeira a moderada e são observadas ao longo do tratamento. Os doentes que desenvolveram hipotensão ortostática com bortezomib (administrado por injeção intravenosa) não apresentavam evidência de hipotensão ortostática antes do tratamento com bortezomib. A maioria dos doentes necessitou de tratamento para a sua hipotensão ortostática. Uma minoria dos doentes com hipotensão ortostática experimentou síncope. A hipotensão ortostática/postural não foi relacionada de forma aguda com a perfusão em bólus de bortezomib. O mecanismo deste acontecimento é desconhecido embora um dos componentes possa estar associado à neuropatia autonómica. A neuropatia autonómica pode estar relacionada com o bortezomib ou o bortezomib pode agravar uma condição subjacente como a neuropatia diabética ou neuropatia amiloidótica. É aconselhada precaução em doentes com história de síncope a tomarem medicação que possa estar associada a hipotensão; ou em doentes desidratados devido a diarreias ou vômitos recorrentes. O tratamento da hipotensão ortostática/postural pode incluir ajuste de medicamentos anti-hipertensores, rehidratação ou administração de mineralocorticóides e/ou simpaticomiméticos. Os doentes devem ser instruídos a obterem aconselhamento médico no caso de apresentarem tonturas, atordoamento ou sensação de desmaio.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

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

Insuficiência cardíaca

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

Exames complementares de diagnóstico - Eletrocardiograma

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

Doenças pulmonares

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

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Reações hepáticas

Foram notificados casos raros de insuficiência hepática em doentes a receber bortezomib e medicação concomitante e com condições médicas subjacentes graves. Outras reações hepáticas relatadas incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinémia, e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis após descontinuação de bortezomib (ver secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

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

Medicamentos concomitantes

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

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

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib, (administrado por injeção intravenosa), mostrou um aumento médio da AUC de bortezomib em 35% (IC_{90%} [1,032 a 1,772]), com base em dados de 12 doentes. Assim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando o bortezomib for administrado em associação a inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex.: cetoconazol, ritonavir).

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

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito da rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib (administrado por injeção intravenosa), demonstrou uma redução média da AUC de bortezomib de 45%, com base em dados de 6 doentes. Como tal, o uso

concomitante de bortezomib com inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hipericão) não é recomendado, uma vez que a sua eficácia pode ser reduzida.

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção 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

O bortezomib pode ter efeitos moderados sobre a 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 precaução quando conduzirem veículos ou manobrem máquinas e

devem ser aconselhados a não conduzirem ou a não utilizarem máquinas se tiverem estes sintomas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas pouco frequentemente durante o tratamento com bortezomib incluem insuficiência cardíaca, síndrome de lise tumoral, hipertensão pulmonar, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, afeções pulmonares agudas difusas infiltrativas e, raramente, neuropatia autonómica. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com bortezomib são náuseas, diarreia, obstipação, vómitos, fadiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periférica (incluindo sensorial), cefaleia, parestesia, diminuição do apetite, dispneia, erupção cutânea, herpes zoster e mialgia.

Lista tabelada das reações adversas

Mieloma múltiplo

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

Globalmente, o bortezomib foi administrado para o tratamento de 3.974 doentes com mieloma múltiplo.

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

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

Classes de sistemas de órgãos	Incidência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Herpes zóster (incluindo infeção disseminada e oftálmica), Pneumonia*, Herpes simplex*, Infeção fúngica*
	Pouco frequentes	Infeção*, Infeções bacterianas*, Infeções virais*, Sepsis (incluindo choque séptico)*, Broncopneumonia, Infeção pelo vírus do Herpes*, Meningoencefalite herpética [#] , Bacteriemia (incluindo estafilocócica), Hordéolo, <i>Influenza</i> , Celulite, Infeções associadas a dispositivos, Infeção cutânea*, Infeção nos ouvidos*, Infeção estafilocócica, Infeção dentária*
	Raros	Meningite (incluindo bacteriana), Infeção pelo vírus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalite, Mastoidite, Síndrome de fadiga pós-viral
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Raros	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocitária, Carcinoma das células renais, Massa, 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#
	Raros	Coagulação intravascular disseminada, Trombocitose*, Síndrome de hiperviscosidade, Distúrbios das plaquetas NE, Microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica)#, Doenças do sangue NE, Diátese hemorrágica, Infiltração linfocítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Angioedema#, Hipersensibilidade*
	Raros	Choque anafilático, Amiloidose, Reação mediada pelo complexo imune tipo III
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Cushing*, Hipertireoidismo*, Secreção inapropriada da hormona antidiurética
	Raros	Hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação, Hipocaliemia*, Hiponatremia*, Valores anormais de glicemia*, Hipocalcemia*, Anomalia enzimática*
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral, Problemas de crescimento*, Hipomagnesemia*, Hipofostatemia*, Hipercalemia*, Hipercalemia*, Hipernatremia*, Valores anormais de ácido úrico*, Diabetes mellitus*, Retenção de fluidos
	Raros	Hipermagnesemia*, Acidose, Desequilíbrio dos eletrólitos*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hiperclorémia*, Hipovolemia, Hiperfosfatemia*, Doença metabólica, Deficiência do complexo vitamínico B, Deficiência de vitamina B12, Gota, Aumento do apetite, Intolerância ao álcool
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações do humor e distúrbios*, Perturbação de ansiedade*, Perturbações do sono e distúrbios*
	Pouco frequentes	Perturbações mentais*, Alucinações*, Perturbação psicótica*, Confusão*, Inquietação
	Raros	Ideação suicida*, Transtorno de adaptação, Delírios, Diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatias*, Neuropatia sensorial periférica, Disestesia*, Neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia motora*, Perda de consciência (incluindo síncope), Tonturas*, Disgeusia*, Letargia, Cefaleia*
	Pouco frequentes	Tremor, Neuropatia sensoriomotora periférica, Discinesia*, Perturbações do equilíbrio e coordenação cerebelar*, Perda de memória (excluindo demência)*, Encefalopatia*, Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível#, Neurotoxicidade, Perturbações convulsivas*, Neuralgia pós-herpética, Perturbações na fala*, Síndrome das pernas inquietas, Enxaqueca, Ciática, Perturbações da atenção, Reflexos anormais*, Parosmia
	Raros	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraniana (incluindo subaracnoide)*, Edema cerebral, Acidente isquémico transitório, Coma, Desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, Neuropatia autonómica, Paralisia cerebral*, Paralisia*, Paresia*, Pré-síncope, Síndrome do tronco cerebral, Perturbações cerebrovasculares, Lesão da raiz nervosa, Hiperatividade psicomotora, Compressão da medula espinal, Perturbações cognitivas NE, Disfunção motora, Perturbações do sistema nervoso não especificadas, Radiculite, Salivação excessiva, Hipotonia, Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatia desmielinizante#
Afeções oculares	Frequentes	Olhos inchados*, Visão anormal*, Conjuntivite*

	Pouco frequentes	Hemorragia ocular*, Infecção das pálpebras*, Calázio#, Blefarite#, Inflamação dos olhos*, Diplopia, Olho seco*, Irritação ocular*, Dor ocular, Aumento do lacrimejo, Secreção ocular
	Raros	Lesão da córnea*, Exoftalmia, Retinite, Escotoma, Afeções oculares (incluindo pálpebras) NE, Dacrioadenite adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatia ótica#, Diferentes graus de insuficiência visual (até à cegueira)*
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens*
	Pouco frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*, Insuficiência auditiva (até à surdez), Desconforto nos ouvidos*
	Raros	Hemorragia dos ouvidos, Neuronite vestibular, Afeções do ouvido NE
Cardiopatias	Pouco frequentes	Tamponamento cardíaco#, Paragem cardiopulmonar*, Fibrilação cardíaca (incluindo auricular), Insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitações, Angina de peito, Pericardite (incluindo efusão pericárdica)*, Cardiomiopatia*, Disfunção ventricular*, Bradicardia
	Raros	<i>Flutter</i> auricular, Enfarte do miocárdio*, Bloqueio auriculo-ventricular*, Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico), <i>Torsade de pointes</i> , Angina instável, Perturbação das válvulas cardíacas*, Insuficiência arterial coronária, Paragem sinusal
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão*, Hipotensão ortostática, Hipertensão*
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral#, Trombose venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebite (incluindo superficial), Colapso circulatório (incluindo choque hipovolémico), Flebite, Rubor*, Hematoma (incluindo perirrenal)*, Diminuição da circulação periférica*, Vasculite, Hiperémia (incluindo ocular)*
	Raros	Embolia periférica, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatação, Descoloração venosa, Insuficiência venosa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, Epistaxis, Infecção do trato respiratório superior e inferior*, Tosse*
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluindo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Doença pulmonar obstrutiva crónica*, Hipoxemia*, Congestão do trato respiratório*, Hipoxia, Pleuresia*, Soluços, Rinorreia, Disfonia, Sibilos
	Raros	Falência respiratória, Síndrome de dificuldade respiratória aguda, Apneia, Pneumotórax, Atelectasia, Hipertensão pulmonar, Hemoptise, Hiperventilação, Ortopneia, Pneumonite, Alcalose respiratória, Taquipneia, Fibrose pulmonar, Perturbação brônquica*, Hipocapnia*, Doença pulmonar intersticial, Infiltração pulmonar, Sensação de aperto na garganta, Garganta seca, Aumento da secreção das vias aéreas superiores, Garganta irritada, Síndrome de tosse das vias aéreas superiores
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos*, Diarreia*, Obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, Dispepsia, Estomatite*, Distensão abdominal, Dor orofaríngea*, Dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplénica)*, Afeções orais*, Flatulência

	Pouco frequentes	Pancreatite (incluindo crónica) *, Hematemese, Lábios inchados*, Obstrução gastrointestinal (incluindo obstrução do intestino delgado, ileos)*, Desconforto abdominal, Ulceração oral*, Enterite*, Gastrite*, Hemorragia gengival, Refluxo gastroesofágico*, Colite (incluindo clostridium difficile)*, Colite isquémica#, Inflamação gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome do cólon irritável, Doença gastrointestinal NE, Língua saburrosa, Perturbações da motilidade intestinal*, Perturbações da glândula salivar*
	Raros	Pancreatite aguda, Peritonite*, Edema da língua*, Ascite, Esofagite, Queilite, Incontinência fecal, Atonia do esfíncter anal, Fecaloma*, Ulceração e perturbação gastrointestinal*, Hipertrofia gengival, Megacólon, Secreção retal, Vesiculação orofaríngea*, Dor nos lábios, Periodontite, Fissura anal, Alteração dos hábitos intestinais, Proctalgia, Fezes anormais
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Enzimas hepáticas anormais*
	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas), Hepatite*, Colestase
	Raros	Falência hepática, Hepatomegalia, Síndrome Budd-Chiari, Hepatite por citomegalovírus, Hemorragia hepática, Colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*, Prurido*, Eritema, Pele seca
	Pouco frequentes	Eritema multiforme, Urticária, Dermatose neutrofílica aguda febril, Erupção cutânea tóxica, Necrólise epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatite*, Alterações no cabelo*, Petéquias, Equimose, Lesão cutânea, Púrpura, Massa cutânea*, Psoríase, Hiperidrose, Sudorese noturna, Úlcera em decúbito#, Acne*, Vesículas*, Alterações na pigmentação*
	Raros	Reação cutânea, Infiltração linfocítica de Jessner, Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar, Hemorragia subcutânea, Livedo reticular, Enduração cutânea, Pápulas, Reações de fotosensibilidade, Seborreia, Suores frios, Afeções cutâneas NE, Eritrose, Úlcera cutânea, Alterações nas unhas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética*
	Frequentes	Espasmos musculares*, Dores nas extremidades, Fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Espasmos musculares, Edema articular, Artrite*, Rigidez nas articulações, Miopatias*, Sensação de peso
	Raros	Rabdomiolise, Síndrome da articulação temporomandibular, Fistula, Derrame articular, Dor no maxilar inferior, Afeções ósseas, Infecções e inflamações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo*, Quisto sinovial
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal*
	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda, Insuficiência renal crónica*, Infecção do trato urinário*, Sinais e sintomas do trato urinário*, Hematúria*, Retenção urinária, Distúrbios na micção*, Proteinúria, Azotémia, Oligúria*, Polaquiúria
	Raros	Irritação da bexiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Hemorragia vaginal, Dor genital*, Disfunção erétil
	Raros	Perturbação testicular*, Prostatite, Doenças da mama nas mulheres, Sensibilidade epididimal, Epididimite, Dor pélvica, Ulceração vulvar

Afeções congênicas, familiares e genéticas	Raros	Aplasia, Malformações gastrointestinais, Ictiose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, Fadiga, Astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), Calafrios, Dor*, Mal-estar*
	Pouco frequentes	Deterioração da saúde física geral*, Edema da face*, Reação no local da injeção*, Alterações nas mucosas*, Dor no peito, Alterações na marcha, Sensação de frio, Extravasamento*, Complicações relacionadas com catéter*, Sensação de sede*, Desconforto no peito, Sensação de alterações na temperatura corporal*, Dor no local da injeção*
	Raros	Morte (incluindo súbita), Falência multiorgânica, Hemorragia no local da injeção*, Hérnia (incluindo no hiato)*, Cicatrização deficiente*, Inflamação, Flebite no local da injeção*, Sensibilidade, Úlcera, Irritabilidade, Dor no peito não cardíaca, dor no local do catéter, Sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição do peso
	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinemia*, Alteração das análises proteicas*, Aumento de peso, Alteração dos testes sanguíneos*, Aumento da proteína C reativa
	Raros	Alteração dos gases sanguíneos*, Anormalias no eletrocardiograma (incluindo prolongamento QT)*, Razão Internacional Normalizada (INR) anormal*, Diminuição do pH gástrico, Aumento da agregação plaquetária, Aumento da troponina I, Identificação e serologia viral*, Alteração da análise à urina*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Queda, Contusão
	Raros	Reação à transfusão, Calafrios*, Fraturas*, Lesões na face, Lesões nas articulações*, Queimaduras, Laceração, Dor relacionada com o procedimento, Lesões por radiações*
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Raros	Ativação dos macrófagos

NE = Não especificadas

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Reações adversas pós-comercialização independentemente da indicação.

Linfoma de Células do Manto (LCM)

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

As reações adversas medicamentosas identificadas como aquelas com uma incidência $\geq 1\%$, similar ou maior incidência no braço de BzR-CAP e com pelo menos uma relação causal possível ou provável com os componentes do braço de BzR-CAP, estão listadas abaixo no Quadro 8. Também estão incluídas reações adversas identificadas no braço de BzR-CAP que foram consideradas pelos

investigadores tendo pelo menos uma relação causal possível ou provável com bortezomib com base em dados históricos dos estudos do mieloma múltiplo.

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e agrupadas por frequência. As frequências estão 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). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O Quadro 8 foi desenvolvido utilizando a versão 16 da base de dados MedDRA. Foram também incluídas as reações adversas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos.

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

Classes de sistemas de órgãos	Incidência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Pneumonia*
	Frequentes	Sepsis (incluindo choque séptico)*, Herpes zoster (incluindo disseminado e oftálmico), infecção pelo Vírus Herpes*, Infeções bacterianas, Infecção do trato respiratório inferior/superior*, Infecção fúngica*, Herpes Simplex*
	Pouco frequentes	Hepatite B, Infecção*, Broncopneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Pouco frequentes	Pancitopenia*
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade*
	Pouco frequentes	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Hipocaliemia*, Valores anormais de glicemia*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retenção de fluidos
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações e distúrbios do sono*
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial periférica, Disestesia*, Neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia*, Neuropatia motora*, Perda de consciência (incluindo síncope), Encefelopatia*, Neuropatia sensoriomotora periférica, Tonturas*, Disgeusia*, Neuropatia autonómica
	Pouco frequentes	Desequilíbrio do sistema nervoso autónomo
Afeções oculares	Frequentes	Visão anormal*
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*
	Pouco frequentes	Vertigens*, Insuficiência auditiva (até à e incluindo surdez)
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação cardíaca (incluindo auricular), Arritmia*, Insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, Isquémia do miocárdio, Disfunção ventricular*
	Pouco frequentes	Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico)
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão*, Hipotensão*, Hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, Tosse*, Soluços
	Pouco frequentes	Síndrome de desconforto respiratório agudo, Embolia pulmonar, Pneumonia, Hipertensão pulmonar, Edema pulmonar (incluindo agudo)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos, Diarreia*, Estomatite*, Obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, Distensão abdominal, Dispepsia, Dor orofaríngea*, Gastrite*, Ulceração oral*, Desconforto abdominal, Disfagia, Inflamação gastrointestinal*, Dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplénica)*, Afeções orais*
	Pouco frequentes	Colite (incluindo <i>clostridium difficile</i>)*
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas)
	Pouco frequentes	Falência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alterações no cabelo*
	Frequentes	Prurido*, Dermatite*, Erupção cutânea*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares*, Dor musculoesquelética*, Dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Infeção do trato urinário*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, Fadiga, Astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), Calafrios, Reação no local da injeção*, Mal-estar*
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Hiperbilirrubinemia*, Alteração das análises proteicas*, Aumento de peso, Diminuição do peso

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Descrição de 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 do vírus herpes zoster entre os doentes do grupo de tratamento Bz+M+P foi de 17% nos doentes que não foram expostos a profilaxia antiviral e de 3% nos doentes expostos a profilaxia antiviral.

Linfoma de células do manto

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

Reativação e infeção pelo vírus da hepatite B (VHB)

Linfoma de células do manto

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

Neuropatia periférica em regimes de associação

Mieloma Múltiplo

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

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

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

VDDx=vincristina, doxorrubicina, dexametasona; BzDx=Bortezomib, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona; BzTDx=Bortezomib, talidomida, dexametasona; NP=neuropatia periférica

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

Linfoma de Células do Manto

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

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

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

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

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

Doentes idosos com LCM

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

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

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

Seis por cento dos doentes apresentaram reação no local de injeção por administração subcutânea, principalmente vermelhidão. Em média os casos resolveram-se em 6 dias, requereu-se modificação da

dose em dois doentes. Dois (1%) dos doentes apresentaram reações adversas graves; um caso de prurido e um caso de vermelhidão.

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

Retratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XG01.

Mecanismo de ação

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

O bortezomib é altamente seletivo para o proteosoma. Em concentrações de 10 μ M, o bortezomib não inibe nenhuma grande variedade de recetores e proteases selecionadas e é 1.500 vezes mais seletivo para o proteosoma do que para a enzima preferida seguinte. As cinéticas da inibição do proteosoma foram avaliadas *in vitro*, e o bortezomib mostrou dissociar-se do proteosoma com um tempo de semivida de 20 minutos, demonstrando que a inibição do proteosoma pelo bortezomib é reversível.

A inibição do proteosoma mediada pelo bortezomib afeta as células malignas de múltiplas formas, incluindo, mas não limitada a alteração das proteínas reguladoras, as quais controlam a progressão do

ciclo celular e ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB). A inibição do proteosoma resulta na paragem do ciclo celular e apoptose. O NF-kB é um fator de transcrição cuja ativação é necessária para muitos aspetos da carcinogénese, incluindo o crescimento e sobrevivência celular, a angiogénese, as interações célula-célula, e metastização. No mieloma, o bortezomib afeta a capacidade das células do mieloma para interagirem com o microambiente da medula óssea.

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

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

Eficácia clínica em mieloma múltiplo não previamente tratado

Um estudo clínico prospetivo de Fase III, internacional, aberto e aleatorizado (1:1) (MMY-3002 VISTA), de 682 doentes foi conduzido para determinar se bortezomib (1,3 mg/m², administrado por injeção intravenosa) em associação com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultou na melhoria do tempo até à progressão (TTP) quando comparado com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em doentes sem tratamento prévio para o mieloma múltiplo. O tratamento foi administrado para um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi precocemente descontinuado por progressão da doença ou por toxicidade inaceitável. Neste estudo, a idade mediana dos doentes foi de 71 anos, 50 % eram homens, 88% eram caucasianos e a mediana da pontuação do índice de Karnofsky foi 80. Os doentes apresentaram mieloma IgG/IgA/cadeias leves em 63%/25%/8% dos casos, uma mediana de hemoglobina de 105 g/l, uma mediana de contagem de plaquetas de 221,5 x 10⁹/l. Uma proporção similar de doentes apresentou uma depuração da creatinina ≤30 ml/min (3% em cada braço).

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

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

Resultado (<i>endpoint</i>) de eficácia	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Tempo até à progressão –		
Acontecimentos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% IC)	20,7 me (17,6, 24,7)	15,0 me (14,1, 17,9)
Risco relativo ^b (95% IC)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valor p ^c	0,000002	
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% IC)	18,3 me (16,6, 21,7)	14,0 me (11,1, 15,0)
Risco relativo ^b (95% IC)	0,61 (0,49, 0,76)	

Valor p ^c	0,00001	
Sobrevivência global*		
Acontecimentos (mortes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% IC)	56,4 me (52,8, 60,9)	43,1 me (35,3, 48,3)
Risco relativo ^b (95% IC)	0,695 (0,567, 0,852)	
Valor p ^c	0,00043	
Taxa de resposta população ^e n = 668	n=337	n=331
RC ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
RP ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
qRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Redução da proteína-M sérica população ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo até à primeira resposta em RC + RP		
Mediana	1,4 me	4,2 me
Mediana^a da duração de resposta		
RC ^f	24,0 me	12,8 me
RC+RP ^f	19,9 me	13,1 me
Tempo até ao tratamento seguinte		
Acontecimentos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% IC)	27,0 me (24,7, 31,1)	19,2 me (17,0, 21,0)
Risco relativo ^b (95% IC)	0,557 (0,462, 0,671)	
Valor p ^c	≤0,000001	

^a Estimativa Kaplan-Meier.

^b A estimativa do risco relativo é baseada num modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação: β₂-microglobulina, albumina e região. O risco relativo inferior a 1 é indicativo de uma vantagem para o VMP.

^c Valor p nominal baseado no teste log-rank estratificado ajustado para os fatores de estratificação: β₂-microglobulina, albumina e região.

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

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

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

^g Todos os doentes aleatorizados com doença secretora.

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

me: meses

IC = Intervalo de Confiança

Doentes elegíveis para transplante de células estaminais

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

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

Foram realizados transplantes de células estaminais autólogas em 198 (82%) doentes e 208 (87%) doentes nos grupos de VDDx e BzDx respetivamente; a maioria dos doentes foi submetida a um único

procedimento de transplante. As características demográficas e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes incluídos neste estudo foi de 57 anos, em que 55% era do sexo masculino e 48% dos doentes apresentaram citogenética de alto risco. A mediana da duração do tratamento foi de 13 semanas no grupo de VDDx e 11 semanas no grupo de BzDx. A mediana do número de ciclos recebidos por ambos os grupos foi de 4 ciclos.

O objetivo primário de eficácia consistiu na taxa de resposta pós-indução (RC+ qRC). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na RC+qRC, a favor do grupo de bortezomib em associação com dexametasona. Os objetivos secundários de eficácia incluíram as taxas de resposta pós-transplante (RC+qRC, RC+qRC+VGPR+PR), Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Global. Os principais resultados de eficácia são apresentados no Quadro 12.

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

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

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; qRC=resposta quase completa; ITT=Intenção de tratar; TR=Taxa de resposta; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, dexametasona; VDDx=vincristina, doxorrubicina, dexametasona; MBRP=muito boa resposta parcial; RP=resposta parcial; OR=*odds ratio* (taxa de probabilidade)

* Objetivo (*endpoint*) primário

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

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

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

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

Foi recebido um único transplante de células estaminais autólogas por 105 (81%) doentes e 78 (61%) doentes nos grupos de BzTDx e TDx, respetivamente. As características demográficas e da doença na avaliação basal foram similares entre os grupos de tratamento. Os doentes nos grupos de BzTDx e TDx apresentaram respetivamente uma mediana de idade de 57 *versus* 56 anos, 99% *versus* 98% doentes eram caucasianos, e 58% *versus* 54% eram do sexo masculino. No grupo de BzTDx 12% dos doentes foram citogeneticamente classificados como de alto risco *versus* 16% dos doentes no grupo de TDx. A mediana da duração do tratamento foi de 24,0 semanas e a mediana do número de ciclos de tratamento recebidos foi de 6,0, e foi consistente entre os grupos de tratamento.

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

Quadro 13: Resultados de eficácia do estudo MMY-3010

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

CI=intervalo de confiança; RC=resposta completa; qRC=resposta quase completa; ITT=Intenção de tratar; TR=Taxa de resposta; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona; RP=resposta parcial; OR=*odds ratio* (taxa de probabilidade)

* Objetivo (endpoint) primário

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

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

Eficácia clínica em mieloma múltiplo em recaída ou refratário

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

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

Dos 669 doentes incluídos, 245 (37%) tinham 65 anos ou mais. Os parâmetros de resposta, bem como o tempo até à progressão (TTP), mostraram resultados significativamente melhores com bortezomib, independentemente da idade. Independentemente dos valores basais de β 2 microglobulina, todos os parâmetros de eficácia (tempo até progressão, sobrevida global, bem como a taxa de resposta) foram significativamente melhores no braço do bortezomib.

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

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

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

^a População de Intenção de Tratar (ITT)

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

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

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

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

NA= não aplicável, NE = não estimado

TTP = Tempo até à progressão

IC = Intervalo de Confiança

Bz = bortezomib; Dex = Dexametasona

RC = Resposta Completa; qRC = Resposta quase completa

RP = Resposta Parcial; RM = Resposta mínima

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

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

Um estudo de não-inferioridade de fase III, aberto, aleatorizado comparou a eficácia e segurança da administração subcutânea de bortezomib versus a administração intravenosa. Este estudo incluiu 222 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 1,3 mg/m² de bortezomib por administração subcutânea ou intravenosa, durante 8 ciclos. Após 4 ciclos, os doentes que não obtiveram uma resposta ótima (menor que a Resposta Completa [RC]) com bortezomib em monoterapia foram autorizados a receber 20 mg de dexametasona, diariamente no dia e após a administração de bortezomib. Os doentes com grau inicial ≥2 de neuropatia periférica ou contagem de plaquetas <50,000/μl foram excluídos. Um total de 218 doentes foram avaliados para resposta.

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

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

	bortezomib Administração intravenosa	bortezomib Administração subcutânea
Resposta das populações avaliáveis	n=73	n=145
Taxa de resposta em 4 ciclos n (%)		
Taxa de Resposta Global (RC+RP)	31 (42)	61 (42)
Valor p ^a	0,00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)
RP n (%)	25 (34)	52 (36)
qRC n (%)	4 (5)	9 (6)
Taxa de resposta em 8 ciclos n (%)		
Taxa de Resposta Global (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
Valor p ^a	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n (%)	29 (40)	61 (42)
qRC n (%)	7 (10)	14 (10)
População de intenção de tratar^b		
Tempo até à progressão, meses		
(95% IC)	9,4 (7,6, 10,6)	10,4 (8,5, 11,7)
Risco Relativo (95% IC) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
Valor p ^d	0,38657	
Sobrevivência livre de progressão, meses		
(95% IC)	8,0 (6,7, 9,8)	10,2 (8,1, 10,8)
Risco Relativo (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
Valor p (d)	0,295	
1 ano de sobrevida global (%)^e		
(95% IC)	76,7 (64,1, 85,4)	72,6 (63,1, 80,0)

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

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

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

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

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

Tratamento de combinação de bortezomib com doxorrubicina lipossômica peguilada (estudo 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 doxorrubicina lipossômica peguilada, versus bortezomib em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapêutica prévia e, que não progrediram enquanto recebiam terapêutica baseada em antraciclina. O objetivo primário de eficácia foi o TTP, enquanto os objetivos secundários de eficácia

foram sobrevivência global (SG) e taxa de resposta global (RC + RP), utilizando os critérios definidos pelo *European Bone Marrow Transplant (EBMT) Group*.

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

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

Tratamento de combinação de bortezomib com dexametasona

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

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

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

A informação disponível sobre o retratamento do mieloma múltiplo em recaída com bortezomib é limitada. O estudo de fase II MMY-2036 (RETRIEVE), com braço de tratamento único, aberto, foi conduzido para determinar a eficácia e segurança do retratamento com bortezomib. Cento e trinta doentes (≥ 18 anos de idade) com mieloma múltiplo que tiveram pelo menos uma resposta parcial a um regime prévio contendo bortezomib foram retratados após progressão. Pelo menos 6 meses após a terapêutica prévia, bortezomib foi iniciado com base na última dose tolerada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$) ou $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$) e administrado nos dias 1, 4, 8 e 11, cada 3 semanas, durante o máximo de 8 ciclos, quer como agente único ou em associação com dexametasona, em conformidade com os cuidados de saúde de referência.

A dexametasona foi administrada em associação com bortezomib em 83 doentes no Ciclo 1, e um adicional de 11 doentes receberam dexametasona no decurso dos ciclos de retratamento com bortezomib.

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

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

O estudo LYM-3002 foi um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, que comparou a eficácia e a segurança de bortezomib em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona (BzR-CAP; $n = 243$) a rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP; $n = 244$) em doentes adultos com LCM não tratados previamente (estádio II, III ou IV). Os doentes no grupo de tratamento BzR-CAP receberam bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$; nos dias 1, 4, 8, 11, período de descanso nos dias 12-21), 375 mg/m^2 de rituximab IV no dia 1; 750 mg/m^2 de ciclofosfamida IV no dia 1; 50 mg/m^2 de doxorrubicina IV no dia 1; prednisona 100 mg/m^2 por via oral do dia 1 ao dia 5 do

ciclo de tratamento de bortezumib de 21 dias. Para os doentes com uma primeira resposta documentada no ciclo 6, foram administrados dois ciclos de tratamento adicionais.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão, baseada na avaliação do Comitê de Revisão Independente (CRI). Os objetivos secundários incluíram, tempo até progressão (TTP), o tempo até ao próximo tratamento anti-linfoma (TNT), duração do intervalo livre de tratamento (ILT), taxa de resposta global (TRG) e taxa de resposta completa (RC/RCu), sobrevivência global (SG) e duração da resposta.

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

Quadro 16: Resultados de eficácia do estudo LYM-3002

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

a Avaliação com base no Comitê de Revisão Independente (CRI) (somente dados radiológicos)

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

c Com base nas estimativas de limite Kaplan-Meier.

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

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

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

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

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

CR=Resposta completa; CRu=Resposta completa não confirmada; PR=Resposta Parcial; IC=Intervalo de confiança, HR=Hazard ratio; OR=Odds Ratio; ITT=Intenção de tratar

A mediana da SLP por avaliação do investigador foi de 30,7 meses no grupo de BzR-CAP e 16,1 meses no grupo de R-CHOP (Hazard ratio [HR] = 0,51; p < 0,001). Observou-se um benefício estatisticamente significativo (p < 0,001) a favor do grupo de tratamento BzR-CAP, em comparação com o grupo de R-CHOP para TTP (mediana de 30,5 versus 16,1 meses), TNT (mediana de 44,5 versus 24,8 meses) e ILT (mediana de 40,6 versus 20,5 meses). A mediana de duração da resposta

completa foi de 42,1 meses no grupo de BzR-CAP, em comparação com 18 meses no grupo de R-CHOP. A duração da resposta global foi 21,4 meses superior no grupo de BzR-CAP (mediana de 36,5 meses *versus* 15,1 meses no grupo de R-CHOP). A análise final da sobrevivência global foi realizada após um tempo mediano de seguimento de 82 meses. A mediana da sobrevivência global foi de 90,7 meses no grupo BzR-CAP em comparação com 55,7 meses no grupo R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). A diferença da mediana final observada na sobrevivência global entre os dois grupos de tratamento foi de 35 meses.

Doentes com Amiloidose de cadeias leves (AL) tratada anteriormente

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão 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).

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa em bólus de uma dose de 1,0 mg/m² e de 1,3 mg/m² a 11 doentes com mieloma múltiplo e com valores de depuração da creatinina superiores a 50 ml/min, a média das concentrações plasmáticas máximas da primeira dose de bortezomib foi de 57 e 112 ng/ml, respetivamente. Em doses subsequentes, a média das concentrações plasmáticas máximas observadas foi de 67 a 106 ng/ml para a dose de 1,0 mg/m² e 89 a 120 ng/ml, para a dose de 1,3 mg/m².

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

Distribuição

A média do volume de distribuição (V_d) de bortezomib variou de 1659 l a 3294 l após administração intravenosa de uma dose única ou repetida de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² em doentes com mieloma múltiplo. Isto sugere que o bortezomib se distribui mais nos tecidos periféricos. Num intervalo de concentração de bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, a ligação proteica média *in vitro* foi de 82,9% no plasma humano. A fração de bortezomib ligado às proteínas plasmáticas não foi dependente da concentração.

Biotransformação

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

Eliminação

A média da semivida de eliminação (t_{1/2}) de bortezomib após doses múltiplas variou de 40-193 horas. Bortezomib é eliminado mais rapidamente após a primeira dose comparativamente a doses subsequentes. A média de depurações corporais totais foi de 102 e 112 l/h após a primeira dose para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente e variam de 15 a 32 l/h e 18 a 32 l/h após doses subsequentes para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente.

Populações especiais

Compromisso hepático

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

Quando comparados aos doentes com função hepática normal, o compromisso hepático ligeiro não alterou a AUC relativa à dose normalizada de bortezomib. No entanto, em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, os valores médios de AUC da dose normalizada aumentaram aproximadamente 60%. Em doentes com compromisso hepático moderado ou grave é recomendada uma dose inicial mais baixa, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2, Quadro 6).

Compromisso renal

O estudo farmacocinético foi conduzido em doentes com vários graus de compromisso renal, que foram classificados de acordo com os respetivos valores de depuração da creatinina (ClCr), nos seguintes grupos: Normal (ClCr ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), Ligeiro (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m², n=9) e Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Foi também incluído no estudo um grupo de doentes em diálise, nos quais a administração do tratamento

foi feita após a diálise (n=8). Bortezomib foi administrado por via intravenosa, duas vezes por semana, em doses de 0,7 a 1,3 mg/m². A exposição ao bortezomib (AUC e C_{máx} de dose normalizada) foi comparável entre todos os grupos (ver secção 4.2).

Idade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Estudos de toxicidade de desenvolvimento no rato e coelho mostraram letalidade embrionária e fetal em doses tóxicas maternas, mas nenhuma toxicidade direta embrionária e fetal foi demonstrada em doses inferiores às doses tóxicas maternas. Não foram realizados estudos de fertilidade, mas a avaliação dos tecidos reprodutivos foi realizada nos estudos de toxicidade geral. No estudo de 6 meses no rato, foram observados efeitos degenerativos nos testículos e nos ovários. É, por isso, provável que o bortezomib possa ter efeito potencial na fertilidade quer no sexo masculino, quer no sexo feminino. Não foram realizados estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal.

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

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

Estudos farmacológicos de segurança cardiovascular em macacos e cães demonstraram que doses intravenosas correspondendo a, aproximadamente, o dobro ou triplo da dose clínica recomendada em mg/m² estão associadas a aumento da frequência cardíaca, diminuição da contractilidade, hipotensão e morte. Nos cães a diminuição da contractilidade cardíaca e hipotensão responderam a uma intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou vasopressores. Nos estudos em cães, foi ainda observado um aumento ligeiro do intervalo QT corrigido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Após a diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física da solução diluída a uma concentração de 1 mg/ml durante 24 horas entre 20°C-25°C. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução diluída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo 1, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com cápsula de fecho cor de laranja contendo 1 ml de solução injetável.

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo 1, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com cápsula de fecho vermelha contendo 1,4 ml de solução injetável.

Apresentações

1 x 1 frasco para injetáveis de 1 ml

4 x 1 frascos para injetáveis de 1 ml

1 x 1 frasco para injetáveis de 1,4 ml

4 x 1 frascos para injetáveis de 1,4 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

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

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

Verificaram-se casos fatais resultantes da administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável é indicado para via subcutânea e, após diluição, também para via intravenosa. O bortezomib não deve ser administrado por via intratecal.

Instruções para preparação e administração

Bortezomib Accord deve ser preparado por um profissional de saúde.

Administração intravenosa

Cada frasco para injetáveis de Bortezomib Accord tem de ser cuidadosamente diluído com solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para uma injeção intravenosa *utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remoção da rolha do frasco para injetáveis*. Após a diluição, cada ml de solução contém 1 mg de bortezomib.

Cada frasco para injetáveis de 1 ml tem de ser diluído com 1,5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Cada frasco para injetáveis de 1,4 ml tem de ser diluído com 2,1 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

A solução diluída é límpida e incolor.

A solução diluída tem de ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração previamente à administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução diluída tem de ser eliminada.

Injeção subcutânea

Cada frasco para injetáveis de Bortezomib Accord está pronta a utilizar para injeção subcutânea. Cada ml de solução contém 2,5 mg de bortezomib. A solução é límpida e incolor, com um pH de 4,0 a 7,0 e tem de ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração previamente à administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução tem de ser eliminada.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Espanha

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

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

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

Data da primeira autorização: 23 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável
Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de bortezomib (como éster borónico de manitol).

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 3,5 mg de bortezomib (como éster borónico de manitol).

Após reconstituição, 1 ml de solução injetável por via subcutânea contém 2,5 mg de bortezomib.

Após reconstituição, 1 ml de solução injetável por via intravenosa contém 1 mg de bortezomib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Massa ou pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bortezomib Accord em monoterapia ou em combinação com doxorrubicina lipossómica peguilada ou dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em progressão que tenham recebido pelo menos 1 terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos ou que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Bortezomib Accord deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterapêuticos, embora Bortezomib Accord possa ser administrado por um

profissional de saúde experiente no uso de agentes quimioterapêuticos. Bortezomib Accord 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 Accord é administrado por via 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 três semanas é considerado um ciclo de tratamento. É recomendado que os doentes recebam dois ciclos de bortezomib após a confirmação de uma resposta completa. É também recomendado que os doentes que respondam ao tratamento e que não tenham alcançado uma remissão completa recebam um total de 8 ciclos de tratamento de bortezomib. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de bortezomib.

Ajustes posológicos durante o tratamento e o reinício do tratamento para monoterapia

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

Dor neuropática e/ou neuropatia periférica

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

Quadro 1: Modificações da posologia recomendada para neuropatia relacionada com Bortezomib Accord*

Gravidade da neuropatia periférica	Modificação da posologia
Grau 1 (assintomático; perda de reflexos dos tendões profundos ou parestesia) sem dor ou perda de função	Nenhuma
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados; limitações nas atividades instrumentais da vida diária (ADL)**)	Reduzir Bortezomib Accord para 1,0 mg/m ² ou Alterar o regime posológico 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 Accord até desaparecerem os sintomas de toxicidade. Quando a toxicidade desaparecer, reiniciar o tratamento com Bortezomib Accord 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 Accord

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

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

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

Terapêutica de associação com doxorubicina lipossómica peguilada

Bortezomib Accord é administrado por via 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 doses consecutivas de Bortezomib Accord. A doxorubicina lipossômica peguilada é administrada a 30 mg/m², ao dia 4 do ciclo de tratamento com Bortezomib Accord, por perfusão intravenosa de 1 hora, administrada após a injeção de Bortezomib Accord.

Enquanto os doentes não progredirem e tolerarem a terapêutica, podem ser administrados até oito ciclos desta terapêutica de associação. Os doentes que alcançarem uma resposta completa podem continuar o tratamento por pelo menos mais 2 ciclos após a primeira evidência de resposta completa, mesmo que isso requeira um tratamento de mais de 8 ciclos. Os doentes cujos níveis de paraproteína continuem a diminuir após 8 ciclos, podem também continuar o tratamento enquanto tolerarem e continuarem a responder.

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

Terapêutica de associação com dexametasona

Bortezomib Accord é administrado por via 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 doses consecutivas de Bortezomib Accord. No ciclo de tratamento com Bortezomib Accord, a dexametasona é administrada oralmente, na dose de 20 mg, nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12.

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

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

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

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

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

Terapêutica de associação com melfalano e prednisona

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

Melfalano e prednisona devem ser ambos administrados oralmente nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo de tratamento com Bortezomib Accord. São administrados nove ciclos desta combinação terapêutica.

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

Bortezomib Accord 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 Accord 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 Dia Dia Dia 1 2 3 4	--	Período de descanso	--	--	Período de descanso

Bz = Bortezomib Accord; m = melfalano, p = prednisona

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

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

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

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

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
<i>Toxicidade hematológica durante o ciclo</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Se forem observadas neutropenia ou trombocitopenia prolongadas de Grau 4 ou trombocitopenia com hemorragia no ciclo anterior. 	Considerar redução da dose em 25% de melfalano no ciclo seguinte.
<ul style="list-style-type: none"> • Se a contagem das plaquetas for $\leq 30 \times 10^9 / l$ ou ANC $\leq 0,75 \times 10^9 / l$ no dia de administração de Bortezomib Accord (exceto no dia 1). 	O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido.
<ul style="list-style-type: none"> • Se várias doses de Bortezomib Accord num ciclo são interrompidas (≥ 3 doses durante a administração duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal) 	A dose de Bortezomib Accord deve ser reduzida num nível de dose (de 1,3 mg/m ² para 1 mg/m ² ou de 1 mg/m ² para 0,7 mg/m ²)
<i>Toxicidade não hematológica \geq Grau 3.</i>	Interromper o tratamento com Bortezomib Accord até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 1 ou para valores basais. Posteriormente, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de 1,3 mg/m ² para 1 mg/m ² ou de 1 mg/m ² para 0,7 mg/m ²). Para dor neuropática relacionada com Bortezomib Accord e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib Accord como descrito no Quadro 1.

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

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

Terapêutica de associação com dexametasona

Bortezomib Accord é administrado por via 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 três semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

A dexametasona é administrada por via oral numa dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento com Bortezomib Accord. São administrados quatro ciclos de tratamento com esta terapêutica de associação.

Terapêutica de associação com dexametasona e talidomida

Bortezomib Accord é administrado por via 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 quatro semanas é considerado um ciclo de tratamento. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

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

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

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

Quadro 4: Regime posológico para a terapêutica de associação de Bortezomib Accord 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 intervalo	
	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 intervalo	Período de intervalo
	T 50 mg	Diário	Diário	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diário	Diário
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de intervalo	Período de intervalo
	T 200 mg ^a	Diário	Diário	Diário	Diário
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-

Bz=Bortezomib Accord; Dx=dexametasona; T=talidomida

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

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

Ajustes posológicos para doentes elegíveis para transplante

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

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

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

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

Bortezomib Accord é administrado por via 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, seguidas de um período de descanso de 10 dias nos dias 12-21. Este período de três semanas é considerado um ciclo de tratamento. São recomendados seis ciclos de bortezomib, embora para os doentes com uma resposta documentada pela primeira vez no ciclo 6, devam ser administrados dois

ciclos adicionais de bortezomib. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

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

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

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

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

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

O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido perante o início de qualquer toxicidade não hematológica \geq Grau 3 relacionada com bortezomib(excluindo neuropatia) ou toxicidade hematológica \geq Grau 3 (ver também secção 4.4). Para ajustes de dose, consulte abaixo o Quadro 5. Podem ser administrados fatores estimuladores de colónias de granulócitos para toxicidade hematológica, de acordo com a prática clínica local. O uso profilático de fatores estimulador de colónias de granulócitos deve ser considerado em caso de atrasos repetidos na administração de cada ciclo. Quando clinicamente apropriado, deve ser considerada a transfusão de plaquetas para o tratamento da trombocitopenia.

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

Toxicidade	Modificação da posologia ou atraso
<i>Toxicidade hematológica</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia \geq Grau 3 com febre, neutropenia de grau 4 com duração superior a 7 dias, contagem de plaquetas < 10.000 células/μL 	<p>Interromper o tratamento com Bortezomib Accord durante até 2 semanas até que o doente apresente uma CAN ≥ 750 células/μl e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se, após Bortezomib Accord ter sido interrompido, a toxicidade não ficar resolvida, conforme definido acima, então Bortezomib Accord deve ser descontinuado. • Se a toxicidade ficar resolvida, i.e. o doente apresentar uma CAN ≥ 750 células/μl e uma contagem de plaquetas ≥ 25.000 células/μl, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de 1,3 mg/m² para 1 mg/m² ou de 1 mg/m² para 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Se a contagem das plaquetas for <25.000 células/μ ou o ANC < 750 células/μl no dia de administração de Bortezomib Accord (exceto no dia 1 de cada ciclo). 	<p>O tratamento com Bortezomib Accord deve ser interrompido.</p>

<i>Toxicidade não hematológica ≥ Grau 3 que se considere relacionada com Bortezomib Accord</i>	Interromper o tratamento com Bortezomib Accord até serem resolvidos os sintomas de toxicidade para Grau 2 ou para valores melhores. Posteriormente, Bortezomib Accord pode ser reiniciado com uma redução num nível de dose (de 1,3 mg/m ² para 1 mg/m ² ou de 1 mg/m ² para 0,7 mg/m ²). Para dor neuropática relacionada com Bortezomib Accord e/ou neuropatia periférica, interromper e/ou modificar a dose de Bortezomib Accord como descrito no Quadro 1.
--	---

Adicionalmente, quando bortezomib é administrado em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos, deve ser considerada a realização de reduções de dose apropriadas desses medicamentos em caso de toxicidade, de acordo com as recomendações dos respectivos Resumos das Características dos Medicamentos.

Populações especiais

Doentes idosos

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

Não existem estudos sobre a utilização de bortezomib em doentes idosos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas. Deste modo, não podem ser efetuadas recomendações posológicas para esta população.

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

Compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático ligeiro não requerem ajustes posológicos e devem ser tratados com a posologia recomendada. Doentes com compromisso hepático moderado ou grave devem iniciar o tratamento com uma dose reduzida de Bortezomib Accord de 0,7 mg/m² por injeção durante o primeiro ciclo de tratamento e deverá ser considerado um escalonamento subsequente de dose para 1,0 mg/m² ou uma redução adicional da dose para 0,5 mg/m², com base na tolerabilidade do doente (ver Quadro 6 e secções 4.4 e 5.2).

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

Grau de compromisso hepático*	Nível de bilirrubina	Níveis de TGO (AST)	Modificação da dose inicial
Ligeira	≤1,0x LSIN	> LSIN	Nenhuma
	> 1,0x–1.5x LSIN	Quaisquer	Nenhuma
Moderada	> 1,5x–3x LSIN	Quaisquer	Reduzir Bortezomib Accord para 0,7 mg/m ² no primeiro ciclo de tratamento. Considerar escalonamento da dose para 1,0 mg/m ² ou redução adicional da dose para 0,5 mg/m ² nos ciclos subsequentes, com base na tolerabilidade do doente.
Grave	> 3x LSIN	Quaisquer	

Abreviaturas: TGO = Transaminase Glutâmica Oxaloacética Sérica;
AST =Aspartato Aminotransferase; LSIN = Limite Superior do Intervalo Normal.

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

Compromisso renal

A farmacocinética do bortezomib não é influenciada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado [depuração da creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²]; por isso, não são necessários ajustes posológicos nestes doentes. É desconhecido se a farmacocinética do bortezomib é influenciada em doentes com compromisso renal grave que não estão em diálise (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Uma vez que a diálise pode reduzir as concentrações do bortezomib, Bortezomib Accord 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 estão descritos na secção 5.1, mas não pode ser efetuada nenhuma recomendação posológica.

Modo de administração

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável está disponível apenas para administração intravenosa.

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

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

Via intravenosa

Bortezomib Accord é administrada em bólus intravenoso, durante 3-5 segundos, através de um cateter periférico ou central intravenoso seguido por uma lavagem com uma solução cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre doses consecutivas de Bortezomib Accord.

Via subcutânea

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

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

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ao boro ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença pulmonar aguda difusa infiltrativa e doença pericárdica.

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com outros medicamentos, deve-se consultar os respetivos Resumos das Características do Medicamento para obter informação adicional sobre as contraindicações.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com outros medicamentos, deve consultar os respectivos Resumos das Características do Medicamento antes do início do tratamento com Bortezomib Accord. Quando a talidomida é utilizada, é necessária especial atenção ao teste de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver seção 4.6).

Administração intratecal

Verificaram-se casos fatais de administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável deve ser administrado apenas para via intravenosa, enquanto que Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável pode ser administrado por via intravenosa ou via subcutânea. Bortezomib Accord não deve ser administrado intratecalmente.

Toxicidade gastrointestinal

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

Toxicidade hematológica

O tratamento com bortezomib é muito frequentemente associado a toxicidade hematológica (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Nos estudos realizados em doentes com mieloma múltiplo em recaída tratados com bortezomib e em doentes com LCM não tratados previamente, e tratados com bortezomib em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, e prednisona (BzR-CAP), uma das toxicidades hematológicas mais comuns foi a trombocitopenia transitória. As plaquetas apresentaram o valor mais baixo ao dia 11 de cada ciclo de tratamento com bortezomib e recuperaram tipicamente para o valor inicial até ao ciclo seguinte.

Não houve evidência de trombocitopenia cumulativa. Nos estudos de mieloma múltiplo de agente único, o valor mais baixo da mediana da contagem de plaquetas foi de aproximadamente 40% do valor basal e nos estudos de LCM foi de 50%. Em doentes com mieloma avançado a gravidade da trombocitopenia foi relacionada com a contagem de plaquetas anterior ao tratamento: para valores basais de plaquetas <75 000/ μ l, 90% dos 21 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas \leq 25 000/ μ l durante o estudo, incluindo 14% com contagem <10 000/ μ l; em contraste, para valores basais de plaquetas >75 000/ μ l, apenas 14% dos 309 doentes apresentaram uma contagem de plaquetas \leq 25 000/ μ l durante o estudo.

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

No tratamento com bortezomib, têm sido reportadas hemorragias gastrointestinais e intracerebrais. Portanto, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada antes da administração de cada dose de bortezomib. A terapêutica com bortezomib deve ser descontinuada quando a contagem de plaquetas é <25 000/ μ l ou em caso de combinação com o melfalano e prednisona quando a contagem de plaquetas é \leq 30 000/ μ l (ver seção 4.2). Os benefícios potenciais do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos, particularmente em casos de trombocitopenia moderada a grave e fatores de risco para hemorragia.

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

Em doentes com LCM, foi observada neutropenia transitória que foi reversível entre ciclos, sem evidência de neutropenia cumulativa. Os neutrófilos apresentaram o valor mais baixo ao dia 11 de

cada ciclo de tratamento com bortezomib e tipicamente recuperaram para o valor inicial até ao ciclo seguinte. No estudo LYM-3002, foram administrados fatores estimuladores de colónias a 78% dos doentes no braço de BzR-CAP e a 61% dos doentes no braço de R-CHOP. Como os doentes com neutropenia apresentam maior risco de infeções, devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção e tratados prontamente. Os fatores estimuladores de colónias de granulócitos podem ser administrados para toxicidade hematológica, de acordo com a prática padrão local.

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

Reativação do vírus Herpes Zoster

É recomendada profilaxia antiviral em doentes tratados com bortezomib.

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

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

Vírus da Hepatite B (VHB) e reativação da infeção

Quando rituximab é utilizado em combinação com bortezomib, deve ser sempre realizado rastreio do VHB em doentes com risco de infeção pelo VHB prévio ao início do tratamento. Os portadores de hepatite B e os doentes com histórico de hepatite B devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais clínicos e laboratoriais de infeção ativa pelo VHB, durante e após o tratamento com rituximab em combinação com bortezomib. Deve considerar-se profilaxia antiviral. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de rituximab para mais informações.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

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

Neuropatia periférica

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

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

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

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

Deve ser considerada monitorização precoce e regular dos sintomas de neuropatia resultante do tratamento com avaliação neurológica em doentes a receber bortezumib em associação com medicamentos conhecidamente associados a neuropatia (ex. talidomida), devendo considerar-se redução de dose ou descontinuação do tratamento.

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

Convulsões

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

Hipotensão

O tratamento com bortezumib está frequentemente associado a hipotensão ortostática/postural. A maioria das reações adversas é de natureza ligeira a moderada e são observadas ao longo do tratamento. Os doentes que desenvolveram hipotensão ortostática com bortezumib (administrado por injeção intravenosa) não apresentavam evidência de hipotensão ortostática antes do tratamento com bortezumib. A maioria dos doentes necessitou de tratamento para a sua hipotensão ortostática. Uma minoria dos doentes com hipotensão ortostática experimentou síncope. A hipotensão ortostática/postural não foi relacionada de forma aguda com a perfusão em bólus de bortezumib. O mecanismo deste acontecimento é desconhecido embora um dos componentes possa estar associado à neuropatia autonómica. A neuropatia autonómica pode estar relacionada com o bortezumib ou o bortezumib pode agravar uma condição subjacente como a neuropatia diabética ou neuropatia amiloidótica. É aconselhada precaução em doentes com história de síncope a tomarem medicação que possa estar associada a hipotensão; ou em doentes desidratados devido a diarreias ou vômitos recorrentes. O tratamento da hipotensão ortostática/postural pode incluir ajuste de medicamentos anti-hipertensores, rehidratação ou administração de mineralocorticóides e/ou simpaticomiméticos. Os doentes devem ser instruídos a obterem aconselhamento médico no caso de apresentarem tonturas, atordoamento ou sensação de desmaio.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

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

Insuficiência cardíaca

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

Exames complementares de diagnóstico - Eletrocardiograma

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

Doenças pulmonares

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

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Reações hepáticas

Foram notificados casos raros de insuficiência hepática em doentes a receber bortezomib e medicação concomitante e com condições médicas subjacentes graves. Outras reações hepáticas relatadas incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinémia, e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis após descontinuação de bortezomib (ver secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

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

Medicamentos concomitantes

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

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

Reações potencialmente mediadas por imunocomplexos

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Um estudo de interação medicamentosa que avaliou o efeito do cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, na farmacocinética do bortezomib, (administrado por injeção intravenosa), mostrou um aumento médio da AUC de bortezomib em 35% (IC_{90%} [1,032 a 1,772]), com base em dados de 12 doentes. Assim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando o bortezomib for administrado em associação a inibidores potentes do CYP3A4 (ex.: cetoconazol, ritonavir).

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção 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). O 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 precaução quando conduzirem veículos ou manobrem máquinas e devem ser aconselhados a não conduzirem ou manobrem máquinas se experienciarem estes sintomas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves notificadas pouco frequentemente durante o tratamento com bortezomib 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.

Lista tabelada das reações adversas

Mieloma múltiplo

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

Globalmente, bortezomib foi administrado para o tratamento de 3.974 doentes com mieloma múltiplo.

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

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

Classes de sistemas de órgãos	Incidência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Herpes zóster (incluindo infeção disseminada e oftálmica), Pneumonia*, Herpes simplex*, Infeção fúngica*

	Pouco frequentes	Infeção*, Infeções bacterianas*, Infeções virais*, Sepsis (incluindo choque séptico)*, Broncopneumonia, Infeção pelo vírus do Herpes*, Meningoencefalite herpética#, Bacteriemia (incluindo estafilocócica), Hordéolo, <i>Influenza</i> , Celulite, Infeções associadas a dispositivos, Infeção cutânea*, Infeção nos ouvidos*, Infeção estafilocócica, Infeção dentária*
	Raros	Meningite (incluindo bacteriana), Infeção pelo vírus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalite, Mastoidite, Síndrome de fadiga pós-viral
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Raros	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocitária, Carcinoma das células renais, Massa, 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#
	Raros	Coagulação intravascular disseminada, Trombocitose*, Síndrome de hiperviscosidade, Distúrbios das plaquetas NE, Microangiopatia trombótica (incluindo púrpura trombocitopénica)#, Doenças do sangue NE, Diátese hemorrágica, Infiltração linfocítica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Angioedema#, Hipersensibilidade*
	Raros	Choque anafilático, Amiloidose, Reação mediada pelo complexo imune tipo III
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreção inapropriada da hormona antidiurética
	Raros	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação, Hipocaliemia*, Hiponatremia*, Valores anormais de glicemia*, Hipocalcemia*, Anomalia enzimática*
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral, Problemas de crescimento*, Hipomagnesemia*, Hipofostatemia*, Hipercalemia*, Hipercalemia*, Hipernatremia*, Valores anormais de ácido úrico*, Diabetes mellitus*, Retenção de fluidos
	Raros	Hipermagnesemia*, Acidose, Desequilíbrio dos eletrólitos*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hiperclorémia*, Hipovolemia, Hiperfosfatemia*, Doença metabólica, Deficiência do complexo vitamínico B, Deficiência de vitamina B12, Gota, Aumento do apetite, Intolerância ao álcool
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações do humor e distúrbios*, Perturbação de ansiedade*, Perturbações do sono e distúrbios*
	Pouco frequentes	Perturbações mentais*, Alucinações*, Perturbação psicótica*, Confusão*, Inquietação
	Raros	Ideação suicida*, Transtorno de adaptação, Delírios, Diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatias*, Neuropatia sensorial periférica, Disestesia*, Neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia motora*, Perda de consciência (incluindo síncope), Tonturas*, Disgeusia*, Letargia, Cefaleia*

	Pouco frequentes	Tremor, Neuropatia sensoriomotora periférica, Discinesia*, Perturbações do equilíbrio e coordenação cerebelar*, Perda de memória (excluindo demência)*, Encefalopatia*, Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível#, Neurotoxicidade, Perturbações convulsivas*, Neuralgia pós-herpética, Perturbações na fala*, Síndrome das pernas inquietas, Enxaqueca, Ciática, Perturbações da atenção, Reflexos anormais*, Parosmia
	Raros	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraniana (incluindo subaracnoide)*, Edema cerebral, Acidente isquêmico transitório, Coma, Desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, Neuropatia autonômica, Paralisia cerebral*, Paralisia*, Paresia*, Pré-síncope, Síndrome do tronco cerebral, Perturbações cerebrovasculares, Lesão da raiz nervosa, Hiperatividade psicomotora, Compressão da medula espinal, Perturbações cognitivas NE, Disfunção motora, Perturbações do sistema nervoso não especificadas, Radiculite, Salivação excessiva, Hipotonia, Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatia desmielinizante#
Afeções oculares	Frequentes	Olhos inchados*, Visão anormal*, Conjuntivite*
	Pouco frequentes	Hemorragia ocular*, Infecção das pálpebras*, Calázio#, Blefarite#, Inflamação dos olhos*, Diplopia, Olho seco*, Irritação ocular*, Dor ocular, Aumento do lacrimejo, Secreção ocular
	Raros	Lesão da córnea*, Exoftalmia, Retinite, Escotoma, Afeções oculares (incluindo pálpebras) NE, Dacrioadenite adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatia ótica#, Diferentes graus de insuficiência visual (até à cegueira)*
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens*
	Pouco frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*, Insuficiência auditiva (até à surdez), Desconforto nos ouvidos*
	Raros	Hemorragia dos ouvidos, Neuronite vestibular, Afeções do ouvido NE
Cardiopatias	Pouco frequentes	Tamponamento cardíaco#, Paragem cardiopulmonar*, Fibrilação cardíaca (incluindo auricular), Insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitações, Angina de peito, Pericardite (incluindo efusão pericárdica)*, Cardiomiopatia*, Disfunção ventricular*, Bradicardia
	Raros	<i>Flutter</i> auricular, Enfarte do miocárdio*, Bloqueio aurículo-ventricular*, Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico), <i>Torsade de pointes</i> , Angina instável, Perturbação das válvulas cardíacas*, Insuficiência arterial coronária, Paragem sinusal
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão*, Hipotensão ortostática, Hipertensão*
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral#, Trombose venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebite (incluindo superficial), Colapso circulatório (incluindo choque hipovolémico), Flebite, Rubor*, Hematoma (incluindo perirrenal)*, Diminuição da circulação periférica*, Vasculite, Hiperémia (incluindo ocular)*
	Raros	Embolia periférica, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatação, Descoloração venosa, Insuficiência venosa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, Epistaxis, Infecção do trato respiratório superior e inferior*, Tosse*
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluindo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Doença pulmonar obstrutiva crónica*, Hipoxemia*, Congestão do trato respiratório*, Hipoxia, Pleuresia*, Soluços, Rinorreia, Disfonia, Sibilos

	Raros	Falência respiratória, Síndrome de dificuldade respiratória aguda, Apneia, Pneumotórax, Atelectasia, Hipertensão pulmonar, Hemoptise, Hiperventilação, Ortopneia, Pneumonite, Alcalose respiratória, Taquipneia, Fibrose pulmonar, Perturbação brônquica*, Hipocapnia*, Doença pulmonar intersticial, Infiltração pulmonar, Sensação de aperto na garganta, Garganta seca, Aumento da secreção das vias aéreas superiores, Garganta irritada, Síndrome de tosse das vias aéreas superiores
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos*, Diarreia*, Obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, Dispepsia, Estomatite*, Distensão abdominal, Dor orofaríngea*, Dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplênica)*, Afeções orais*, Flatulência
	Pouco frequentes	Pancreatite (incluindo crônica)*, Hematemese, Lábios inchados*, Obstrução gastrointestinal (incluindo obstrução do intestino delgado, ileos)*, Desconforto abdominal, Ulceração oral*, Enterite*, Gastrite*, Hemorragia gengival, Refluxo gastroesofágico*, Colite (incluindo clostridium difficile)*, Colite isquêmica#, Inflamação gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome do cólon irritável, Doença gastrointestinal NE, Língua saburrosa, Perturbações da motilidade intestinal*, Perturbações da glândula salivar*
	Raros	Pancreatite aguda, Peritonite*, Edema da língua*, Ascite, Esofagite, Queilite, Incontinência fecal, Atonia do esfíncter anal, Fecaloma*, Ulceração e perturbação gastrointestinal*, Hipertrofia gengival, Megacólon, Secreção retal, Vesiculação orofaríngea*, Dor nos lábios, Periodontite, Fissura anal, Alteração dos hábitos intestinais, Proctalgia, Fezes anormais
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Enzimas hepáticas anormais*
	Pouco frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas), Hepatite*, Colestase
	Raros	Falência hepática, Hepatomegalia, Síndrome Budd-Chiari, Hepatite por citomegalovírus, Hemorragia hepática, Colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*, Prurido*, Eritema, Pele seca
	Pouco frequentes	Eritema multiforme, Urticária, Dermatose neutrofílica aguda febril, Erupção cutânea tóxica, Necrólise epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatite*, Alterações no cabelo*, Petéquias, Equimose, Lesão cutânea, Púrpura, Massa cutânea*, Psoríase, Hiperidrose, Sudorese noturna, Úlcera em decúbito#, Acne*, Vesículas*, Alterações na pigmentação*
	Raros	Reação cutânea, Infiltração linfocítica de Jessner, Síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar, Hemorragia subcutânea, Livedo reticular, Enduração cutânea, Pápulas, Reações de fotosensibilidade, Seborreia, Suores frios, Afeções cutâneas NE, Eritrose, Úlcera cutânea, Alterações nas unhas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética*
	Frequentes	Espasmos musculares*, Dores nas extremidades, Fraqueza muscular
	Pouco frequentes	Espasmos musculares, Edema articular, Artrite*, Rigidez nas articulações, Miopatias*, Sensação de peso
	Raros	Rabdomiolise, Síndrome da articulação temporomandibular, Fistula, Derrame articular, Dor no maxilar inferior, Afeções ósseas, Infecções e inflamações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo*, Quisto sinovial
Doenças renais e	Frequentes	Compromisso renal*

urinárias	Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda, Insuficiência renal crónica*, Infecção do trato urinário*, Sinais e sintomas do trato urinário*, Hematúria*, Retenção urinária, Distúrbios na micção*, Proteinúria, Azotémia, Oligúria*, Polaquiúria
	Raros	Irritação da bexiga
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Hemorragia vaginal, Dor genital*, Disfunção erétil
	Raros	Perturbação testicular*, Prostatite, Doenças da mama nas mulheres, Sensibilidade epididimal, Epididimite, Dor pélvica, Ulceração vulvar
Afeções congénitas, familiares e genéticas	Raros	Aplasia, Malformações gastrointestinais, Ictiose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, Fadiga, Astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), Calafrios, Dor*, Mal-estar*
	Pouco frequentes	Deterioração da saúde física geral*, Edema da face*, Reação no local da injeção*, Alterações nas mucosas*, Dor no peito, Alterações na marcha, Sensação de frio, Extravasamento*, Complicações relacionadas com catéter*, Sensação de sede*, Desconforto no peito, Sensação de alterações na temperatura corporal*, Dor no local da injeção*
	Raros	Morte (incluindo súbita), Falência multiorgânica, Hemorragia no local da injeção*, Hérnia (incluindo no hiato)*, Cicatrização deficiente*, Inflamação, Flebite no local da injeção*, Sensibilidade, Úlcera, Irritabilidade, Dor no peito não cardíaca, dor no local do catéter, Sensação de corpo estranho
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição do peso
	Pouco frequentes	Hiperbilirrubinémia*, Alteração das análises proteicas*, Aumento de peso, Alteração dos testes sanguíneos*, Aumento da proteína C reativa
	Raros	Alteração dos gases sanguíneos*, Anormalias no eletrocardiograma (incluindo prolongamento QT)*, Razão Internacional Normalizada (INR) anormal*, Diminuição do pH gástrico, Aumento da agregação plaquetária, Aumento da troponina I, Identificação e serologia viral*, Alteração da análise à urina*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Queda, Contusão
	Raros	Reação à transfusão, Calafrios*, Fraturas*, Lesões na face, Lesões nas articulações*, Queimaduras, Laceração, Dor relacionada com o procedimento, Lesões por radiações*
Procedimentos cirúrgicos e médicos	Raros	Ativação dos macrófagos

NE = Não especificadas

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Reações adversas pós-comercialização independentemente da indicação.

Linfoma de Células do Manto (LCM)

O perfil de segurança de bortezomib em 240 doentes com LCM tratados com bortezomib a 1,3 mg/m² em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona (BzR-CAP), em comparação com 242 doentes tratados com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (R-CHOP) foi relativamente consistente ao observado em doentes com mieloma múltiplo, em que as principais diferenças estão descritas abaixo. As reações adversas adicionais identificadas com a utilização da terapêutica de associação (BzR-CAP) foram a infeção hepatite B (<1%) e

isquemia do miocárdio (1,3%). As incidências semelhantes desses eventos em ambos os braços de tratamento, indicou que estas reações adversas medicamentosas não são atribuíveis a bortezomib isoladamente. As diferenças notáveis na população de doentes com LCM, em comparação com os doentes nos estudos de mieloma múltiplo foram uma incidência $\geq 5\%$ de reações adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatia sensorial periférica, hipertensão, febre, pneumonia, estomatite e alterações no cabelo.

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

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos e agrupadas por frequência. As frequências estão 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 ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. O Quadro 8 foi desenvolvido utilizando a versão 16 da base de dados MedDRA. Foram também incluídas as reações adversas pós-comercialização não observadas em ensaios clínicos.

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

Classes de sistemas de órgãos	Incidência	Reações adversas
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 inferior/superior*, Infecção fúngica*, Herpes Simplex*
	Pouco frequentes	Hepatite B, Infecção*, Broncopneumonia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Pouco frequentes	Pancitopenia*
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade*
	Pouco frequentes	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Hipocaliemia*, Valores anormais de glicemia*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retenção de fluidos
	Pouco frequentes	Síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações e distúrbios do sono*
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial periférica, Disestesia*, Neuralgia*
	Frequentes	Neuropatia*, Neuropatia motora*, Perda de consciência (incluindo síncope), Encefalopatia*, Neuropatia sensoriomotora periférica, Tonturas*, Disgeusia*, Neuropatia autonómica
	Pouco frequentes	Desequilíbrio do sistema nervoso autónomo
Afeções oculares	Frequentes	Visão anormal*

Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Disacusia (incluindo zumbidos)*
	Pouco frequentes	Vertigens*, Insuficiência auditiva (até à e incluindo surdez)
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação cardíaca (incluindo auricular), Arritmia*, Insuficiência cardíaca (incluindo ventrículo direito e esquerdo)*, Isquémia do miocárdio, Disfunção ventricular*
	Pouco frequentes	Doença cardiovascular (incluindo choque cardiogénico)
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão*, Hipotensão*, Hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia*, Tosse*, Soluços
	Pouco frequentes	Síndrome de desconforto respiratório agudo, Embolia pulmonar, Pneumonia, Hipertensão pulmonar, Edema pulmonar (incluindo agudo)
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Sintomas associados a náuseas e vômitos, Diarreia*, Estomatite*, Obstipação
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal (incluindo da mucosa)*, Distensão abdominal, Dispepsia, Dor orofaríngea*, Gastrite*, Ulceração oral*, Desconforto abdominal, Disfagia, Inflamação gastrointestinal*, Dor abdominal (incluindo dor gastrointestinal e esplénica)*, Afeções orais*
	Pouco frequentes	Colite (incluindo <i>clostridium difficile</i>)*
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatotoxicidade (incluindo afeções hepáticas)
	Pouco frequentes	Falência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Alterações no cabelo*
	Frequentes	Prurido*, Dermatite*, Erupção cutânea*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares*, Dor musculoesquelética*, Dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Infeção do trato urinário*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia*, Fadiga, Astenia
	Frequentes	Edema (incluindo periférico), Calafrios, Reação no local da injeção*, Mal-estar*
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Hiperbilirrubinémia*, Alteração das análises proteicas*, Aumento de peso, Diminuição do peso

* Agrupamento de mais de um termo preferido MedDRA.

Descrição de 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 do vírus herpes zoster entre os doentes do grupo de tratamento Bz+M+P foi de 17% nos doentes que não foram expostos a profilaxia antiviral e de 3% nos doentes expostos a profilaxia antiviral.

Linfoma de células do manto

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

Reativação e infeção pelo vírus da hepatite B (VHB)

Linfoma de células do manto

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

Neuropatia periférica em regimes de associação

Mieloma Múltiplo

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

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

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

VDDx=vincristina, doxorubicina, dexametasona; BzDx=Bortezomib, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona; BzTDx=Bortezomib, talidomida, dexametasona; NP=neuropatia periférica

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

Linfoma de Células do Manto

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

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

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

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

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

Doentes idosos com LCM

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

Existem diferenças notórias no perfil de segurança de bortezomib, como agente único, administrado subcutaneamente versus intravenosamente.

No estudo de fase III, os doentes que receberam bortezomib subcutâneamente em comparação com a administração intravenosa tinham uma incidência global 13% menor de reações adversas emergentes

do tratamento, que eram de grau 3 ou superior na toxicidade, e uma incidência 5% menor para a descontinuação de bortezomib. A incidência global de diarreia, dor gastrointestinal e abdominal, astenia, infecções do trato respiratório superior e neuropatias periféricas era 12%-15% menor no grupo subcutâneo do que no grupo intravenoso. Adicionalmente, a incidência de neuropatias periféricas de grau 3 ou superior foi 10% menor, e a taxa de descontinuação devido a neuropatias periféricas foi 8% menor para o grupo subcutâneo, em comparação com o grupo intravenoso.

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

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

Retratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XG01.

Mecanismo de ação

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

O bortezomib é altamente seletivo para o proteosoma. Em concentrações de 10 µM, o bortezomib não inibe nenhuma grande variedade de recetores e proteases selecionadas e é 1.500 vezes mais seletivo para o proteosoma do que para a enzima preferida seguinte. As cinéticas da inibição do proteosoma foram avaliadas *in vitro*, e o bortezomib mostrou dissociar-se do proteosoma com um tempo de semivida de 20 minutos, demonstrando que a inibição do proteosoma pelo bortezomib é reversível.

A inibição do proteosoma mediada pelo bortezomib afeta as células malignas de múltiplas formas, incluindo, mas não limitada a alteração das proteínas reguladoras, as quais controlam a progressão do ciclo celular e ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB). A inibição do proteosoma resulta na paragem do ciclo celular e apoptose. O NF-kB é um fator de transcrição cuja ativação é necessária para muitos aspetos da carcinogénese, incluindo o crescimento e sobrevivência celular, a angiogénese, as interações célula-célula, e metastização. No mieloma, o bortezomib afeta a capacidade das células do mieloma para interagirem com o microambiente da medula óssea.

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

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

Eficácia clínica em mieloma múltiplo não previamente tratado

Um estudo clínico prospetivo de Fase III, internacional, aberto e aleatorizado (1:1) (MMY-3002 VISTA), de 682 doentes foi conduzido para determinar se bortezomib (1,3 mg/m², administrado por injeção intravenosa) em associação com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultou na melhoria do tempo até à progressão (TTP) quando comparado com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em doentes sem tratamento prévio para o mieloma múltiplo. O tratamento foi administrado para um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi precocemente descontinuado por progressão da doença ou por toxicidade inaceitável. Neste estudo, a idade mediana dos doentes foi de 71 anos, 50 % eram homens, 88% eram caucasianos e a mediana da pontuação do índice de Karnofsky foi 80. Os doentes apresentaram mieloma IgG/IgA/cadeias leves em 63%/25%/8% dos casos, uma mediana de hemoglobina de 105 g/l, uma mediana de contagem de plaquetas de 221,5 x 10⁹/l. Uma proporção similar de doentes apresentou uma depuração da creatinina ≤30 ml/min (3% em cada braço).

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

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

Resultado (<i>endpoint</i>) de eficácia	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Tempo até à progressão – Acontecimentos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana^a (95% IC)	20,7 me (17,6, 24,7)	15,0 me (14,1, 17,9)

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

^a Estimativa Kaplan-Meier.

^b A estimativa do risco relativo é baseada num modelo de risco proporcional de Cox ajustado para fatores de estratificação: β₂-microglobulina, albumina e região. O risco relativo inferior a 1 é indicativo de uma vantagem para o VMP.

^c Valor p nominal baseado no teste log-rank estratificado ajustado para os fatores de estratificação: β₂-microglobulina, albumina e região.

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

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

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

^g Todos os doentes aleatorizados com doença secretora.

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

me: meses

IC = Intervalo de Confiança

Doentes elegíveis para transplante de células estaminais

Foram realizados dois ensaios de Fase III aleatorizados, abertos e multicêntricos (IFM-2005-01, MMY-3010) para demonstrar a segurança e eficácia de bortezomib em associação dupla e tripla com

outros agentes quimioterapêuticos, como terapêutica de indução previamente ao transplante de células estaminais em doentes com mieloma múltiplo não tratados previamente.

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

Foram realizados transplantes de células estaminais autólogas em 198 (82%) doentes e 208 (87%) doentes nos grupos de VDDx e BzDx respetivamente; a maioria dos doentes foi submetida a um único procedimento de transplante. As características demográficas e da doença na avaliação basal foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A mediana da idade dos doentes incluídos neste estudo foi de 57 anos, em que 55% era do sexo masculino e 48% dos doentes apresentaram citogenética de alto risco. A mediana da duração do tratamento foi de 13 semanas no grupo de VDDx e 11 semanas no grupo de BzDx. A mediana do número de ciclos recebidos por ambos os grupos foi de 4 ciclos.

O objetivo primário de eficácia consistiu na taxa de resposta pós-indução (RC+ qRC). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na RC+qRC, a favor do grupo de bortezomib em associação com dexametasona. Os objetivos secundários de eficácia incluíram as taxas de resposta pós-transplante (RC+qRC, RC+qRC+VGPR+PR), Sobrevivência Livre de Progressão e Sobrevivência Global. Os principais resultados de eficácia são apresentados no Quadro 12.

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

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

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; qRC=resposta quase completa; ITT=Intenção de tratar; TR=Taxa de resposta; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, dexametasona; VDDx=vincristina, doxorrubicina, dexametasona; MBRP=muito boa resposta parcial; RP=resposta parcial; OR=*odds ratio* (taxa de probabilidade)

* Objetivo (endpoint) primário

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

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

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

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

Foi recebido um único transplante de células estaminais autólogas por 105 (81%) doentes e 78 (61%) doentes nos grupos de BzTDx e TDx, respetivamente. As características demográficas e da doença na avaliação basal foram similares entre os grupos de tratamento. Os doentes nos grupos de BzTDx e TDx apresentaram respetivamente uma mediana de idade de 57 *versus* 56 anos, 99% *versus* 98% doentes eram caucasianos, e 58% *versus* 54% eram do sexo masculino. No grupo de BzTDx 12% dos doentes foram citogeneticamente classificados como de alto risco *versus* 16% dos doentes no grupo de TDx. A mediana da duração do tratamento foi de 24,0 semanas e a mediana do número de ciclos de tratamento recebidos foi de 6,0, e foi consistente entre os grupos de tratamento.

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

Quadro 13: Resultados de eficácia do estudo MMY-3010

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

CI=intervalo de confiança; RC=resposta completa; qRC=resposta quase completa; ITT=Intenção de tratar; TR=Taxa de resposta; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona; RP=resposta parcial; OR=*odds ratio* (taxa de probabilidade)

* Objetivo (endpoint) primário

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

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

Eficácia clínica em mieloma múltiplo em recaída ou refratário

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

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

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

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

resposta de 32% (10/32) e doentes que receberam mais do que sete regimes terapêuticos prévios tiveram uma taxa de resposta de 31% (21/67).

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

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

^a População de Intenção de Tratar (ITT)

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

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

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

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

NA= não aplicável, NE = não estimado

TTP = Tempo até à progressão

IC = Intervalo de Confiança

Bz = bortezomib; Dex = Dexametasona

RC = Resposta Completa; qRC = Resposta quase completa

RP = Resposta Parcial; RM = Resposta mínima

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

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

Um estudo de não-inferioridade de fase III, aberto, aleatorizado comparou a eficácia e segurança da administração subcutânea de bortezomib versus a administração intravenosa. Este estudo incluiu 222 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratários, aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 1,3 mg/m² de bortezomib por administração subcutânea ou intravenosa, durante 8 ciclos. Após 4 ciclos, os doentes que não obtiveram uma resposta ótima (menor que a Resposta Completa [RC]) com bortezomib em monoterapia foram autorizados a receber 20 mg de dexametasona, diariamente no

dia e após a administração de bortezomib. Os doentes com grau inicial ≥ 2 de neuropatia periférica ou contagem de plaquetas $< 50,000/\mu\text{l}$ foram excluídos. Um total de 218 doentes foram avaliados para resposta.

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

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

	bortezomib Administração intravenosa	bortezomib Administração subcutânea
Resposta das populações avaliáveis	n=73	n=145
Taxa de resposta em 4 ciclos n (%)		
Taxa de Resposta Global (RC+RP)	31 (42)	61 (42)
Valor p ^a	0,00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)
RP n (%)	25 (34)	52 (36)
qRC n (%)	4 (5)	9 (6)
Taxa de resposta em 8 ciclos n (%)		
Taxa de Resposta Global (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
Valor p ^a	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n (%)	29 (40)	61 (42)
qRC n (%)	7 (10)	14 (10)
População de intenção de tratar^b		
Tempo até à progressão, meses		
(95% IC)	9.4 (7,6, 10,6)	10.4 (8,5, 11,7)
Risco Relativo (95% IC) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
Valor p ^d	0,38657	
Sobrevivência livre de progressão, meses		
(95% IC)	8,0 (6,7, 9,8)	10,2 (8,1, 10,8)
Risco Relativo (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
Valor p (d)	0,295	
1 ano de sobrevida global (%)^e		
(95% IC)	76,7 (64,1, 85,4)	72,6 (63,1, 80,0)

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

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

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

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

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

Tratamento de combinação de bortezomib com doxorrubicina lipossômica peguilada (estudo 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 doxorrubicina lipossômica

peguilada, versus bortezomib em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos uma terapêutica prévia e, que não progrediram enquanto recebiam terapêutica baseada em antraciclinas. O objetivo primário de eficácia foi o TTP, enquanto os objetivos secundários de eficácia foram sobrevivência global (SG) e taxa de resposta global (RC + RP), utilizando os critérios definidos pelo *European Bone Marrow Transplant (EBMT) Group*.

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

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

Tratamento de combinação de bortezomib com dexametasona

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

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

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

A informação disponível sobre o retratamento do mieloma múltiplo em recaída com bortezomib é limitada. O estudo de fase II MMY-2036 (RETRIEVE), com braço de tratamento único, aberto, foi conduzido para determinar a eficácia e segurança do retratamento com bortezomib. Cento e trinta doentes (≥ 18 anos de idade) com mieloma múltiplo que tiveram pelo menos uma resposta parcial a um regime prévio contendo bortezomib foram retratados após progressão. Pelo menos 6 meses após a terapêutica prévia, bortezomib foi iniciado com base na última dose tolerada de 1,3 mg/m² (n=93) ou $\leq 1,0$ mg/m² (n=37) e administrado nos dias 1, 4, 8 e 11, cada 3 semanas, durante o máximo de 8 ciclos, quer como agente único ou em associação com dexametasona, em conformidade com os cuidados de saúde de referência.

A dexametasona foi administrada em associação com bortezomib em 83 doentes no Ciclo 1, e um adicional de 11 doentes receberam dexametasona no decurso dos ciclos de retratamento com bortezomib.

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

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

O estudo LYM-3002 foi um estudo de fase III, aleatorizado, aberto, que comparou a eficácia e a segurança de bortezomib em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona (BzR-CAP; n = 243) a rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP; n = 244) em doentes adultos com LCM não tratados previamente (estadio II, III ou IV). Os doentes no

grupo de tratamento BzR-CAP receberam bortezomib (1,3 mg/m²; nos dias 1, 4, 8, 11, período de descanso nos dias 12-21), 375 mg/m² de rituximab IV no dia 1; 750 mg/m² de ciclofosfamida IV no dia 1; 50 mg/m² de doxorubicina IV no dia 1; prednisona 100 mg/m² por via oral do dia 1 ao dia 5 do ciclo de tratamento de bortezomib de 21 dias. Para os doentes com uma primeira resposta documentada no ciclo 6, foram administrados dois ciclos de tratamento adicionais.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão, baseada na avaliação do Comitê de Revisão Independente (CRI). Os objetivos secundários incluíram, tempo até progressão (TTP), o tempo até ao próximo tratamento anti-lymfo (TNT), duração do intervalo livre de tratamento (ILT), taxa de resposta global (TRG) e taxa de resposta completa (RC/RCu), sobrevivência global (SG) e duração da resposta.

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

Quadro 16: Resultados de eficácia do estudo LYM-3002

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

a Avaliação com base no Comitê de Revisão Independente (CRI) (somente dados radiológicos)

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

c Com base nas estimativas de limite Kaplan-Meier.

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

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

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

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

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

CR=Resposta completa; CRu=Resposta completa não confirmada; PR=Resposta Parcial; IC=Intervalo de confiança, HR=Hazard ratio; OR=Odds Ratio; ITT=Intenção de tratar

A mediana da SLP por avaliação do investigador foi de 30,7 meses no grupo de BzR-CAP e 16,1 meses no grupo de R-CHOP (Hazard ratio [HR] = 0,51; p < 0,001). Observou-se um benefício

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

Doentes com Amiloidose de cadeias leves (AL) tratada anteriormente

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão 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).

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intravenosa em bólus de uma dose de 1,0 mg/m² e de 1,3 mg/m² a 11 doentes com mieloma múltiplo e com valores de depuração da creatinina superiores a 50 ml/min, a média das concentrações plasmáticas máximas da primeira dose de bortezomib foi de 57 e 112 ng/ml, respetivamente. Em doses subsequentes, a média das concentrações plasmáticas máximas observadas foi de 67 a 106 ng/ml para a dose de 1,0 mg/m² e 89 a 120 ng/ml, para a dose de 1,3 mg/m².

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

Distribuição

A média do volume de distribuição (V_d) de bortezomib variou de 1659 l a 3294 l após administração intravenosa de uma dose única ou repetida de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² em doentes com mieloma múltiplo. Isto sugere que o bortezomib se distribui mais nos tecidos periféricos. Num intervalo de concentração de bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, a ligação proteica média *in vitro* foi de 82,9% no plasma humano. A fração de bortezomib ligado às proteínas plasmáticas não foi dependente da concentração.

Biotransformação

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

Eliminação

A média da semivida de eliminação (t_{1/2}) de bortezomib após doses múltiplas variou de 40-193 horas. Bortezomib é eliminado mais rapidamente após a primeira dose comparativamente a doses subsequentes. A média de depurações corporais totais foi de 102 e 112 l/h após a primeira dose para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente e variam de 15 a 32 l/h e 18 a 32 l/h após doses subsequentes para doses de 1,0 mg/m² e 1,3 mg/m², respetivamente.

Populações especiais

Compromisso hepático

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

Quando comparados aos doentes com função hepática normal, o compromisso hepático ligeiro não alterou a AUC relativa à dose normalizada de bortezomib. No entanto, em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, os valores médios de AUC da dose normalizada aumentaram aproximadamente 60%. Em doentes com compromisso hepático moderado ou grave é recomendada uma dose inicial mais baixa, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2, Quadro 6).

Compromisso renal

O estudo farmacocinético foi conduzido em doentes com vários graus de compromisso renal, que foram classificados de acordo com os respetivos valores de depuração da creatinina (ClCr), nos

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

Idade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Estudos de toxicidade de desenvolvimento no rato e coelho mostraram letalidade embrionária e fetal em doses tóxicas maternas, mas nenhuma toxicidade direta embrionária e fetal foi demonstrada em doses inferiores às doses tóxicas maternas. Não foram realizados estudos de fertilidade, mas a avaliação dos tecidos reprodutivos foi realizada nos estudos de toxicidade geral. No estudo de 6 meses no rato, foram observados efeitos degenerativos nos testículos e nos ovários. É, por isso, provável que o bortezomib possa ter efeito potencial na fertilidade quer no sexo masculino, quer no sexo feminino. Não foram realizados estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal.

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

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

Estudos farmacológicos de segurança cardiovascular em macacos e cães demonstraram que doses intravenosas correspondendo a, aproximadamente, o dobro ou triplo da dose clínica recomendada em mg/m² estão associadas a aumento da frequência cardíaca, diminuição da contractilidade, hipotensão e morte. Nos cães a diminuição da contractilidade cardíaca e hipotensão responderam a uma intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou vasopressores. Nos estudos em cães, foi ainda observado um aumento ligeiro do intervalo QT corrigido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável
3 anos

Bortezomib Accord 3.5 mg pó para solução injetável
3 anos

Após reconstituição

Administração por via intravenosa

Foi demonstrada estabilidade química e física da solução reconstituída a uma concentração de 1 mg/ml durante 3 dias entre 20°C-25°C, conservada no frasco para injetáveis de origem e/ou seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Administração por via subcutânea

Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização da solução reconstituída de 2,5 mg/ml durante 8 horas entre 20°C-25°C, conservada no frasco para injetáveis de origem e/ou seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

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

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro de tipo 1, de 6 ml, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com uma tampa azul contendo 1 mg de bortezomib.

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Frasco para injetáveis de vidro de tipo 1, de 10 ml, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com uma tampa vermelha contendo 3,5 mg de bortezomib.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis para administração única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

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

A **técnica assética** deve ser estritamente observada durante o manuseamento de Bortezomib Accord, dado que não contém nenhum conservante.

Verificaram-se casos fatais resultantes da administração intratecal inadvertida de bortezomib. Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável é indicado apenas para via intravenosa, enquanto que Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável é indicado para via intravenosa ou via subcutânea. Bortezomib Accord não deve ser administrado por via intratecal.

Instruções para a reconstituição

Bortezomib Accord deve ser reconstituído por um profissional de saúde.

Administração Intravenosa

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de 6 ml de Bortezomib Accord deve ser cuidadosamente reconstituído com 1 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remoção da tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de bortezomib. A solução reconstituída é transparente e incolor, com um pH final de 4 a 7.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração previamente à administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução reconstituída deve ser rejeitada.

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de Bortezomib Accord deve ser cuidadosamente reconstituído com 3,5 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remoção da tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 1 mg de bortezomib. A solução reconstituída é transparente e incolor, com um pH final de 4 a 7.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração previamente à administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução reconstituída deve ser rejeitada.

Administração Subcutânea

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de Bortezomib Accord deve ser cuidadosamente reconstituído com 1,4 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetável, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remoção da tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 2,5 mg de bortezomib. A solução reconstituída é transparente e incolor, com um pH final de 4 a 7. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração previamente à administração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução reconstituída deve ser rejeitada.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/15/1019/002
EU/1/15/1019/001

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

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2015
Data da última renovação: 04 Maio 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Polónia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável
bortezomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução contém 2,5 mg de bortezomib (como um éster borônico de manitol).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 x 1 frasco para injetáveis de 1 ml
4 x 1 frasco para injetáveis de 1,4 ml
1 x 1 frasco para injetáveis de 1 ml
4 x 1 frasco para injetáveis de 1,4 ml

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea: não é necessária diluição.
Via intravenosa apenas após diluição.
Pode ser fatal se administrado por outras vias.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Espanha

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

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bortezomib Accord 2,5 mg injetável **bortezomib**
SC (sem diluição) ou IV (após diluição)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM, 1 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável
bortezomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de bortezomib (como um éster borónico de manitol).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

1 mg/frasco para injetáveis

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Apenas para utilização única.

Pode ser fatal se administrado por outras vias.

Via intravenosa: Adicione 1 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 1 mg/ml.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/15/1019/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS, 1 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável
Bortezomib
Apenas IV.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg/frasco para injetáveis

6. OUTROS

Apenas para utilização única.
Pode ser fatal se administrado por outras vias.

Via intravenosa: Adicione 1 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 1 mg/ml.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM, 3,5 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável
bortezomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

3,5 mg/frasco para injetáveis

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração subcutânea ou intravenosa.

Para administração única.

Pode ser fatal se administrado por outras vias.

Via subcutânea: Adicione 1,4 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 2,5 mg/ml.

Via intravenosa: Adicione 3,5 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 1 mg/ml.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Espanha

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

EU/1/15/1019/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS, 3,5 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável
Bortezomib
SC ou IV.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3,5 mg/frasco para injetáveis

6. OUTRAS

Apenas para administração única.
Pode ser fatal se administrado por outras vias.

Via subcutânea: Adicione 1,4 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 2,5 mg/ml.

Via intravenosa: Adicione 3,5 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para obter uma concentração da solução final de 1 mg/ml.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml solução injetável bortezomib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Bortezomib Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bortezomib Accord
3. Como utilizar Bortezomib Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bortezomib Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Bortezomib Accord e para que é utilizado

Bortezomib Accord contém a substância ativa bortezomib, denominado “inibidor do proteosoma”. Os proteosomas têm um papel importante no controlo da função e do crescimento celular. O bortezomib pode matar as células cancerígenas, interferindo com as funções do proteosoma.

Bortezomib Accord é utilizado no tratamento do mieloma múltiplo (um cancro da medula óssea) em doentes com idade superior a 18 anos:

- isoladamente ou em associação com os medicamentos doxorrubicina lipossómica peguilada ou dexametasona, em doentes cuja doença piorou (progreuiu) após terem recebido pelo menos um tratamento e em doentes que já tenham sido sujeitos ou não possam recorrer ao transplante de células estaminais sanguíneas.
- em associação com os medicamentos melfalano e prednisona, para doentes que não tenham sido sujeitos a tratamento prévio e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais sanguíneas.
- em associação com os medicamentos dexametasona ou dexametasona e talidomida, em doentes cuja doença não tenha sido previamente tratada e antes de receber quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais sanguíneas (tratamento de indução).

Bortezomib Accord é utilizado no tratamento do linfoma de células do manto (um tipo de cancro que afeta os nódulos linfáticos) em doentes com 18 anos ou idade superior, em combinação com os medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, para doentes que não tenham recebido tratamento prévio e que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais sanguíneas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bortezomib Accord

Não utilize Bortezomid Accord

- se tem alergia ao bortezomib, ao boro ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver alguns problemas nos pulmões ou de coração considerados graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se tiver alguma das seguintes situações:

- níveis baixos de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos

- problemas de hemorragia e/ou níveis baixos de plaquetas no sangue
- diarreia, prisão de ventre, náusea (enjoo) ou vômitos
- se desmaiou, teve tonturas ou se sentiu a cabeça leve
- problemas nos rins
- problemas no fígado moderados a graves
- se tiver tido alguns problemas no passado de dormência, zumbidos, ou dores nas mãos ou pés (neuropatia)
- problemas com o seu coração ou a sua pressão arterial
- dificuldade em respirar ou tosse
- convulsões
- zona (localizada, incluindo em torno dos olhos ou disseminada por todo o corpo)
- sintomas de síndrome de lise tumoral como dores musculares, fraqueza muscular, confusão, perda visual ou distúrbios e falta de ar.
- perda de memória, problemas em pensar, dificuldade em andar e perda de visão. Estes podem ser sinais de infecção grave no cérebro e o seu médico poderá sugerir exames e seguimento adicionais.

Irá ter que fazer análises regulares ao sangue antes e durante o seu tratamento com Bortezomib Accord, de modo a verificar regularmente os números das células sanguíneas.

Se tem linfoma de células do manto e lhe é administrado o medicamento rituximab com Bortezomib Accord deve informar o seu médico:

- se acha que tem infecção por hepatite agora ou já teve no passado. Em alguns casos, os doentes que tiveram hepatite B podem ter uma infecção por hepatite repetida, que pode ser fatal. Se tem um histórico de infecção por hepatite B, o seu médico vai verificar cuidadosamente se há sinais de hepatite B ativa.

Antes de iniciar o tratamento com Bortezomib Accord deve ler os folhetos informativos de todos os medicamentos a tomar em associação com Bortezomib Accord, de modo a obter informação sobre esses medicamentos. Quando a talidomida é utilizada, é necessária especial atenção ao teste de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver Gravidez e amamentação nesta secção).

Crianças e adolescentes

Bortezomib Accord não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, porque se desconhece como este medicamento os afetará.

Outros medicamentos e Bortezomib Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar medicamentos contendo algumas das seguintes substâncias ativas:

- cetoconazol, utilizada no tratamento de infeções fúngicas
- ritonavir, utilizado no tratamento da infeção pelo VIH
- rifampicina, um antibiótico utilizado no tratamento de infeções bacterianas
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados no tratamento da epilepsia
- hipericão (*Hypericum perforatum*), usado para a depressão e outras condições
- antidiabéticos orais

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Bortezomib Accord se estiver grávida, a não ser que seja claramente necessário.

Tanto homens como mulheres têm de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e nos 3 meses após o tratamento com Bortezomib Accord. Se, apesar destas medidas engravidar, informe imediatamente o seu médico.

Não deve amamentar durante o tratamento com Bortezomib Accord. Fale com o seu médico a partir de quando é seguro amamentar após terminar o seu tratamento.

A Talidomida causa defeitos à nascença e morte do feto. Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com talidomida deverá seguir o programa de prevenção da gravidez da talidomida (ver folheto informativo da talidomida).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Bortezomib Accord pode causar cansaço, tonturas, desmaios ou visão enevoada. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis; mesmo que não os sinta, deve ter cuidado.

3. Como utilizar Bortezomib Accord

O seu médico irá calcular a sua dose de Bortezomib Accord de acordo com a sua altura e o seu peso (área de superfície corporal). A dose inicial habitual de Bortezomib Accord é de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana.

O seu médico poderá alterar a sua dose e número total de ciclos de tratamento, dependendo da sua resposta ao tratamento, da ocorrência de certos efeitos indesejáveis e das suas condições subjacentes (p.e. problemas no fígado).

Mieloma múltiplo em progressão

Quando Bortezomib Accord é administrado isoladamente, irá receber 4 doses de Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente nos dias 1, 4, 8 e 11, seguidas de um período de descanso de 10 dias, sem receber tratamento. Este período de 21 dias (3 semanas) corresponde a um ciclo de tratamento. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Também poderá receber Bortezomib Accord em associação com os medicamentos doxorrubicina lipossómica peguilada ou dexametasona.

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com a doxorrubicina lipossómica peguilada, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a doxorrubicina lipossómica peguilada 30 mg/m² ser-lhe-á administrada ao dia 4 do ciclo de tratamento de 21 dias, por perfusão intravenosa, após a injeção de Bortezomib Accord. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com dexametasona, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a dexametasona 20 mg ser-lhe-á administrada oralmente nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, do ciclo de tratamento de 21 dias. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Mieloma múltiplo não previamente tratado

Se não tiver recebido tratamentos anteriores para o mieloma múltiplo, e **não** for elegível para receber um transplante de células estaminais sanguíneas, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado em associação com outros dois medicamentos, melfalano e prednisona.

Neste caso, a duração de um ciclo de tratamento é de 42 dias (6 semanas). Irá receber 9 ciclos (54 semanas).

- Nos ciclos 1 a 4, Bortezomib Accord é administrado duas vezes por semana nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32.
- Nos ciclos 5 a 9, Bortezomib Accord é administrado uma vez por semana nos dias 1, 8, 22 e 29. O melfalano (9 mg/m²) e a prednisona (60 mg/m²) são ambos administrados oralmente nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo.

Se não tiver recebido tratamentos anteriores para o mieloma múltiplo, e **for** elegível para receber um transplante de células estaminais sanguíneas, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado intravenosamente ou subcutaneamente em associação com os medicamentos dexametasona, ou dexametasona e talidomida, como tratamento de indução.

Quando Bortezomib Accord é administrado juntamente com dexametasona, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a dexametasona 40 mg é administrada oralmente nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento de 21 dias de Bortezomib Accord. Poderá receber até 4 ciclos (12 semanas).

Quando Bortezomib Accord é administrado juntamente com talidomida e dexametasona, a duração do ciclo de tratamento é de 28 dias (4 semanas).

A dexametasona 40 mg é administrada oralmente nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento de 28 dias com Bortezomib Accord, e a talidomida é administrada oralmente, diariamente, numa dose de 50 mg até ao dia 14 do primeiro ciclo. Se tolerado, a dose de talidomida poderá ser aumentada para 100 mg nos dias 15-28 e, posteriormente, poderá ainda ser aumentada para 200 mg, diariamente, a partir do segundo ciclo. Poderá receber até 6 ciclos (24 semanas).

Linfoma de células do manto não tratado previamente

Se não tiver sido tratado anteriormente para o linfoma de células do manto, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado por via intravenosa ou por via subcutânea em conjunto com os medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona.

Bortezomib Accord é administrado intravenosamente ou subcutaneamente, nos dias 1, 4, 8 e 11, seguido por um "período de descanso" sem tratamento. A duração de um ciclo de tratamento é de 21 dias (3 semanas). Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Os seguintes medicamentos ser-lhe-ão administrados como perfusões intravenosas, no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 21 dias de Bortezomib Accord: 375 mg/m² de rituximab, 750 mg/m² de ciclofosfamida e 50 mg/m² de doxorrubicina.

A prednisona ser-lhe-á administrada por via oral, numa dose de 100 mg/m² nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 do ciclo de tratamento de Bortezomib Accord.

Como é que Bortezomib Accord é administrado

Bortezomib Accord será administrado por um profissional de saúde com experiência na utilização de medicamentos citotóxicos.

Este medicamento para administrado por via subcutânea (injetado sob a pele) e, após diluição também por via intravenosa (injetado numa veia). A injeção na veia é injetada rapidamente, durante 3 a 5 segundos. A injeção sob a pele deve ser administrada nas coxas ou no abdómen.

Se lhe for administrado mais Bortezomib Accord do que deveria

Como este medicamento é administrado pelo seu médico ou enfermeiro, é improvável que lhe seja administrado mais do que deveria. No caso improvável de sobredosagem, o seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis podem ser graves.

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord para o mieloma múltiplo ou linfoma de células do manto, fale imediatamente com o seu médico se apresentar alguns dos seguintes sintomas:

- câibras musculares, fraqueza muscular
- confusão, perda visual ou perturbações, cegueira, convulsões, dores de cabeça
- falta de ar, inchaço dos pés ou alterações no seu batimento cardíaco, tensão arterial alta, cansaço, desmaios
- tosse e dificuldades respiratórias ou sensação de aperto no peito.

O tratamento com Bortezomib Accord pode muito frequentemente causar uma diminuição no número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas no sangue. Como tal, irá ter que fazer análises

regulares ao sangue antes e durante o seu tratamento com Bortezomib Accord, de modo a verificar regularmente os números das células sanguíneas. Poderá verificar uma redução no número de:

- plaquetas, que poderá predispor-lo mais a ter nódos negros ou ter hemorragias sem lesão óbvia (por exemplo, hemorragia dos intestinos, estômago, boca e gengivas, hemorragia cerebral ou hemorragia hepática)
- glóbulos vermelhos, que pode provocar anemia com sintomas, tais como, cansaço e palidez
- glóbulos brancos, que pode predispor-lo mais a infeções ou sintomas gripais.

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord para o tratamento do mieloma múltiplo os efeitos indesejáveis que pode apresentar estão listados abaixo:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderá afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensibilidade, dormência, formiguelo na pele ou dor nas mãos ou pés, devido a danos nos nervos
- Redução no número de glóbulos vermelhos ou brancos (ver acima)
- Febre
- Enjoo (náuseas) ou vômitos, perda de apetite
- Prisão de ventre, com ou sem gases (pode ser grave)
- Diarreia: se tal acontecer, é importante que beba mais água do que o habitual. O seu médico pode-lhe dar outro medicamento para controlar a diarreia
- Cansaço (fadiga), sensação de fraqueza
- Dor muscular, dor óssea

Efeitos indesejáveis frequentes (poderá afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Tensão arterial baixa, diminuição súbita da pressão arterial em pé, que pode levar a desmaio
- Tensão arterial alta
- Função renal diminuída
- Dor de cabeça
- Sensação de mal estar geral, dor, vertigens, sensação de cabeça leve, sensação de fraqueza ou perda de consciência
- Tremores
- Infeções, incluindo pneumonia, infeções respiratórias, bronquite, infeções fúngicas, tosse com expectoração, estado gripal
- Zona (localizada à volta dos olhos ou espalhada por todo o corpo)
- Dores no peito, dificuldade em respirar a fazer exercício
- Diferentes tipos de erupções na pele
- Comichão na pele, altos na pele ou pele seca
- Rubor facial e rutura de pequenos capilares
- Vermelhidão na pele
- Desidratação
- Azia, flatulência, arrotar, gases, dor de estômago, hemorragias do intestino ou estômago
- Alteração no funcionamento do fígado
- Ferida oral ou labial, boca seca, boca com úlceras ou dor de garganta
- Perda de peso, perda de paladar
- Cãibras musculares, espasmos musculares, fraqueza muscular, dores nos membros inferiores
- Visão enevoada
- Infeção da camada externa do olho e da superfície interior das pálpebras (conjuntivite)
- Hemorragia nasal
- Dificuldade ou problemas em dormir, suores, ansiedade, variações de humor, humor depressivo, inquietação ou agitação, alterações no seu estado mental, desorientação
- Inchaço do corpo, incluindo à volta dos olhos e outras partes do corpo

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (poderá afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, dor no peito, desconforto no peito, aumento ou diminuição do batimento cardíaco
- Insuficiência renal
- Inflamação de uma veia, formação de coágulos sanguíneos nas suas veias e pulmões

- Problemas na coagulação do sangue
- Circulação insuficiente
- Inflamação do pericárdio (membrana que reveste o coração) ou presença de fluido à volta do coração
- Infecções incluindo infecções do trato urinário, gripe, infecções pelo vírus do Herpes, infecções nos ouvidos e celulite
- Fezes com sangue, hemorragia nas mucosas, por ex. boca, vagina
- Perturbações vasculares cerebrais
- Paralisia, convulsões, quedas, distúrbios nos movimentos, anormais ou alteração dos mesmos, sensibilidade reduzida (tato, audição, paladar, olfato), distúrbios de atenção, tremores, espasmos
- Artrite, incluindo inflamação das articulações dos dedos das mãos, dos dedos dos pés, e do maxilar inferior
- Distúrbios que afetam os pulmões, evitando que o seu corpo receba oxigénio suficiente. Alguns destes incluem dificuldade em respirar, falta de ar, dificuldade em respirar sem fazer exercício físico, respiração superficial, difícil ou que pára, pieira
- Soluços, alterações na fala
- Aumento ou diminuição da produção de urina (devido a uma lesão renal), dor ao urinar ou sangue/proteínas na urina, retenção de líquidos
- Alteração dos níveis de consciência, confusão, diminuição ou perda de memória
- Hipersensibilidade
- Perda de audição, surdez ou zumbido nos ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Anomalia hormonal que pode afetar a absorção do sal e água
- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Incapacidade de produzir insulina suficiente ou resistência a níveis normais de insulina
- Irritação ou inflamação ocular, humidade excessiva dos olhos, dor nos olhos, olhos secos, infecções dos olhos, nódulo na pálpebra (calázio), pálpebras vermelhas e inchadas, lacrimejo dos olhos, visão anormal, hemorragia dos olhos
- Glândulas linfáticas inchadas
- Rigidez nas articulações ou músculos, sensação de peso, dores na zona da virilha
- Perda de cabelo e cabelo com textura anormal
- Reações alérgicas
- Vermelhidão ou dor no local da injeção
- Dor na boca
- Infecções ou inflamação na boca, feridas na boca, esófago, estômago e intestinos, por vezes associadas a dor ou hemorragias, desconforto abdominal e esofágico, dificuldade em engolir, vômitos com sangue, movimentos intestinais fracos (incluindo obstipação)
- Infecções na pele
- Infecções bacterianas e virais
- Infecções dentárias
- Inflamação do pâncreas, obstrução do ducto biliar
- Dor genital, problemas em ter uma ereção
- Aumento do peso
- Sede
- Hepatite
- Perturbações no local da injeção ou relacionadas com a injeção
- Reações e perturbações na pele (que podem ser graves e potencialmente fatais), úlceras na pele
- Nódos negros, quedas e ferimentos
- Inflamação ou hemorragia dos vasos sanguíneos que pode revelar-se através do aparecimento de pequenos pontos vermelhos ou púrpura (normalmente nas pernas) ou de grandes nódos negros sob a pele ou tecidos
- Quistos benignos
- Uma condição grave e reversível no cérebro que inclui convulsões, tensão arterial elevada, dores de cabeça, cansaço, confusão, cegueira ou outros problemas visuais

Efeitos indesejáveis raros (poderá afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Problemas no coração que podem incluir ataque cardíaco, angina

- Inflamação grave do nervo, que pode causar paralisia e dificuldade em respirar (síndrome de Guillain-Barré)
- Rubor (vermelhidão)
- Descoloração das veias
- Inflamação do nervo espinal
- Problemas com o seu ouvido, hemorragia dos ouvidos
- Hipoatividade da glândula tiroideia
- Síndrome de Budd-Ciari (o bloqueio das veias hepáticas causa os sintomas clínicos)
- Função intestinal anormal ou alterada
- Sangramento no cérebro
- Coloração amarelada dos olhos e pele (icterícia)
- Sinais de reações alérgicas graves (choque anafilático) que podem incluir dificuldade em respirar, dor no peito, aperto no peito, e/ou sentir tonturas/desmaiar, comichão severa na pele ou protuberâncias na pele, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir, colapso
- Perturbações na mama
- Corrimento vaginal
- Inchaço vaginal
- Incapacidade para tolerar o consumo de álcool
- Caquexia ou perda de massa corporal
- Aumento do apetite
- Fístula
- Derrame articular
- Quistos no revestimento das articulações (quistos sinoviais)
- Fratura
- Destruição das fibras musculares que podem levar a outras complicações
- Inchaço do fígado, hemorragia no fígado
- Cancro do rim
- Psoríase como uma condição da pele
- Cancro da pele
- Palidez da pele
- Aumento das plaquetas ou células plasmáticas (um tipo de glóbulos brancos) no sangue
- Coágulo sanguíneo em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)
- Reação anormal às transfusões sanguíneas
- Perda parcial ou total da visão
- Diminuição do desejo sexual
- Babar-se
- Olhos salientes
- Sensibilidade à luz
- Respiração acelerada
- Dor retal
- Cálculos biliares
- Hérnia
- Feridas
- Unhas fracas ou quebradiças
- Depósitos anormais de proteínas nos órgãos vitais
- Coma
- Úlceras intestinais
- Falência multi-orgânica
- Morte

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord em associação com outros medicamentos para o tratamento do linfoma de células do manto os efeitos indesejáveis que pode apresentar estão listados abaixo:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderá afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Pneumonia
- Perda de apetite
- Sensibilidade, dormência, formiguelo ou sensação de ardor na pele, ou dor nas mãos ou nos pés, devido a lesões nos nervos
- Náuseas e vômitos
- Diarreia
- Úlceras na boca
- Prisão de ventre
- Dor muscular, dor óssea
- Perda de cabelo e textura do cabelo anormal
- Cansaço, sensação de fraqueza
- Febre

Efeitos indesejáveis frequentes (poderá afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Zona (localizada, incluindo em torno dos olhos ou disseminada por todo o corpo)
- Infecções pelo vírus Herpes
- Infecções bacterianas e virais
- Infecções respiratórias, bronquite, tosse com expetoração e gripe
- Infecções fúngicas
- Hipersensibilidade (reação alérgica)
- Incapacidade de produzir insulina ou resistência a níveis normais de insulina
- Retenção de líquidos
- Dificuldade ou problemas em dormir
- Perda de consciência
- Alteração dos níveis de consciência, confusão
- Sensação de tonturas
- Aumento dos batimentos cardíacos, tensão alta, sudorese
- Visão anormal, visão turva
- Insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, dor no peito, desconforto no peito, aumento ou redução da frequência cardíaca
- Tensão arterial alta ou baixa
- Queda súbita da tensão arterial ao levantar-se o que pode levar a desmaios
- Falta de ar com o exercício
- Tosse
- Soluços
- Zumbido nos ouvidos, desconforto no ouvido
- Sangramento nos intestinos ou estômago
- Azia
- Dor de estômago, inchaço
- Dificuldade em engolir
- Infecção ou inflamação do estômago e intestinos
- Dor de estômago
- Boca ou lábios doridos, dor de garganta
- Alteração da função hepática
- Comichão na pele
- Vermelhidão da pele
- Erupção cutânea
- Espasmos musculares
- Infecção do trato urinário
- Dor nos membros
- Inchaço do corpo, incluindo os olhos e de outras partes do corpo
- Tremores
- Vermelhidão e dor no local da injeção
- Sensação de mal estar geral
- Perda de peso
- Aumento de peso

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (poderá afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Hepatite
- Sinais de reação alérgica grave (reação anafilática) que podem incluir dificuldade em respirar, dor no peito ou sensação de aperto no peito, e/ou sensação de tonturas/desmaio, comichão grave na pele ou inchaços ou protuberâncias na pele, inchaço da cara, lábios, língua e/ou garganta, o que pode causar dificuldade em engolir, colapso
- Distúrbios de movimento, paralisia, espasmos
- Vertigens
- Perda auditiva, surdez
- Distúrbios que afetam os pulmões, impedindo que seu corpo receba oxigénio suficiente. Algumas delas incluem dificuldade respiratória, falta de ar, falta de ar sem exercício, respiração que se torna superficial, difícil ou pára, pieira
- Coágulos sanguíneos nos pulmões
- Descoloração amarelada dos olhos e da pele (icterícia)
- Nódulo na pálpebra (calázio), pálpebras vermelhas e inchadas

Efeitos indesejáveis raros (poderá afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Coágulo sanguíneo em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)
- Inflamação grave do nervo, que pode causar paralisia e dificuldade em respirar (síndrome de Guillain-Barré)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Bortezomib Accord

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

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

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física da solução diluída a uma concentração de 1 mg/ml durante 24 horas entre 20°C-25°C. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/ diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução diluída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bortezomib Accord

A substância ativa é bortezomib.

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml ou 1,4 ml de solução injetável que contém 2,5 mg de bortezomib (sob a forma de um éster borónico de manitol).

Os outros componentes são manitol (E421) e água para preparações injetáveis.

Via intravenosa:

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

Via subcutânea:

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

Qual o aspeto de Bortezomib Accord e conteúdo da embalagem

Bortezomib Accord pó solução injetável é uma solução límpida e incolor.

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo 1, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com cápsula de fecho cor de laranja contendo 1 ml de solução injetável.

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo 1, com rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com cápsula de fecho vermelha contendo 1,4 ml de solução injetável.

Apresentações

1 x 1 frasco para injetáveis de 1 ml

4 x 1 frascos para injetáveis de 1,4 ml

1 x 1 frasco para injetáveis de 1 ml

4 x 1 frascos para injetáveis de 1,4 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Espanha

Fabricante:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice

Polónia

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526KV, Utrecht

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Nota: Bortezomib Accord é um agente citotóxico. Portanto, recomenda-se precaução durante o manuseamento e preparação. Recomenda-se o uso de luvas e de outro material protetor, para evitar contacto com a pele. As mulheres grávidas não devem manusear este medicamento.

A TÉCNICA ASSÉTICA DEVE SER ESTRITAMENTE OBSERVADA DURANTE O MANUSEAMENTO DE BORTEZOMIB ACCORD DADO QUE NÃO CONTÉM NENHUM CONSERVANTE.

Bortezomib 2,5 mg/ml solução injetável É PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAVENOSA. Não administre por outras vias. A administração intratecal resultou em morte.

1. PREPARAÇÃO DA INJEÇÃO INTRAVENOSA

- 1.1 **Preparação do frasco para injetáveis de 2,5 mg/1 ml: adicione 1,5 ml** de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis que contém Bortezomib.
Preparação do frasco para injetáveis de 3,5 mg/1,4 ml: adicione 2,1 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis que contém Bortezomib

A concentração da solução resultante será de 1 mg/ml. A solução será límpida e incolor.

- 1.2 Antes da administração, inspecione visualmente a solução quanto à presença de partículas e descoloração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução diluída tem de ser eliminada. Certifique-se de que está a ser administrada a dose correta para a administração por via intravenosa (1 mg/ml).

A solução reconstituída não contém conservantes e deve ser utilizada imediatamente após preparação. A estabilidade química e física inerente à utilização da solução diluída foram demonstradas durante 24 horas entre 20 C-25°C. O tempo de conservação total do medicamento diluído não deve exceder 24 horas antes da administração. seja-se a solução diluída não for imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador. É necessário proteger a solução diluída da luz.

2. ADMINISTRAÇÃO POR INJEÇÃO INTRAVENOSA

- 2.1 Uma vez diluída, retire a quantidade apropriada de solução diluída de acordo com a dose calculada e com base na Área de superfície corporal do doente.

- 2.2 Confirme a dose e a concentração na seringa antes de utilizar (verifique que a seringa está marcada como administração intravenosa).

- 2.3 Injete a solução na veia em bólus intravenoso de 3-5 segundos, através de um cateter intravenoso periférico ou central.

- 2.4 Lave o cateter intravenoso ou periférico com uma solução injetável estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

3. PREPARAÇÃO PARA A INJEÇÃO SUBCUTÂNEA

- 3.1 Bortezomib solução injetável está pronta a utilizar quando administrada por via subcutânea.

A concentração da solução é de 2,5 mg/ml. A solução é límpida e incolor.

- 3.2 Antes da administração, inspecione visualmente a solução quanto à presença de partículas e descoloração. Se for observada qualquer descoloração ou partículas, a solução diluída tem de ser eliminada. Certifique-se de que está a ser administrada a dose correta para a via de subcutânea (2,5 mg/ml).
- 3.3 O medicamento é isento de conservantes e deve ser utilizado imediatamente após retirar a quantidade apropriada de solução.
- 3.4 Durante a preparação para administração e durante a administração propriamente dita, não é necessário proteger o medicamento da luz.

4. ADMINISTRAÇÃO POR INJEÇÃO SUBCUTÂNEA

- 4.1 retire a quantidade apropriada de solução de acordo com a dose calculada e com base na área de superfície corporal do doente.
- 4.2 Confirme a dose e a concentração na seringa antes de utilizar (verifique que a seringa está marcada como administração subcutânea).
- 4.3 Injete a solução por via subcutânea, num ângulo de 45°-90°.
- 4.4 A solução reconstituída é administrada subcutaneamente através das coxas (direita ou esquerda) ou abdómen (direito ou esquerdo).
- 4.5 Os locais de injeção para injeções sucessivas devem ser rotativos.
- 4.6 Se ocorrerem reações nos locais de injeção após a injeção subcutânea de Bortezomib Accord, recomenda-se administrar uma solução de Bortezomib Accord menos concentrada (1 mg/ml em vez de 2,5 mg/ml) ou mudar para a injeção intravenosa.

5. ELIMINAÇÃO

Um frasco para injetáveis é para utilização única e a solução restante tem de ser eliminada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bortezomib Accord 1 mg, pó para solução injetável **Bortezomib Accord 3,5 mg, pó para solução injetável** bortezomib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Bortezomib Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bortezomib Accord
3. Como utilizar Bortezomib Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bortezomib Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Bortezomib Accord e para que é utilizado

Bortezomib Accord contém a substância ativa bortezomib, denominado “inibidor do proteosoma”. Os proteosomas têm um papel importante no controlo da função e do crescimento celular. O bortezomib pode matar as células cancerígenas, interferindo com as funções do proteosoma.

Bortezomib Accord é utilizado no tratamento do mieloma múltiplo (um cancro da medula óssea) em doentes com idade superior a 18 anos:

- isoladamente ou em associação com os medicamentos doxorrubicina lipossómica peguilada ou dexametasona, em doentes cuja doença piorou (progrediu) após terem recebido pelo menos um tratamento e em doentes que já tenham sido sujeitos ou não possam recorrer ao transplante de células estaminais sanguíneas.
- em associação com os medicamentos melfalano e prednisona, para doentes que não tenham sido sujeitos a tratamento prévio e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais sanguíneas.
- em associação com os medicamentos dexametasona ou dexametasona e talidomida, em doentes cuja doença não tenha sido previamente tratada e antes de receber quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais sanguíneas (tratamento de indução).

Bortezomib Accord é utilizado no tratamento do linfoma de células do manto (um tipo de cancro que afeta os nódulos linfáticos) em doentes com 18 anos ou idade superior, em combinação com os medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, para doentes que não tenham recebido tratamento prévio e que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais sanguíneas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bortezomib Accord

Não utilize Bortezomid Accord

- se tem alergia ao bortezomib, ao boro ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver alguns problemas nos pulmões ou de coração considerados graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se tiver alguma das seguintes situações:

- níveis baixos de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos
- problemas de hemorragia e/ou níveis baixos de plaquetas no sangue
- diarreia, prisão de ventre, náusea (enjoo) ou vômitos
- se desmaiou, teve tonturas ou se sentiu a cabeça leve
- problemas nos rins
- problemas no fígado moderados a graves
- se tiver tido alguns problemas no passado de dormência, zumbidos, ou dores nas mãos ou pés (neuropatia)
- problemas com o seu coração ou a sua pressão arterial
- dificuldade em respirar ou tosse
- convulsões
- zona (localizada, incluindo em torno dos olhos ou disseminada por todo o corpo)
- sintomas de síndrome de lise tumoral como dores musculares, fraqueza muscular, confusão, perda visual ou distúrbios e falta de ar.
- perda de memória, problemas em pensar, dificuldade em andar e perda de visão. Estes podem ser sinais de infecção grave no cérebro e o seu médico poderá sugerir exames e seguimento adicionais.

Irá ter que fazer análises regulares ao sangue antes e durante o seu tratamento com Bortezomib Accord, de modo a verificar regularmente os números das células sanguíneas.

Se tem linfoma de células do manto e lhe é administrado o medicamento rituximab com Bortezomib Accord deve informar o seu médico:

- se acha que tem infecção por hepatite agora ou já teve no passado. Em alguns casos, os doentes que tiveram hepatite B podem ter uma infecção por hepatite repetida, que pode ser fatal. Se tem um histórico de infecção por hepatite B, o seu médico vai verificar cuidadosamente se há sinais de hepatite B ativa.

Antes de iniciar o tratamento com Bortezomib Accord deve ler os folhetos informativos de todos os medicamentos a tomar em associação com Bortezomib Accord, de modo a obter informação sobre esses medicamentos. Quando a talidomida é utilizada, é necessária especial atenção ao teste de gravidez e aos requisitos de prevenção (ver Gravidez e amamentação nesta secção).

Crianças e adolescentes

Bortezomib Accord não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, porque se desconhece como este medicamento os afetará.

Outros medicamentos e Bortezomib Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar medicamentos contendo algumas das seguintes substâncias ativas:

- cetoconazol, utilizada no tratamento de infeções fúngicas
- ritonavir, utilizado no tratamento da infeção pelo VIH
- rifampicina, um antibiótico utilizado no tratamento de infeções bacterianas
- carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados no tratamento da epilepsia
- hipericão (*Hypericum perforatum*), usado para a depressão e outras condições
- antidiabéticos orais

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Bortezomib Accord se estiver grávida, a não ser que seja claramente necessário.

Tanto homens como mulheres têm de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e nos 3 meses após o tratamento com Bortezomib Accord. Se, apesar destas medidas engravidar, informe imediatamente o seu médico.

Não deve amamentar durante o tratamento com Bortezomib Accord. Fale com o seu médico a partir de quando é seguro amamentar após terminar o seu tratamento.

A Talidomida causa defeitos à nascença e morte do feto. Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com talidomida deverá seguir o programa de prevenção da gravidez da talidomida (ver folheto informativo da talidomida).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Bortezomib Accord pode causar cansaço, tonturas, desmaios ou visão enevoada. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis; mesmo que não os sinta, deve ter cuidado.

3. Como utilizar Bortezomib Accord

O seu médico irá calcular a sua dose de Bortezomib Accord de acordo com a sua altura e o seu peso (área de superfície corporal). A dose inicial habitual de Bortezomib Accord é de 1,3 mg/m² da área de superfície corporal, duas vezes por semana.

O seu médico poderá alterar a sua dose e número total de ciclos de tratamento, dependendo da sua resposta ao tratamento, da ocorrência de certos efeitos indesejáveis e das suas condições subjacentes (p.e. problemas no fígado).

Mieloma múltiplo em progressão

Quando Bortezomib Accord é administrado isoladamente, irá receber 4 doses de Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente nos dias 1, 4, 8 e 11, seguidas de um período de descanso de 10 dias, sem receber tratamento. Este período de 21 dias (3 semanas) corresponde a um ciclo de tratamento. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Também poderá receber Bortezomib Accord em associação com os medicamentos doxorrubicina lipossómica peguilada ou dexametasona.

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com a doxorrubicina lipossómica peguilada, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a doxorrubicina lipossómica peguilada 30 mg/m² ser-lhe-á administrada ao dia 4 do ciclo de tratamento de 21 dias, por perfusão intravenosa, após a injeção de Bortezomib Accord. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Quando Bortezomib Accord é administrado em associação com dexametasona, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a dexametasona 20 mg ser-lhe-á administrada oralmente nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12, do ciclo de tratamento de 21 dias. Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Mieloma múltiplo não previamente tratado

Se não tiver recebido tratamentos anteriores para o mieloma múltiplo, e **não** for elegível para receber um transplante de células estaminais sanguíneas, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado em associação com outros dois medicamentos, melfalano e prednisona.

Neste caso, a duração de um ciclo de tratamento é de 42 dias (6 semanas). Irá receber 9 ciclos (54 semanas).

- Nos ciclos 1 a 4, Bortezomib Accord é administrado duas vezes por semana nos dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32.
- Nos ciclos 5 a 9, Bortezomib Accord é administrado uma vez por semana nos dias 1, 8, 22 e 29. O melfalano (9 mg/m²) e a prednisona (60 mg/m²) são ambos administrados oralmente nos dias 1, 2, 3 e 4 da primeira semana de cada ciclo.

Se não tiver recebido tratamentos anteriores para o mieloma múltiplo, e **for** elegível para receber um transplante de células estaminais sanguíneas, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado

intravenosamente ou subcutaneamente em associação com os medicamentos dexametasona, ou dexametasona e talidomida, como tratamento de indução.

Quando Bortezomib Accord é administrado juntamente com dexametasona, irá receber Bortezomib Accord intravenosamente ou subcutaneamente como um ciclo de tratamento de 21 dias, e a dexametasona 40 mg é administrada oralmente nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento de 21 dias de Bortezomib Accord. Poderá receber até 4 ciclos (12 semanas).

Quando Bortezomib Accord é administrado juntamente com talidomida e dexametasona, a duração do ciclo de tratamento é de 28 dias (4 semanas).

A dexametasona 40 mg é administrada oralmente nos dias 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 11 do ciclo de tratamento de 28 dias com Bortezomib Accord, e a talidomida é administrada oralmente, diariamente, numa dose de 50 mg até ao dia 14 do primeiro ciclo. Se tolerado, a dose de talidomida poderá ser aumentada para 100 mg nos dias 15-28 e, posteriormente, poderá ainda ser aumentada para 200 mg, diariamente, a partir do segundo ciclo. Poderá receber até 6 ciclos (24 semanas).

Linfoma de células do manto não tratado previamente

Se não tiver sido tratado anteriormente para o linfoma de células do manto, Bortezomib Accord ser-lhe-á administrado por via intravenosa ou por via subcutânea em conjunto com os medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona.

Bortezomib Accord é administrado intravenosamente ou subcutaneamente, nos dias 1, 4, 8 e 11, seguido por um "período de descanso" sem tratamento. A duração de um ciclo de tratamento é de 21 dias (3 semanas). Poderá receber até 8 ciclos (24 semanas).

Os seguintes medicamentos ser-lhe-ão administrados como perfusões intravenosas, no dia 1 de cada ciclo de tratamento de 21 dias de Bortezomib Accord:

375 mg/m² de rituximab, 750 mg/m² de ciclofosfamida e 50 mg/m² de doxorrubicina.

A prednisona ser-lhe-á administrada por via oral, numa dose de 100 mg/m² nos dias 1, 2, 3, 4 e 5 do ciclo de tratamento de Bortezomib Accord.

Como é que Bortezomib Accord é administrado

Este medicamento é para administração intravenosa ou subcutânea. Bortezomib Accord será administrado por um profissional de saúde com experiência na utilização de medicamentos citotóxicos.

Bortezomib Accord pó tem de ser dissolvido antes da administração. Isto será feito por um profissional de saúde. A solução resultante é depois injetada ou na veia ou sob a pele. A injeção na veia deve ser injetada rapidamente, durante 3 a 5 segundos. A injeção sob a pele deve ser administrada nas coxas ou no abdómen.

Se lhe for administrado mais Bortezomib Accord do que deveria

Como este medicamento é administrado pelo seu médico ou enfermeiro, é improvável que lhe seja administrado mais do que deveria. No caso improvável de sobredosagem, o seu médico irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis podem ser graves.

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord para o mieloma múltiplo ou linfoma de células do manto, fale imediatamente com o seu médico se apresentar alguns dos seguintes sintomas:

- câibras musculares, fraqueza muscular
- confusão, perda visual ou perturbações, cegueira, convulsões, dores de cabeça
- falta de ar, inchaço dos pés ou alterações no seu batimento cardíaco, tensão arterial alta, cansaço, desmaios
- tosse e dificuldades respiratórias ou sensação de aperto no peito.

O tratamento com Bortezomib Accord pode muito frequentemente causar uma diminuição no número de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas no sangue. Como tal, irá ter que fazer análises regulares ao sangue antes e durante o seu tratamento com Bortezomib Accord, de modo a verificar regularmente os números das células sanguíneas. Poderá verificar uma redução no número de:

- plaquetas, que poderá predispor-lo mais a ter nódos negros ou ter hemorragias sem lesão óbvia (por exemplo, hemorragia dos intestinos, estômago, boca e gengivas, hemorragia cerebral ou hemorragia hepática)
- glóbulos vermelhos, que pode provocar anemia com sintomas, tais como, cansaço e palidez
- glóbulos brancos, que pode predispor-lo mais a infeções ou sintomas gripais.

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord para o tratamento do mieloma múltiplo os efeitos indesejáveis que pode apresentar estão listados abaixo:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderá afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensibilidade, dormência, formiguelo na pele ou dor nas mãos ou pés, devido a danos nos nervos
- Redução no número de glóbulos vermelhos ou brancos (ver acima)
- Febre
- Enjoo (náuseas) ou vômitos, perda de apetite
- Prisão de ventre, com ou sem gases (pode ser grave)
- Diarreia: se tal acontecer, é importante que beba mais água do que o habitual. O seu médico pode-lhe dar outro medicamento para controlar a diarreia
- Cansaço (fadiga), sensação de fraqueza
- Dor muscular, dor óssea

Efeitos indesejáveis frequentes (poderá afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Tensão arterial baixa, diminuição súbita da pressão arterial em pé, que pode levar a desmaio
- Tensão arterial alta
- Função renal diminuída
- Dor de cabeça
- Sensação de mal estar geral, dor, vertigens, sensação de cabeça leve, sensação de fraqueza ou perda de consciência
- Tremores
- Infeções, incluindo pneumonia, infeções respiratórias, bronquite, infeções fúngicas, tosse com expectoração, estado gripal
- Zona (localizada à volta dos olhos ou espalhada por todo o corpo)
- Dores no peito, dificuldade em respirar a fazer exercício
- Diferentes tipos de erupções na pele
- Comichão na pele, altos na pele ou pele seca
- Rubor facial e rutura de pequenos capilares
- Vermelhidão na pele
- Desidratação
- Azia, flatulência, arrotar, gases, dor de estômago, hemorragias do intestino ou estômago
- Alteração no funcionamento do fígado
- Ferida oral ou labial, boca seca, boca com úlceras ou dor de garganta
- Perda de peso, perda de paladar
- Cãibras musculares, espasmos musculares, fraqueza muscular, dores nos membros inferiores
- Visão enevoada
- Infeção da camada externa do olho e da superfície interior das pálpebras (conjuntivite)
- Hemorragia nasal
- Dificuldade ou problemas em dormir, suores, ansiedade, variações de humor, humor depressivo, inquietação ou agitação, alterações no seu estado mental, desorientação
- Inchaço do corpo, incluindo à volta dos olhos e outras partes do corpo

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (poderá afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, dor no peito, desconforto no peito, aumento ou diminuição do batimento cardíaco

- Insuficiência renal
- Inflamação de uma veia, formação de coágulos sanguíneos nas suas veias e pulmões
- Problemas na coagulação do sangue
- Circulação insuficiente
- Inflamação do pericárdio (membrana que reveste o coração) ou presença de fluido à volta do coração
- Infecções incluindo infecções do trato urinário, gripe, infecções pelo vírus do Herpes, infecções nos ouvidos e celulite
- Fezes com sangue, hemorragia nas mucosas, por ex. boca, vagina
- Perturbações vasculares cerebrais
- Paralisia, convulsões, quedas, distúrbios nos movimentos, anormais ou alteração dos mesmos, sensibilidade reduzida (tato, audição, paladar, olfato), distúrbios de atenção, tremores, espasmos
- Artrite, incluindo inflamação das articulações dos dedos das mãos, dos dedos dos pés, e do maxilar inferior
- Distúrbios que afetam os pulmões, evitando que o seu corpo receba oxigénio suficiente. Alguns destes incluem dificuldade em respirar, falta de ar, dificuldade em respirar sem fazer exercício físico, respiração superficial, difícil ou que pára, pieira
- Soluços, alterações na fala
- Aumento ou diminuição da produção de urina (devido a uma lesão renal), dor ao urinar ou sangue/proteínas na urina, retenção de líquidos
- Alteração dos níveis de consciência, confusão, diminuição ou perda de memória
- Hipersensibilidade
- Perda de audição, surdez ou zumbido nos ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Anomalia hormonal que pode afetar a absorção do sal e água
- Hiperatividade da glândula tiroideia
- Incapacidade de produzir insulina suficiente ou resistência a níveis normais de insulina
- Irritação ou inflamação ocular, humidade excessiva dos olhos, dor nos olhos, olhos secos, infecções dos olhos, nódulo na pálpebra (calázio), pálpebras vermelhas e inchadas, lacrimejo dos olhos, visão anormal, hemorragia dos olhos
- Glândulas linfáticas inchadas
- Rigidez nas articulações ou músculos, sensação de peso, dores na zona da virilha
- Perda de cabelo e cabelo com textura anormal
- Reações alérgicas
- Vermelhidão ou dor no local da injeção
- Dor na boca
- Infecções ou inflamação na boca, feridas na boca, esófago, estômago e intestinos, por vezes associadas a dor ou hemorragias, desconforto abdominal e esofágico, dificuldade em engolir, vômitos com sangue, movimentos intestinais fracos (incluindo obstipação)
- Infecções na pele
- Infecções bacterianas e virais
- Infecções dentárias
- Inflamação do pâncreas, obstrução do ducto biliar
- Dor genital, problemas em ter uma ereção
- Aumento do peso
- Sede
- Hepatite
- Perturbações no local da injeção ou relacionadas com a injeção
- Reações e perturbações na pele (que podem ser graves e potencialmente fatais), úlceras na pele
- Nódos negros, quedas e ferimentos
- Inflamação ou hemorragia dos vasos sanguíneos que pode revelar-se através do aparecimento de pequenos pontos vermelhos ou púrpura (normalmente nas pernas) ou de grandes nódos negros sob a pele ou tecidos
- Quistos benignos
- Uma condição grave e reversível no cérebro que inclui convulsões, tensão arterial elevada, dores de cabeça, cansaço, confusão, cegueira ou outros problemas visuais

Efeitos indesejáveis raros (poderá afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Problemas no coração que podem incluir ataque cardíaco, angina
- Inflamação grave do nervo, que pode causar paralisia e dificuldade em respirar (síndrome de Guillain-Barré)
- Rubor (vermelhidão)
- Descoloração das veias
- Inflamação do nervo espinal
- Problemas com o seu ouvido, hemorragia dos ouvidos
- Hipoatividade da glândula tiroideia
- Síndrome de Budd-Ciari (o bloqueio das veias hepáticas causa os sintomas clínicos)
- Função intestinal anormal ou alterada
- Sangramento no cérebro
- Coloração amarelada dos olhos e pele (icterícia)
- Sinais de reações alérgicas graves (choque anafilático) que podem incluir dificuldade em respirar, dor no peito, aperto no peito, e/ou sentir tonturas/desmaiar, comichão severa na pele ou protuberâncias na pele, inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir, colapso
- Perturbações na mama
- Corrimento vaginal
- Inchaço vaginal
- Incapacidade para tolerar o consumo de álcool
- Caquexia ou perda de massa corporal
- Aumento do apetite
- Fístula
- Derrame articular
- Quistos no revestimento das articulações (quistos sinoviais)
- Fratura
- Destruição das fibras musculares que podem levar a outras complicações
- Inchaço do fígado, hemorragia no fígado
- Cancro do rim
- Psoríase como uma condição da pele
- Cancro da pele
- Palidez da pele
- Aumento das plaquetas ou células plasmáticas (um tipo de glóbulos brancos) no sangue
- Coágulo sanguíneo em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)
- Reação anormal às transfusões sanguíneas
- Perda parcial ou total da visão
- Diminuição do desejo sexual
- Babar-se
- Olhos salientes
- Sensibilidade à luz
- Respiração acelerada
- Dor retal
- Cálculos biliares
- Hérnia
- Feridas
- Unhas fracas ou quebradiças
- Depósitos anormais de proteínas nos órgãos vitais
- Coma
- Úlceras intestinais
- Falência multi-orgânica
- Morte

Se lhe foi administrado Bortezomib Accord em associação com outros medicamentos para o tratamento do linfoma de células do manto os efeitos indesejáveis que pode apresentar estão listados abaixo:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (poderá afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Pneumonia
- Perda de apetite
- Sensibilidade, dormência, formiguelo ou sensação de ardor na pele, ou dor nas mãos ou nos pés, devido a lesões nos nervos
- Náuseas e vômitos
- Diarreia
- Úlceras na boca
- Prisão de ventre
- Dor muscular, dor óssea
- Perda de cabelo e textura do cabelo anormal
- Cansaço, sensação de fraqueza
- Febre

Efeitos indesejáveis frequentes (poderá afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Zona (localizada, incluindo em torno dos olhos ou disseminada por todo o corpo)
- Infecções pelo vírus Herpes
- Infecções bacterianas e virais
- Infecções respiratórias, bronquite, tosse com expectoração e gripe
- Infecções fúngicas
- Hipersensibilidade (reação alérgica)
- Incapacidade de produzir insulina ou resistência a níveis normais de insulina
- Retenção de líquidos
- Dificuldade ou problemas em dormir
- Perda de consciência
- Alteração dos níveis de consciência, confusão
- Sensação de tonturas
- Aumento dos batimentos cardíacos, tensão alta, sudorese
- Visão anormal, visão turva
- Insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, dor no peito, desconforto no peito, aumento ou redução da frequência cardíaca
- Tensão arterial alta ou baixa
- Queda súbita da tensão arterial ao levantar-se o que pode levar a desmaios
- Falta de ar com o exercício
- Tosse
- Soluços
- Zumbido nos ouvidos, desconforto no ouvido
- Sangramento nos intestinos ou estômago
- Azia
- Dor de estômago, inchaço
- Dificuldade em engolir
- Infecção ou inflamação do estômago e intestinos
- Dor de estômago
- Boca ou lábios doridos, dor de garganta
- Alteração da função hepática
- Comichão na pele
- Vermelhidão da pele
- Erupção cutânea
- Espasmos musculares
- Infecção do trato urinário
- Dor nos membros
- Inchaço do corpo, incluindo os olhos e de outras partes do corpo
- Tremores
- Vermelhidão e dor no local da injeção
- Sensação de mal estar geral
- Perda de peso
- Aumento de peso

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (poderá afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Hepatite
- Sinais de reação alérgica grave (reação anafilática) que podem incluir dificuldade em respirar, dor no peito ou sensação de aperto no peito, e/ou sensação de tonturas/desmaio, comichão grave na pele ou inchaços ou protuberâncias na pele, inchaço da cara, lábios, língua e/ou garganta, o que pode causar dificuldade em engolir, colapso
- Distúrbios de movimento, paralisia, espasmos
- Vertigens
- Perda auditiva, surdez
- Distúrbios que afetam os pulmões, impedindo que seu corpo receba oxigénio suficiente. Algumas delas incluem dificuldade respiratória, falta de ar, falta de ar sem exercício, respiração que se torna superficial, difícil ou pára, pieira
- Coágulos sanguíneos nos pulmões
- Descoloração amarelada dos olhos e da pele (icterícia)
- Nódulo na pálpebra (calázio), pálpebras vermelhas e inchadas

Efeitos indesejáveis raros (poderá afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Coágulo sanguíneo em pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia trombótica)
- Inflamação grave do nervo, que pode causar paralisia e dificuldade em respirar (síndrome de Guillain-Barré)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Bortezomib Accord

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Administração por via intravenosa:

A solução reconstituída é estável durante 3 dias entre 20°C-25°C, armazenada no frasco para injetáveis de origem e/ou na seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Administração por via subcutânea:

A solução reconstituída é estável durante 8 horas— entre 20°C-25°C, armazenada no frasco para injetáveis de origem e/ou na seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bortezomib Accord

A substância ativa é bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de bortezomib (sob a forma de um éster borónico de manitol).

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 3,5 mg de bortezomib (sob a forma de um éster borónico de manitol).

Reconstituição intravenosa:

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

Reconstituição subcutânea:

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

O outro componente é o manitol (E421).

Qual o aspeto de Bortezomib Accord e conteúdo da embalagem

Bortezomib Accord pó para solução injetável é uma massa ou pó branco a esbranquiçado.

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável

Cada embalagem de Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável, contém um frasco para injetáveis de vidro de 6 ml, com uma rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com uma tampa azul.

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável

Cada embalagem de Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável, contém um frasco para injetáveis de vidro de 10 ml, com uma rolha de borracha de clorobutilo cinzenta e um selo de alumínio, com uma tampa vermelha.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6ª planta

08039 Barcelona

Espanha

Fabricante:

Wessling Hungary Kft.

Anonymus u. 6., Budapest, 1045

Hungria

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice

Polónia

Wessling Hungary Kft.
Fõti út 56., Budapest, 1047
Hungria

Este folheto foi revisto pela última vez em 02/2020

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

1. RECONSTITUIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Nota: Bortezomib Accord é um agente citotóxico. Portanto, recomenda-se precaução durante o manuseamento e preparação. Recomenda-se o uso de luvas e de outro material protetor, para evitar contacto com a pele.

A TÉCNICA ASSÉPTICA DEVE SER ESTRITAMENTE OBSERVADA DURANTE O MANUSEAMENTO DE BORTEZOMIB ACCORD DADO QUE NÃO CONTÉM NENHUM CONSERVANTE.

- 1.1 **Preparação do frasco para injetáveis de 1 mg: adicione cuidadosamente 1,0 ml** de solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis ao frasco para injetáveis contendo o pó de Bortezomib Accord, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remover a tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos.

Preparação do frasco para injetáveis de 3,5 mg: adicione cuidadosamente 3,5 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis ao frasco para injetáveis contendo o pó de Bortezomib Accord, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remover a tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos.

A concentração da solução final será de 1 mg/ml. A solução será límpida e incolor, com um pH final de 4 a 7. Não é necessário verificar o pH final.

- 1.2 Antes da administração proceda à inspeção visual quanto à existência de partículas e descoloração. Se for observada qualquer descoloração ou a presença de partículas, a solução deve ser rejeitada. Confirme a concentração no frasco para injetáveis para assegurar que está a ser administrada a dose correta por **via intravenosa** (1 mg/ml).
- 1.3 A solução reconstituída não contém conservantes e deve ser utilizada imediatamente após preparação. A estabilidade química e física da solução reconstituída foram demonstradas durante 3 dias entre 20 C-25°C, no frasco para injetáveis de origem e/ou na seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não é necessário proteger o medicamento reconstituído da luz.

2. ADMINISTRAÇÃO

- Uma vez dissolvida, retire a quantidade apropriada de solução reconstituída de acordo com a dose calculada e com base na Área de Superfície Corporal do doente.
- Confirme a dose e a concentração na seringa antes de utilizar (verifique que a seringa está marcada como administração intravenosa).
- Injete a solução na veia em bólus intravenoso de 3-5 segundos, através de um cateter intravenoso periférico ou central.
- Lave o cateter intravenoso ou periférico com uma solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis.

Bortezomib Accord 1 mg pó para solução injetável É APENAS PARA VIA INTRAVENOSA, enquanto que Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA OU POR VIA SUBCUTÂNEA. Não administre por outras vias. A administração intratecal resultou em morte.

3. ELIMINAÇÃO

Um frasco para injetáveis é para uma administração única e a solução não utilizada tem de ser eliminada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Conforme descrito abaixo, apenas o frasco para injetáveis de 3,5 mg pode ser administrado subcutaneamente.

1. RECONSTITUIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

Nota: Bortezomib Accord é um agente citotóxico. Portanto, recomenda-se precaução durante o manuseamento e preparação. Recomenda-se o uso de luvas e de outro material protetor, para evitar contacto com a pele.

A TÉCNICA ASSÉPTICA DEVE SER ESTRITAMENTE OBSERVADA DURANTE O MANUSEAMENTO DE BORTEZOMIB ACCORD DADO QUE NÃO CONTÉM NENHUM CONSERVANTE.

1.1 **Preparação do frasco para injetáveis de 3,5 mg: adicione cuidadosamente 1,4 ml** de solução estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injetáveis ao frasco para injetáveis contendo o pó de Bortezomib Accord, utilizando uma seringa de volume apropriado, sem remover a tampa. A dissolução do pó liofilizado está completa em menos de 2 minutos.

A concentração da solução final será de 2,5 mg/ml. A solução será límpida e incolor, com um pH final de 4 a 7. Não é necessário verificar o pH final.

1.2 Antes da administração proceda à inspeção visual quanto à existência de partículas e descoloração. Se for observada qualquer descoloração ou a presença de partículas, a solução deve ser rejeitada. Assegure-se de que está a ser administrada a dose correta por **via subcutânea** (2,5 mg/ml).

1.3 A solução reconstituída não contém conservantes e deve ser utilizada imediatamente após preparação. A estabilidade química e física da solução reconstituída foram demonstradas para um total de 8 horas, entre 20°C-25°C, no frasco para injetáveis de origem e/ou na seringa. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição previna o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada após a preparação. Caso não seja imediatamente utilizada, o tempo de conservação inerente à utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não é necessário proteger o medicamento reconstituído da luz.

2. ADMINISTRAÇÃO

- Uma vez dissolvida, retire a quantidade apropriada de solução reconstituída de acordo com a dose calculada e com base na Área de Superfície Corporal do doente.
- Confirme a dose e a concentração na seringa antes de utilizar (verifique que a seringa está marcada como administração subcutânea).
- Injete a solução subcutaneamente, sob um ângulo de 45-90°.
- A solução reconstituída é administrada subcutaneamente através das coxas (direita ou esquerda) ou abdómen (direito ou esquerdo).
- Os locais de injeção para injeções sucessivas devem ser rotativos.

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

Bortezomib Accord 3,5 mg pó para solução injetável DEVE SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA OU POR VIA SUBCUTÂNEA. Não administre por outras vias. A administração intratecal resultou em morte.

3. ELIMINAÇÃO

Um frasco para injetáveis é para uma administração única e a solução não utilizada tem de ser eliminada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.