VELCADE®

(bortezomibe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

pó liofilizado

3,5 mg / frasco-ampola

MODELO DE BULA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VELCADE® Pó liofilizado para solução injetável
bortezomibe

APRESENTAÇÕES
Pó liofilizado em embalagem com 1 frasco-ampola de 3,5 mg de bortezomibe.

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 3,5 mg de bortezomibe como éster boronato de manitol. Excipiente: manitol.

Para uso intravenoso: Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.
Para uso subcutâneo: Após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES
VELCADE® (bortezomibe) é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo:
- que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, **VELCADE®** é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.
- que receberam pelo menos um tratamento anterior.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudo clínico aberto, randomizado em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio
Um estudo clínico prospectivo de Fase 3 (VISTA), aberto, randomizado (1:1), internacional, de 682 pacientes foi conduzido para determinar se **VELCADE®** (1,3 mg/m^2) em combinação com melfalana (9 mg/m^2) e prednisona (60 mg/m^2) resultou em melhora no tempo de progressão (TTP) quando comparado com melfalana (9 mg/m^2) e prednisona (60 mg/m^2) em pacientes com mieloma múltiplo

sem tratamento prévio. Este estudo incluiu pacientes que não foram candidatos a transplante de células-tronco. O tratamento foi administrado para um máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e foi descontinuado em caso de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A condição basal demográfica e as características dos pacientes estão resumidas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Resumo da condição basal do paciente e características da doença no estudo VISTA.

Características do paciente	**VMP N = 344**	**MP N = 338**
Idade mediana em anos (faixa de idade)	71,0 (57, 90)	71,0 (48, 91)
Sexo: masculino/feminino	51% / 49%	49% / 51%
Raça: caucasiano/asiático/negro/outros	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Escore do "performance status" de Karnofsky ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina < 100 g/L	37%	36%
Contagem de plaquetas < 75 x 10^9/L	< 1%	1%
Características da doença		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	4,2	4,3
Albulmina, mediana (g/L)	33,0	33,0
Depuração de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

O desfecho primário (tempo para progressão) foi atingido em análise interina pré-determinada do estudo, sendo oferecido aos pacientes do braço MP o tratamento VMP. A mediana de acompanhamento foi 16,3 meses. Uma atualização final da sobrevida foi feita com uma duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses. Foi observado um benefício da sobrevida estatisticamente significativa a favor do tratamento VMP (HR = 0,695; p = 0,00043), apesar das terapias subsequentes que incluíram regimes baseados em **VELCADE®.** A sobrevida mediana do grupo de tratamento MP foi estimada como 43,1 meses e a sobrevida mediana no grupo de tratamento VMP foi estimada em 56,4 meses. Resultados de eficácia são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Resumo da análise de eficácia do estudo VISTA.

Desfecho de eficácia	**VMP n = 344**	**MP n = 338**
Tempo para progressão Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana[a] (IC 95%)	20,7 meses (17,6; 24,7)	15,0 meses (14,1; 17,9)
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,54 (0,42; 0,70)	
Valor p[c]	0,000002	
Sobrevida livre de progressão Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana[a] (IC 95%)	18,3 meses (16,6; 21,7)	14,0 meses (11,1; 15,0)

Desfecho de eficácia	VMP n = 344	MP n = 338
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	
Valor p[c]	0,00001	
Sobrevida global[h] Eventos (mortes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana[a] (IC 95%)	56,4 meses (52,8; 60,9)	43,1 meses (35,3; 48,3)
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,695 (0,567; 0,852)	
Valor p[c]	0,00043	
Taxa de resposta População[e] n = 668	n = 337	n = 331
Resposta completa (CR)[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
Resposta parcial (PR)[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
Resposta próxima à completa (nCR) n (%)	5 (1)	0
CR + PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor p[d]	$< 10^{-10}$	
Redução na proteína-M sérica População[g] n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo para a primeira resposta em CR + PR		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
Mediana da duração da resposta[a]		
CR[f]	24,0 meses	12,8 meses
CR + PR[f]	19,9 meses	13,1 meses
Tempo para o próximo tratamento Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana[a] (IC 95%)	27,0 meses (24,7; 31,1)	19,2 meses (17,0; 21,0)
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,557 (0,462; 0,671)	
Valor p[c]	(< 0,000001)	

Nota: Todos os resultados são baseados em análises efetuadas com uma duração mediana de acompanhamento de 16,3 meses, exceto pela análise de sobrevida global, que foi realizada com um acompanhamento mediano de 60,1 meses.

[a] estimativa de Kaplan-Meier.

[b] estimativa da razão de risco está baseada no modelo de risco-proporcional de Cox ajustado pela estratificação de fatores de risco: beta-2-microglobulina, albumina, e região. Uma razão de risco menor que 1 indica uma vantagem para VMP.

[c] valor nominal baseado no teste log-rank ajustado pela estratificação de fatores: beta-2-microglobulina, albumina, e região.

[d] valor de p para Taxa de Resposta (CR + PR) do teste chi-quadrado Cochran-Mantel-Haenszel para os fatores de estratificação.

[e] população de resposta inclui pacientes que tiveram mensurada a doença na condição basal.

[f] critério EBMT.

[g] todos os pacientes randomizados com doença secretora.

[h] atualização da sobrevida baseada na duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses.

NE: não estimado.

Estudos clínicos de Fase 2 em mieloma múltiplo recidivado

A segurança e a eficácia de **VELCADE® IV** foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto, com braço único de tratamento, em 202 pacientes que haviam recebido pelo menos 2 tratamentos anteriores e demonstraram progressão durante a terapia mais recente. O número mediano de terapias anteriores foi 6. As características do paciente e da doença na condição basal estão resumidas na **Tabela 3**.

Uma injeção intravenosa em bolus de **VELCADE®** 1,3 mg/m^2/dose foi administrada 2 vezes por semana por 2 semanas, seguida por um período de descanso de 10 dias (ciclo de tratamento de 21 dias), por no máximo 8 ciclos de tratamento. O estudo usou modificações da dose em função da toxicidade. Pacientes que apresentaram expectativa de resposta ao tratamento com **VELCADE®** continuaram o tratamento em um estudo de extensão.

Tabela 3: Resumo da população de pacientes e características da doença[a].

	N = 202
Características do paciente	
Idade mediana em anos (intervalo)	59 (34, 84)
Sexo: masculino/feminino	60% / 40%
Raça: caucasiano, negro, outro	81% / 10% / 8%
Escore do "performance status" de Karnofsky ≤ 70	20%
Hemoglobina < 100 g/L	44%
Contagem de plaquetas < 75 x 10^9/L	21%
Características da doença	
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	60%/ 24%/14%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	3,5
Depuração da creatinina, mediana (mL/min)	73,9
Citogenética anormal	35%
Deleção do cromossomo 13	15%
Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico	4 anos
Tratamento prévio	
Qualquer esteroide prévio, exemplo: dexametasona, VAD	99%
Qualquer agente alquilante prévio, exemplo: MP, VBMCP	92%
Qualquer antraciclina prévia, exemplo: VAD, mitoxantrona	81%
Qualquer tratamento prévio com talidomida	83%
Recebido pelo menos 2 dos agentes anteriores	98%
Recebido pelo menos 3 dos agentes anteriores	92%
Recebidos todos os 4 agentes anteriores	66%
Qualquer transplante prévio de célula-tronco / outra terapia com altas	64%

doses	
Terapia experimental anterior ou outros tipos de terapia	44%

[a] Com base no número de pacientes com dados disponíveis na condição basal.

As taxas de resposta ao **VELCADE®** isolado (**Tabela 4**) foram determinadas por um Comitê de Revisão Independente (CRI) com base nos critérios publicados por Bladé e outros. Resposta completa exigiu < 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína-M e teste de imunofixação negativo. As taxas de resposta utilizando os critérios do "SWOG" (Southwest Oncology Group) também são mostradas. A resposta de acordo com o "SWOG" exigiu uma redução ≥ 75% no nível sérico de proteína do mieloma e/ou ≥ 90% da proteína na urina. Um total de 188 pacientes foi avaliado quanto à resposta; 9 pacientes com doença não mensurável não puderam ser avaliados quanto à resposta pelo CRI. Cinco pacientes foram excluídos das análises de eficácia por terem terapia prévia mínima.

Noventa e oito porcento dos pacientes do estudo receberam uma dose inicial de 1,3 mg/m^2, administrado por via intravenosa. Vinte e oito porcento destes pacientes receberam uma dose de 1,3 mg/m^2 ao longo do estudo, enquanto que em 33% dos pacientes que iniciaram com uma dose de 1,3 mg/m^2, foi necessário reduzir a dose durante o estudo. Sessenta e três porcento dos pacientes tiveram pelo menos uma dose suspensa durante o estudo. Em geral, pacientes com resposta completa confirmada receberam 2 ciclos adicionais do tratamento com **VELCADE®** após a confirmação. Era recomendado que pacientes respondedores recebessem até 8 ciclos de tratamento com **VELCADE®**. O número médio de ciclos administrados foi 6.

O tempo mediano para resposta foi 38 dias (variação de 30 a 127 dias). A sobrevida mediana de todos os pacientes recrutados foi 16 meses (variação < 1 a 18+ meses).

Tabela 4: Resumo da evolução da doença.

Análises da resposta (VELCADE® em monoterapia) (N = 188)	**N (%)**	**(IC 95%)**
Taxa de resposta global (Bladé) (CR + PR)	52 (27,7%)	(21, 35)
Resposta completa (CR)[a]	5 (2,7%)	(1, 6)
Resposta parcial (PR)[b]	47 (25%)	(19, 32)
Remissão clínica (SWOG)[c]	33 (17,6)	(12, 24)
Estimativa de Kaplan-Meier para a duração mediana da resposta (IC 95%)	365 dias	(224, NE)

[a] Resposta Completa: < 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína-M e teste de imunofixação negativo.

[b] Resposta Parcial: redução da proteína monoclonal sérica ≥ 50% e redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas, doença óssea e cálcio estáveis.

[c] Remissão Clínica (SWOG): redução da proteína monoclonal sérica ≥ 75% e/ou redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas, doença óssea e cálcio estáveis.

Neste estudo, a taxa de resposta ao **VELCADE®** foi independente do número e tipos de tratamentos anteriores. Houve uma probabilidade reduzida de resposta em pacientes com células plasmáticas > 50% ou citogenética anormal na medula óssea. A resposta foi observada em pacientes com anomalias do cromossomo 13.

Um estudo de dose-resposta foi realizado em 54 pacientes com mieloma múltiplo que receberam 1,0 mg/m^2/dose ou 1,3 mg/m^2/dose, duas vezes por semana durante 2 de 3 semanas. Resposta isolada completa foi observada em cada dose e foram observadas taxas de resposta (CR + PR) global de 30% (8/27) na dose de 1,0 mg/m^2 e 38% (10/26) na dose de 1,3 mg/m^2.

Pacientes que não conseguiram uma resposta ótima no tratamento com **VELCADE®** isolado (doença progressiva ou estável após 2 ou 4 ciclos respectivamente) foram capazes de receber uma alta dose de dexametasona em conjunto com **VELCADE®** (exemplo: 40 mg de dexametasona administrada por via oral para cada dose de **VELCADE®**, sendo que 20 mg no dia da administração de **VELCADE®** e 20 mg no dia após a administração (exemplo: Dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12) mais 160 mg após 3 semanas. Um total de 74 pacientes recebeu dexametasona administrada em combinação com **VELCADE®** e foram avaliados através da resposta. Dezoito por cento (18%) dos pacientes (13 em 74) obtiveram sucesso ou tiveram um aumento na resposta (CR 11% ou PR 7%) com tratamento combinado.

Estudo clínico aberto e randomizado para mieloma múltiplo recidivado comparando VELCADE® à dexametasona

Um estudo clínico Fase 3 prospectivo (APEX), randomizado (1:1), internacional, aberto, estratificado, contou com 669 pacientes que foram designados para determinar se o tratamento com **VELCADE®** resultava em aumento do tempo de progressão quando comparado à alta dose de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo progressivo após a utilização de uma a três terapias anteriores. Pacientes considerados refratários ao tratamento prévio com altas doses de dexametasona foram excluídos, bem como aqueles que na avaliação inicial (linha de base) apresentavam neuropatia periférica de grau ≥ 2 ou contagem plaquetária < 50.000/mcL. Um total de 627 pacientes foi avaliado.

Os fatores de estratificação foram baseados no número de linhas de terapias anteriores que os pacientes receberam previamente (uma linha prévia versus mais que uma linha de terapia), tempo de progressão relativo aos tratamentos anteriores (progressão durante ou dentro do período de 6 meses de parada da terapia mais recente versus recaída > 6 meses após receber terapia mais recente) e níveis identificados de beta-2-microglobina (≤ 2,5 mg/L versus > 2,5 mg/L).

Dados dos pacientes e características da doença na linha de base estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5: Resumo das características basais dos pacientes e da doença no estudo clínico Fase 3 (APEX).

	VELCADE® **N = 333**	**dexametasona** **N = 336**
Características dos pacientes		
Idade mediana em anos (intervalo)	62,0 (33, 84)	61,0 (27, 86)
Sexo: masculino/feminino	56% / 44%	60% / 40%
Raça: caucasiano, negro, outro	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Escore do "performance status" de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 100 g/L	32%	28%
Contagem de plaquetas < 75 x 10^9/L	6%	4%
Características das doenças		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/cadeia leve	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	3,7%	3,6%
Albumina, mediana (g/L)	39%	39%
Depuração da creatinina, mediana (≤ 30 mL/min) [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico (Anos)	3,5	3,1
Número de linhas terapêuticas anteriores ao tratamento		
Mediana	2	2
1 linha anterior	40%	35%
> 1 linha anterior	60%	65%
Todos os pacientes	333	336
Qualquer esteroide prévio, exemplo: dexametasona, VAD	98%	99%
Qualquer antraciclina prévia, exemplo: VAD, mitoxantrona	77%	76%
Qualquer agente alquilante prévio, exemplo: MP, VBMCP	91%	92%
Qualquer tratamento prévio com talidomida	48%	50%
Alcaloides da vinca	74%	72%
Qualquer transplante prévio de célula-tronco / outra terapia com altas doses	67%	68%
Terapia experimental ou outros tipos de terapia	3%	2%

Pacientes que estavam no grupo de tratamento com **VELCADE®** deveriam receber 8 ciclos de tratamento com duração de 3 semanas para cada ciclo seguidos por 3 ciclos de tratamento com duração de 5 semanas para cada ciclo. Dentro do tratamento com cada ciclo de duração de 3 semanas,

VELCADE® 1,3 mg/m^2/dose foi administrado isolado via injeção intravenosa em bolus duas vezes por semana, durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8 e 11, seguido de um período de 10 dias de descanso (compreendido entre o Dia 12 e o Dia 21). Dentro do tratamento com cada ciclo de duração de 5 semanas, **VELCADE®** 1,3 mg/m^2/dose foi administrado isolado via injeção intravenosa em bolus uma vez por semana durante 4 semanas nos Dias 1, 8, 15 e 22, seguido de um período de 13 dias de descanso (compreendido entre o Dia 23 e o Dia 35).

Pacientes que estavam no grupo de tratamento com dexametasona deveriam receber 4 ciclos de tratamento com duração de 5 semanas, seguido de 5 ciclos de tratamento com duração de 4 semanas. Dentro de cada ciclo do tratamento com duração de 5 semanas, dexametasona 40 mg/dia por via oral foi administrada uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, 9 a 12, e 17 a 20, seguido de um período de 15 dias de descanso (compreendido entre o Dia 21 e o Dia 35). Dentro de cada ciclo do tratamento com duração de 4 semanas, dexametasona 40 mg/dia por via oral foi administrada uma vez ao dia nos Dias 1 a 4, seguido de um período de 24 dias de descanso (compreendido entre o Dia 5 e o Dia 28). Para pacientes com progressão da doença documentada durante o uso de dexametasona, foi oferecida uma dose padrão de **VELCADE®** e agendado um estudo de acompanhamento.

Seguindo uma análise interina pré-planejada de tempo de progressão, o braço de dexametasona foi interrompido e para todos pacientes selecionados para o uso de dexametasona foi oferecido **VELCADE®**, independente do status da doença. Neste momento o estudo foi encerrado e uma análise estatística foi elaborada. Em decorrência deste encerramento precoce do estudo, a duração mediana do acompanhamento para pacientes sobreviventes (n = 534) é limitada a 8,3 meses.

No braço de **VELCADE®**, 34% dos pacientes receberam pelo menos uma dose de **VELCADE®** em todos os 8 ciclos com duração de 3 semanas de terapia e 13% receberam pelo menos uma dose em todos os 11 ciclos. O número médio de doses de **VELCADE®** durante todo o estudo foi de 22, com uma faixa de variação de 1 a 44. No braço de dexametasona, 40% dos pacientes receberam pelo menos uma dose em todos os 4 ciclos com duração de 5 semanas de terapia, e 6% receberam pelo menos uma dose em todos os 9 ciclos.

O tempo de finalização de análises e taxas de respostas de estudos clínicos Fase 3 estão apresentados na **Tabela 6**. Resposta e progressão foram avaliadas considerando os critérios do grupo europeu para sangue e transplante de medula óssea (EBMT). A resposta completa (CR) requer < 5 % de células plasmáticas na medula, 100% de redução em proteína-M e um resultado negativo para teste de imunofixação. A resposta parcial (PR) requer ≥ 50% de redução na concentração sérica da proteína do mieloma e ≥ 90% de redução da concentração da proteína do mieloma na urina em pelo menos duas ocasiões para um mínimo de, pelo menos, 6 semanas ao longo da doença óssea estável e níveis normais de cálcio. Resposta próxima à resposta completa (nCR) foi definida como a obtenção de todos os critérios para a resposta completa, incluindo 100% de redução em proteína–M pela eletroforese proteica, mas a proteína-M ainda detectável pelo teste de imunofixação.

Tabela 6: Resumo da análise de eficácia no estudo randomizado Fase 3 (APEX).

	Todos os pacientes		**Uma linha de tratamento anterior**		**> 1 Linha de tratamento anterior**	
Produto	**VELCADE®**	**Dexa**	**VELCADE®**	**Dexa**	**VELCADE®**	**Dexa**
Desfecho de eficácia	n = 333	n = 336	n = 132	n = 119	n = 200	n = 217
Tempo para progressão – Eventos n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Mediana[a] (IC 95%)	6,2 meses (4,9; 6,9)	3,5 meses (2,9; 4,2)	7,0 (6,2; 8,8)	5,6 (3,4; 6,3)	4,9 (4,2; 6,3)	2,9 (2,8; 3,5)
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,55 (0,44; 0,69)		0,55 (0,38; 0,81)		0,54 (0,41; 0,72)	
Valor p[c]	< 0,0001		0,0019		< 0,0001	
Sobrevida global – Eventos (Mortes) n (%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
Razão de risco[b] (IC 95%)	0,57 (0,40; 0,81)		0,39 (0,19; 0,81)		0,65 (0,43; 0,97)	
Valor p[c,d]	< 0,05		< 0,05		< 0,05	
Taxa de resposta População[e] n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR[f] n (%)	20(6)	2(< 1)	8(6)	2(2)	12(6)	0(0)
PR[f] n (%)	101(32)	54(17)	49(38)	27(25)	52(28)	27(13)
nCR[f,g] n (%)	21(7)	3(< 1)	8(6)	2(2)	13(7)	1(< 1)
CR+ PR[f] n	121 (38)	56 (18)	57(45)	29(26)	64(34)	27(13)

(%)						
Valor p[h]	< 0,0001		0,0035		< 0,0001	
Duração mediana da resposta						
CR[f]	9,9 meses	NE[i]	9,9 meses	NE	6,3 meses	NA[j]
nCR[f]	11,5 meses	9,2 meses	NE	NE	11,5 meses	9,2 meses
CR + PR[f]	8,0 meses	5,6 meses	8,1 meses	6,2 meses	7,8 meses	4,1 meses

[a] Estimativa de Kaplan-Meier.
[b] A razão de risco é baseada no modelo de risco proporcional Cox com o tratamento como variável simples independente. O valor da taxa de risco menor que 1 indica uma vantagem para o **VELCADE®**.
[c] O valor p baseou-se no test log-rank estratificado incluindo a randomização dos fatores de estratificação.
[d] O valor p preciso não pode ser calculado.
[e] A resposta da população inclui pacientes que tiveram a doença mensurada na linha de base e receberam pelo menos uma dose da droga em estudo.
[f] Critério EBMT, nCR de acordo com todos os critérios para Resposta Completa mas apresenta imunofixação positiva. Sob os critérios EBMT, nCR está na categoria de resposta parcial.
[g] Em 2 pacientes a imunofixação foi desconhecida.
[h] O valor p para a taxa de resposta (CR + PR) proveniente do teste p-Cochran-Mantel-Haenszel chi-square foi ajustado para os fatores de estratificação.
[i] NE Não estimável.
[j] NA Não aplicável, nenhum paciente encontra-se nesta categoria.

Estudo clínico aberto e randomizado para mieloma múltiplo recidivado comparando VELCADE® intravenoso (IV) com subcutâneo (SC)

Um estudo aberto, randomizado, Fase 3 de não-inferioridade comparou a eficácia e a segurança da administração subcutânea (SC) de **VELCADE®** versus a administração intravenosa (IV).

Este estudo incluiu 222 pacientes com mieloma múltiplo recidivado, os quais foram randomizados a uma taxa de 2:1 para receber 1,3 mg/m^2 de **VELCADE®** pelas vias SC ou IV por 8 ciclos. Foi permitido aos pacientes que não tiveram uma resposta ótima [menos que a Resposta Completa (CR)] para o tratamento com **VELCADE®** isolado após 4 ciclos que recebessem 20 mg de dexametasona por dia no dia e após a administração de **VELCADE®**. Pacientes com neuropatia periférica Grau ≥ 2 na linha de base ou contagem de plaquetas < 50.000/mcL foram excluídos. Um total de 218 pacientes foram avaliáveis para resposta.

Os fatores de estratificação foram baseados no número de linhas de tratamento prévio que o paciente recebeu (1 linha anterior versus mais de 1 linha de tratamento), e no estadio do sistema de estadiamento internacional – ISS (incorporando microglobulina-beta$_2$ – níveis de microglobulina e albumina; Estadios I, II ou III).

As características dos pacientes e da doença na linha de base do estudo estão resumidas na **Tabela 7**.

Tabela 7: Resumo das características dos pacientes e da doença no estudo clínico Fase 3 de VELCADE® IV versus SC.

Características do paciente	IV	SC
	N = 74	**N = 148**
Idade mediana em anos (faixa)	64,5 (38, 86)	64,5 (42, 88)
Sexo: masculino/feminino	64% / 36%	50% / 50%
Raça: caucasiano/asiático	96% / 4%	97% / 3%
Escore do "performance status" de Karnofsky 70	16%	22%
Características da doença		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadeia leve	72% / 19% / 8%	65% / 26% / 8%
Estadiamento[a] ISS I/II/III (%)	27/41/32	27/41/32
Microglubulina-beta$_2$ mediana (9 mg/L)	4,25	4,20
Albumina mediana (g/L)	3,60	3,55
Depuração de creatinina ≤30 mL/min [n (%)]	2 (3%)	5 (3%)
Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico (anos)	2,93	2,68
Número de linhas terapêuticas prévias de tratamento		
1 linha prévia	65%	62%
> 1 linha prévia	35%	38%

O estudo atingiu seu objetivo primário de não-inferioridade para taxa de resposta (CR + PR) após 4 ciclos de **VELCADE®** como agente isolado para ambas as vias SC e IV, 42% em ambos os grupos. Adicionalmente, os desfechos de eficácia relacionados à resposta secundária e ao tempo até o evento mostraram resultados consistentes para as vias de administração SC e IV. (**Tabela 8**)

Tabela 8: Resumo da análise de eficácia para a via de administração SC de VELCADE® comparada à IV.

	VELCADE® IV		VELCADE® SC
População de resposta avaliável[a]	**n = 73**		**n = 145**
Taxa de resposta em 4 ciclos			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
valor p[b]		0,00201	
CR n (%)	6(8)		9(6)
PR n (%)	25(34)		52(36)
nCR n (%)	4(5)		9(6)
Taxa de resposta em 8 ciclos			
ORR (CR+PR)	38(52)		76(52)
p-value[b]		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29(40)		61(42)
nCR n (%)	7(10)		14(10)
População com intenção de tratar[c]	**n=74**		**n=148**
Mediana do tempo de progressão, meses	9,4		10,4

(IC 95%)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Taxa de risco (IC 95%)[d]	0,839 (0,564; 1,249)	
Valor p[e]	0,38657	
Sobrevida livre de progressão, meses	8,0	10,2
(IC 95%)	(6,7; 9,8)	(8,1;10,8)
Razão de risco (IC 95%)[d]	0,824 (0,574; 1,183)	
Valor p[e]	0,295	
Sobrevida global de 1 ano (%)[f]	76,7	72,6
(IC 95%)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] Todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose não-zero da medicação do estudo e tiveram doença mensurável no início do estudo.
[b] Valor p é para a hipótese de não-inferioridade que o braço SC mantém pelo menos 60% da taxa de resposta no braço IV.
[c] 222 pacientes foram inscritos no estudo; 221 pacientes foram tratados com **VELCADE®**.
[d] A estimativa das razões de risco é baseada em um modelo Cox ajustado para os fatores de estratificação: estadio ISS e número de linhas anteriores.
[e] Teste de log rank ajustado para os fatores de estratificação: estadio ISS e número de linhas de tratamento anteriores.
[f] A duração mediana de acompanhamento é de 11,8 meses.

A **Tabela 9** apresenta um resumo de tabulação cruzada de melhor resposta por algoritmo após 4 ciclos versus após 8 ciclos para pacientes que receberam dexametasona. Oitenta e dois pacientes no grupo de tratamento SC e 39 pacietnes no grupo de tratamento IV receberam dexametasona após o Ciclo 4. Dexametasona teve efeito similar na melhora da resposta em ambos os braços de tratamento:

- 30% (SC) e 30% (IV) dos pacientes sem nenhuma resposta no final do Ciclo 4 obtiveram uma resposta mais tarde.
- 13% (SC) e 13% (IV) dos pacientes com PR no final do Ciclo 4 obtiveram um CR mais tarde.

Tabela 9: Tabulação cruzada do resumo da melhor resposta após 4 ciclos versus após 8 ciclos para pacientes que receberam dexametasona.

	---------- Melhor resposta após 8 ciclos ---------- (N=121)			
Grupo de tratamento	Total	---------- Categoria, n (%) ----------		
Melhor resposta no Ciclo 4[a]	n (%)	CR	PR	Não-respondedor
IV	39 (32)	3 (8)	20 (51)	16 (41)
CR	1 (1)	1 (100)	0	0
PR	15 (12)	2 (13)	13 (87)	0
Não-respondedor	23 (19)	0	7 (30)	16 (70)
SC	82 (68)	8 (10)	41 (50)	33 (40)
CR	4 (3)	4 (100)	0	0
PR	31 (26)	4 (13)	27 (87)	0
Não-respondedor	47 (39)	0	14 (30)	33 (70)

[a] Avaliação da resposta por algoritmo de computador validado. Este algoritmo incorpora uma avaliação consistente de todos os dados requeridos para resposta pelo critério modificado de EBMT.

Em relação aos resultados reportados anteriormente, a ORR após 8 ciclos de tratamento (52% em ambos os grupos de tratamento) e o tempo para progressão (mediana de 10,4 meses e 9,4 meses nos grupos de tratamento SC e IV, respectivamente), incluindo os efeitos da inclusão de dexametasona do Ciclo 5 em diante, foram maiores que o observado no estudo de registro anterior com **VELCADE®** IV como agente único (38% ORR e TTP mediana de 6,2 meses para o braço de **VELCADE®**). O tempo para progressão e ORR foram também maiores quando comparados ao subgrupo de pacientes que receberam apenas 1 linha de tratamento anterior (43% ORR e TTP mediana de 7,0 meses) (**Tabela 6**).

Referências bibliográficas

1. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html
2. Bladé J et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol. 1998 102(5): 1115-23.
3. Paul G. Richardson, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Michael W. Schuster, M.D., David Irwin, M.D., Edward A. Stadtmauer, M.D., Thierry Facon, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Dina Ben-Yehuda, M.D., Sagar Lonial, M.D. et al., for the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2005;352:2487-98.
4. Jesús F. San Miguel, M.D., Ph.D., Rudolf Schlag, M.D., Nuriet K. Khuageva, M.D., Ph.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D., Ofer Shpilberg, M.D., Ph.D., Martin Kropff, M.D. et al., for the VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2008; 359:906-17.
5. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhtman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol. 2011; 12(5): 431-40.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O bortezomibe é um inibidor reversível da atividade do tipo quimiotripsina do proteassoma 26S em células de mamíferos. O proteassoma 26S é um complexo proteico grande que degrada proteínas ubiquitinadas. A via da ubiquitina-proteassoma representa um papel essencial na regulação da

concentração intracelular de proteínas específicas, mantendo, desta forma, a homeostase intracelular. A inibição do proteassoma 26S impede esta proteólise dirigida o que pode afetar as cascatas múltiplas de sinalização dentro da célula. Esta interrupção dos mecanismos normais de homeostasia pode levar à morte celular. Os experimentos demonstraram que o bortezomibe é citotóxico para uma variedade de tipos de células neoplásicas *in vitro*. O bortezomibe causa um retardo no crescimento tumoral *in vivo* em modelos tumorais pré-clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética

Após a administração intravenosa em bolus de 1,0 mg/m^2 e 1,3 mg/m^2 em onze pacientes com mieloma múltiplo, a média da concentração plasmática máxima de bortezomibe foi, respectivamente, de 57 e 112 ng/mL após a primeira dose. Em doses subsequentes, a média observada da concentração plasmática máxima variou de 67 a 106 ng/mL para dose de 1,0 mg/m^2 e 89 a 120 ng/mL para a dose de 1,3 mg/m^2. A meia-vida média de eliminação de bortezomibe após o regime de múltiplas doses variou de 40 a 193 horas. O bortezomibe é eliminado mais rapidamente após a primeira dose do que após as doses subsequentes. As médias totais de depuração corporal foram de 102 e 112 L/h após a primeira dose de 1,0 mg/m^2 e 1,3 mg/m^2 , respectivamente, e variou de 15 a 32 L/h após doses subsequentes de 1,0 mg/m^2 e 1,3 mg/m^2, respectivamente.

No sub-estudo de farmacocinética/farmacodinâmica do estudo Fase 3, após uma injeção IV em bolus ou SC de uma dose de 1,3 mg/m^2 a pacientes com mieloma múltiplo (n = 14 para IV, n = 17 para SC), a exposição sistêmica total após a administração de repetidas doses (AUC_{last}) foi equivalente para as vias de administração SC e IV. A C_{max} após administração SC (20,4 ng/mL) foi menor que a IV (223 ng/mL). A razão da média geométrica para AUC_{last} foi 0,99 e intervalos de confiança de 90% foram 80,18% - 122,80%.

Distribuição

O volume médio de distribuição de bortezomibe variou de 1659 a 3294 litros após a primeira dose ou após a administração de repetidas doses de 1,0 mg/m^2 ou 1,3 mg/m^2 em pacientes com mieloma múltiplo. Isto sugere que o bortezomibe se distribui amplamente através dos tecidos periféricos. A ligação do bortezomibe às proteínas plasmáticas foi em média 83% na faixa de concentração de 100-1000 ng/mL.

Metabolismo

Estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos e isoenzimas do citocromo P450 humano indicam que o bortezomibe é metabolizado principalmente por oxidação via isoenzimas 3A4, 2C19 e

1A2 do citocromo P450. O metabolismo do bortezomibe pelas enzimas CYP 2D6 e 2C9 é mínimo. A principal via metabólica é remoção de um átomo de boro para formar dois metabólitos sem boro que subsequentemente sofrem hidroxilação para diversos metabólitos. Os metabólitos sem boro do bortezomibe são inativos como inibidores do proteassoma 26S. Dados agrupados do plasma de 8 pacientes aos 10 minutos e aos 30 minutos após a administração IV indicam que os níveis plasmáticos de metabólitos são baixos em comparação ao fármaco-mãe.

Eliminação

As vias de eliminação do bortezomibe não foram caracterizadas em seres humanos.

Populações especiais

Idade, sexo e raça

Os efeitos da idade, sexo e raça sobre a farmacocinética do bortezomibe não foram avaliados.

Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética do bortezomibe IV foi avaliado em 51 pacientes no tratamento com doses de bortezomibe variando de 0,5 a 1,3 mg/m^2. Quando comparado aos pacientes com função hepática normal, a insuficiência hepática leve não altera a AUC da dose-normalizada de bortezomibe. Contudo, os valores médios de AUC da dose-normalizada foram aumentados em aproximadamente 60% em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Baixas doses iniciais são recomendadas em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, e esses pacientes devem ser cautelosamente monitorados.

Insuficiência renal

Um estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Os pacientes foram classificados de acordo com seus valores de depuração de creatinina (CrCL) dentro dos seguintes grupos: Normal (CrCL > 60mL/min/1,73m^2, n=12), Intermediário (CrCL = 40-59mL/min/1,73m^2, n=10), Moderado (CrCL = 20-39 mL/min/1,73 m^2, n=9) e Grave (CrCL < 20mL/min/1,73m^2, n=3). Um grupo de pacientes em diálise que recebeu a dose após a diálise também foi incluído no estudo (n=8). Os pacientes receberam dose intravenosa de 0,7-1,3 mg/m^2 de bortezomibe 2 vezes por semana. A exposição ao bortezomibe (dose-normalizada AUC e $C_{máx}$) foi comparável entre todos os grupos.

CONTRAINDICAÇÕES

VELCADE® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

VELCADE® deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE®** pela via intratecal. **VELCADE®** deve ser administrado somente pelas vias intravenosa e subcutânea. **VELCADE® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

Em geral, o perfil de segurança de pacientes tratados com **VELCADE®** em monoterapia foi similar ao observado em pacientes tratados com **VELCADE®** combinado com melfalana e prednisona.

Neuropatia periférica

O tratamento com **VELCADE®** causa neuropatia periférica que é predominantemente sensorial. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensorial periférica.

Pacientes com sintomas pré-existentes (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo Grau ≥ 3) durante o tratamento com **VELCADE®**. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza. No estudo Fase 3 comparando **VELCADE®** IV versus SC, a incidência de eventos de neuropatia periférica Grau ≥ 2 foi de 24% para SC e de 41% para IV (p = 0,0124). Neuropatia periférica Grau ≥ 3 ocorreu em 6% dos pacientes no grupo de tratamento SC, comparado a 16% no grupo de tratamento IV (p = 0,0264) (**Tabela 17**). Portanto, pacientes com neuropatia periférica pré-existente ou com alto risco de neuropatia periférica podem se beneficiar com o uso de **VELCADE®** subcutâneo.

Pacientes que apresentarem piora ou aparecimento de neuropatia periférica podem exigir uma mudança de dose, esquema de tratamento ou via de administração para SC. Após o ajuste de doses, a melhora ou resolução da neuropatia periférica foi relatada em 51% dos pacientes com neuropatia periférica Grau ≥ 2 no estudo Fase 3 com agente único, de **VELCADE®** versus dexametasona. A melhora ou resolução da neuropatia periférica foi relatada em 73% dos pacientes que descontinuaram o medicamento devido à neuropatia periférica Grau 2 ou que apresentaram neuropatia periférica Grau ≥ 3 nos estudos Fase 2.

Hipotensão

Em estudos Fase 2 e 3 como agente único para o tratamento de mieloma múltiplo, a incidência de hipotensão (postural, ortostática e hipotensão inespecífica) foi de 11 a 12%. Estes eventos são observados ao longo do tratamento. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de síncope, pacientes recebendo medicamentos sabidamente associados com hipotensão e pacientes desidratados. A conduta na hipotensão ortostática/postural deve incluir ajuste da medicação anti-hipertensiva, hidratação ou administração de mineralocorticoides e/ou simpatomiméticos.

Alterações cardíacas

Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e/ou início de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo têm sido relatados, incluindo relatos em pacientes com pouco ou nenhum risco de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Pacientes com fatores de risco ou com doença cardíaca pré-existente devem ser cuidadosamente monitorados. Em um estudo Fase 3 com agente único, de **VELCADE®** versus dexametasona, a incidência de qualquer alteração cardíaca que aparece com o tratamento foi de 15% e 13%, respectivamente. A incidência de eventos de insuficiência cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e edema pulmonar) foi similar nos grupos de **VELCADE®** e dexametasona, 5% e 4%, respectivamente. Houve casos isolados de prolongamento do intervalo QT em estudos clínicos; a causalidade não foi estabelecida.

Eventos hepáticos

Têm sido relatados casos raros de insuficiência hepática aguda em pacientes recebendo medicações concomitantes múltiplas e com sérias condições médicas de base. Outros eventos adversos relatados incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação de **VELCADE®**. Há informações limitadas relacionadas à re-exposição nestes pacientes.

Distúrbios pulmonares

Houve casos raros relatados de doença pulmonar infiltrante difusa aguda de etiologia desconhecida, tais como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) em pacientes recebendo **VELCADE®**. Alguns desses eventos têm sido fatais. Uma proporção mais elevada desses efeitos foi relatada no Japão. Na ocorrência de um evento pulmonar ou na piora de sintomas pulmonares já existentes, uma rápida avaliação diagnóstica deve ser realizada e os pacientes tratados apropriadamente.

Em um estudo clínico, dois pacientes que receberam altas doses de citarabina (2g/m^2 por dia) por infusão contínua com daunorrubicina e **VELCADE®** para recaída de leucemia mieloide aguda morreram com ARDS precocemente durante o tratamento.

Exames laboratoriais

O resultado do hemograma completo deve ser frequentemente monitorado durante o tratamento com **VELCADE®**.

Trombocitopenia/ Neutropenia

VELCADE® está associado com trombocitopenia e neutropenia. As plaquetas tiveram seu nível mais baixo no Dia 11 de cada ciclo de tratamento com **VELCADE®** e normalmente recuperaram seu nível basal no próximo ciclo. O padrão cíclico de redução e recuperação da contagem de plaquetas permanece consistente nos estudos de mieloma múltiplo, com nenhuma evidência de trombocitopenia ou neutropenia cumulativas em nenhum dos regimes estudados.

A contagem de plaquetas deve ser monitorada antes de cada dose de **VELCADE®**. O tratamento deve ser interrompido quando a contagem de plaquetas for < 25.000/mcL. Existem relatos de hemorragia gastrintestinal e intracerebral associadas com **VELCADE®**. Transfusão e cuidados de suporte devem ser considerados.

No estudo de mieloma múltiplo com **VELCADE®** como agente único versus dexametasona, a média das contagens mais baixas de plaquetas foi aproximadamente 40% da condição basal. A gravidade da trombocitopenia relacionada à contagem de plaquetas antes do tratamento está na **Tabela 10** para estudos de Fase 3 com agente único. A incidência de eventos de sangramento significativo (≥ Grau 3) foi similar em ambos os braços **VELCADE®** (4%) e dexametasona (5%).

Tabela 10: Gravidade da trombocitopenia relacionada à contagem de plaquetas antes do tratamento nos estudos Fase 3 com agente único de VELCADE® vs dexametasona.

Contagem de plaquetas antes do tratamento[a]	Número de pacientes (N=331)[b]	Número de pacientes com contagem de plaquetas < 10.000/mcL	Número (%) de pacientes com contagem de plaquetas entre 10.000 e 25.000 /mcL
≥ 75.000/mcL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥ 50.000/mcL - < 75.000/mcL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥ 10.000/mcL - < 50.000/mcL	7	1 (14%)	5 (71%)

[a] Níveis basais de contagem de plaquetas de 50000/mcL foi requerida para elegibilidade do paciente para o estudo.
[b] Faltam dados de contagem basal para 1 paciente.

Eventos adversos gastrintestinais

O tratamento com **VELCADE®** pode causar náusea, diarreia, constipação e vômito que exigem, algumas vezes, uso de anti-heméticos e medicamentos antidiarreicos. A reposição de líquidos e eletrólitos deve ser realizada para evitar a desidratação. Uma vez que alguns pacientes em tratamento com **VELCADE®** podem apresentar vômito e/ou diarreia, os pacientes devem ser orientados como proceder para evitar a desidratação. Os pacientes devem ser instruídos para procurar o médico se apresentarem sintomas de vertigem, tontura ou desmaios.

Síndrome da lise tumoral

Uma vez que **VELCADE®** é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, as complicações da síndrome da lise tumoral podem ocorrer. Os pacientes sob risco de síndrome da lise tumoral são aqueles com carga tumoral alta antes do tratamento. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e as precauções apropriadas devem ser tomadas.

Pacientes com insuficiência hepática

O bortezomibe é metabolizado pelas enzimas hepáticas e sua exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Esses pacientes devem ser tratados com doses iniciais reduzidas de **VELCADE®** e monitorados com relação à toxicidade.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em pacientes recebendo **VELCADE®**. SEPR é um distúrbio neurológico raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, cefaleia, letargia, confusão mental, cegueira, entre outros distúrbios visuais e neurológicos. Exames de imagem do cérebro, preferencialmente RMN (Ressonância Magnética Nuclear) são usados para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com SEPR em desenvolvimento, descontinue **VELCADE®**. A segurança em reiniciar o tratamento com **VELCADE®** em pacientes com histórico de SEPR não é conhecida.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com bortezomibe.

O bortezomibe demonstrou atividade clastogênica (aberrações cromossômicas estruturais) em teste *in vitro* de aberrações cromossômicas usando células de ovário de hamster Chinês. O bortezomibe não foi genotóxico no teste *in vitro* de mutagenicidade (teste de Ames) e no teste *in vivo* de micronúcleos em camundongos.

Não foram realizados estudos de fertilidade com bortezomibe, mas foi realizada avaliação dos tecidos reprodutivos nos estudos de toxicidade geral. No estudo de toxicidade de 6 meses em rato, foram

observados efeitos degenerativos no ovário em doses ≥ 0,3 mg/m^2 (um quarto da dose clínica recomendada) e alterações degenerativas nos testículos ocorreram com 1,2 mg/m^2. **VELCADE®** pode ter um potencial efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Achados de toxicidade em animais

Toxicidade cardiovascular:

Estudos em macacos mostraram que a administração de doses aproximadamente o dobro da dose clínica recomendada resultaram em aumento da frequência cardíaca seguido de significante hipotensão progressiva, bradicardia e morte 12-14 horas após a administração. Doses ≥ 1,2 mg/m^2 induziram alterações proporcionais à dose nos parâmetros cardíacos. O bortezomibe distribuiu-se para a maioria dos tecidos, incluindo o miocárdio. Em um estudo de toxicidade de dose repetida em macaco também foram observadas hemorragia, inflamação e necrose miocárdica.

Administração crônica:

Em estudos em animais em dose e esquema posológico similar ao recomendado para pacientes (duas vezes por semana, durante duas semanas, seguido de uma semana de descanso), os sinais de toxicidade observados incluíram anemia grave e trombocitopenia, toxicidade gastrintestinal, neurológica e do sistema linfático. Efeitos neurotóxicos em estudos animais incluíram edema axonal e degeneração em nervos periféricos, raízes espinhais dorsais e tratos da medula espinhal. Adicionalmente, hemorragia multifocal e necrose no cérebro, olho e coração foram observadas.

Gravidez (Categoria D)

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **VELCADE®**.

O bortezomibe não foi teratogênico em estudos pré-clínicos de toxicidade sobre o desenvolvimento em ratos e coelhos na maior dose testada [0,075 mg/kg (0,5 mg/m^2) em ratos e 0,05 mg/kg (0,6 mg/m^2) em coelhos] quando administrado durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente a metade da dose clínica de 1,3 mg/m^2 com base na área de superfície corporal.

Coelhas prenhas que receberam 0,05 mg/kg (0,6 mg/m^2) de bortezomibe durante a organogênese apresentaram perda pós-implantação significante e número reduzido de fetos vivos. Os fetos vivos destas ninhadas também apresentaram reduções significantes no peso fetal. A dose é aproximadamente metade da dose clínica de 1,3 mg/m^2 com base na área de superfície corporal.

Não foram conduzidos estudos de transferência placentária de bortezomibe. Não existem estudos controlados em mulheres grávidas. Se **VELCADE®** for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

As pacientes devem ser orientadas sobre o uso de medidas contraceptivas eficazes e para evitar a amamentação durante o tratamento com **VELCADE®.**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O médico deverá ser informado imediatamente em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não existem dados sobre a excreção de bortezomibe no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes devido a **VELCADE®**, as mulheres devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento com **VELCADE®**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Uma vez que **VELCADE®** pode estar associado à fadiga, tontura, síncope, hipotensão ortostática/postural, diplopia ou visão turva, os pacientes devem ser orientados para não dirigir veículos ou operar máquinas se houver ocorrência de qualquer destes sintomas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não foram observadas diferenças gerais em segurança e efetividade entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais novos recebendo **VELCADE®**; entretanto, uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais velhos não pode ser afastada. A segurança e a eficácia de **VELCADE®** em crianças não foi estabelecida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro e ex vivo* em animais indicam que o bortezomibe é um inibidor fraco das isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 do citocromo P450. Baseado na ação limitada (7%) do CYP2D6 sobre o metabolismo do bortezomibe, não é esperado que o CYP2D6 afete a disposição global do bortezomibe.

Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de cetoconazol, potente inibidor do CYP3A4, na farmacocinética de **VELCADE®**, demonstrou aumento na média de AUC de bortezomibe 35%, baseado em dados de 12 pacientes. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de bortezomibe com potentes inibidores do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir).

Em um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito do omeprazol, potente inibidor do CYP2C19, na farmacocinética de **VELCADE®**, não foi demonstrada alteração significativa na farmacocinética de bortezomibe, baseado em dados provenientes de 17 pacientes.

Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, na farmacocinética de **VELCADE®** demonstrou uma redução média de AUC de bortezomibe de 45%, baseado nos dados obtidos de 6 pacientes. Portanto, o uso concomitante de

VELCADE® com indutores potentes do CYP3A4 não é recomendado, já que a eficácia pode ser reduzida. Exemplos de indutores do CYP3A4 são rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João. No mesmo estudo de interação medicamentosa, foi avaliado o efeito de dexametasona, um indutor fraco de CYP3A4. Baseado nos dados obtidos de 7 pacientes, não houve efeito significativo na farmacocinética de bortezomibe.

Um estudo de interação medicamentosa avaliando o efeito de melfalana-prednisona sobre **VELCADE®** mostrou um aumento de 17% na AUC média de bortezomibe baseado em dados de 21 pacientes. Isto não é considerado clinicamente relevante.

Pacientes que estão recebendo tratamento concomitante com **VELCADE®** e fármacos inibidores ou indutores da enzima 3A4 do citocromo P450 devem ser monitorados de perto no que se refere a sinais de toxicidade ou eficácia reduzida.

Durante os estudos clínicos, foram relatadas hipoglicemia e hiperglicemia em pacientes diabéticos recebendo hipoglicemiantes orais. Pacientes em tratamento com agentes antidiabéticos orais e que recebem **VELCADE®** podem necessitar monitoramento da glicemia e ajuste da dose da medicação antidiabética.

Os pacientes devem ser orientados sobre o uso de medicações concomitantes que podem estar associadas à neuropatia periférica, tais como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína ou estatinas, ou com redução da pressão arterial.

Interações com exames de laboratório

Não são conhecidas.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As embalagens de **VELCADE®** devem ser mantidas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidas da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, a solução resultante deve ser clara e incolor.

O medicamento reconstituído pode ser administrado em até 8 horas após o preparo se estiver a uma temperatura inferior a 25°C. A solução reconstituída pode ser armazenada por até 8 horas no frasco original, podendo permanecer em uma seringa por até 3 horas nesta mesma temperatura. Não pode ser armazenado a uma temperatura maior que 30°C.

Após preparo, manter por até 8 horas no frasco original ou por até 3 horas na seringa, a uma temperatura inferior a 25ºC.

Aspecto físico

VELCADE® é um pó ou massa de cor branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

VELCADE® pode ser administado por ambas as vias IV ou SC.

Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL).

Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.

A embalagem de **VELCADE® 3,5 mg** contém adesivos que sinalizam a via de administração a ser utilizada. Estes adesivos devem ser colados diretamente no frasco-ampola e na seringa de **VELCADE®** durante sua reconstituição com a finalidade de alertar o profissional de saúde quanto à correta via de administração.

O conteúdo de cada frasco-ampola de **VELCADE®** deve ser reconstituído apenas com solução salina normal (0,9%), de acordo com as seguintes instruções baseadas na via de administração:

	IV	SC
Volume de diluente (solução salina – 0,9%) adicionado para reconstituir um frasco-ampola	3,5 mL	1,4 mL
Concentração final após reconstituição (mg/mL)	1,0 mg/mL	2,5 mg/mL

VELCADE® deve ser administrado em injeção intravenosa ou subcutânea. Quando administrado em injeção intravenosa, **VELCADE®** é injetado em bolus (3-5 segundos), através de cateter intravenoso periférico ou central, seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%.
Para administração subcutânea, a solução reconstituída é injetada na coxa (direita ou esquerda) ou abdome (esquerdo ou direito). Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas. Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior, e nunca em áreas em que o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido.
Se ocorrerem reações no local da injeção após a administração subcutânea de **VELCADE®**, uma solução menos concentrada de **VELCADE®** (1 mg/mL ao invés de 2,5 mg/mL) pode ser administrada por via subcutânea, ou alterada para injeção IV.

Como cada via de administração apresenta diferente concentração da solução reconstituída, deve-se ter cuidado no momento de calcular o volume a ser administrado.
Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as administrações consecutivas de **VELCADE®**.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE®** pela via intratecal. **VELCADE®** deve ser administrado somente pelas vias intravenosa ou subcutânea. **VELCADE® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

- **Monoterapia**

Mieloma Múltiplo Recidivado

Dose recomendada
A dose recomendada de **VELCADE®** é de 1,3 mg/m^2/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (Dias 1, 4, 8 e 11), seguido por um período de repouso de 10 dias (Dias 12 a 21).
Este período de 3 semanas é considerado como um ciclo de tratamento. Para extensão do tratamento além de 8 ciclos, **VELCADE®** pode ser administrado no esquema padrão ou no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (Dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (Dias 23 a 35).
Deve ser observado intervalo de pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **VELCADE®**.
Em estudos clínicos, pacientes com resposta completa (CR) confirmada receberam 2 ciclos adicionais de **VELCADE®**. Recomenda-se que pacientes que respondem ao **VELCADE®** recebam até 8 ciclos de tratamento.

Modificação da dose e reinício do tratamento

O tratamento com **VELCADE®** deve ser interrompido ao início de qualquer evidência de toxicidade não hematológica de Grau 3 ou hematológica de Grau 4, excluindo neuropatia. Após a remissão dos sintomas de toxicidade, o tratamento com **VELCADE®** pode ser reiniciado com dose 25% menor (1,3 mg/m^2/dose reduzida para 1,0 mg/m^2/dose; 1,0 mg/m^2/dose reduzida para 0,7 mg/m^2/dose). A **Tabela** a seguir contém a recomendação para modificação da dose em pacientes que apresentarem dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica relacionada ao **VELCADE®**. Neuropatia autonômica severa resultando na interrupção ou descontinuação do tratamento foi reportada. Pacientes com neuropatia grave pré-existente devem ser tratados com **VELCADE®** somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

Tabela 11: Recomendação para modificação da dose de VELCADE® na presença de dor neuropática e/ou neuropatia periférica sensorial ou motora relacionada ao tratamento.

Gravidade dos sinais e sintomas de neuropatia periférica[a]	**Modificação do esquema posológico**
Grau 1 (assintomática, perda dos reflexos tendinosos profundos ou parestesia) sem dor ou perda de atividade	Nenhuma ação
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados, limitando as atividades instrumentais da vida diária (AVD))[b]	Reduzir a dose de **VELCADE®** para 1,0 mg/m^2 ou alterar o esquema de tratamento para 1,3 mg/m^2 uma vez por semana.
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves, limitando as AVD de autocuidado[c])	Interromper o tratamento com **VELCADE®** até a remissão da toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de **VELCADE®** (0,7 mg/m^2) uma vez por semana.
Grau 4 (consequências que ameaçam a vida do paciente; indicado intervenção urgente)	Descontinuar o tratamento com **VELCADE®**.

[a] Classificação baseada no NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.
[b] AVD instrumentais: Refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, administrar o dinheiro etc.
[c] AVD de autocuidados: refere-se a tomar banho, vestir e despir-se, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos e não estar acamado.

Obs.: A redução da dose de **VELCADE®**, recomendada quando da ocorrência de dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica relacionada ao tratamento, pode levar à redução da eficácia do tratamento.

- **Terapia combinada**

Mieloma múltiplo não tratado previamente - Pacientes não elegíveis a transplante de células-tronco

Dose recomendada em combinação com melfalana e prednisona

VELCADE® (bortezomibe) para injeção é administrado em combinação com melfalana e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos Ciclos 1 a 4, **VELCADE®** é administrado 2 (duas) vezes por semana (Dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos Ciclos 5 a 9, **VELCADE®** é administrado uma vez por semana (Dias 1, 8, 22 e 29).

Tabela 12: Regime de dose recomendada para VELCADE® quando usado em combinação com melfalana e prednisona para pacientes sem tratamento anterior para mieloma múltiplo e não elegíveis a transplante de medula óssea.

VELCADE® 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
VELCADE® (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
Mel (9 mg/m^2) Pred (60 mg/m$^{2)}$	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

VELCADE® 1x (uma vez) por semana (Ciclos 5 a 9)									
Semana	**1**				**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
VELCADE® (1,3 mg/m$^{2)}$	Dia 1	--	--	--	Dia 8	período de descanso	Dia 22	Dia 29	período de descanso
Mel(9 mg/m^2) Pred (60 mg/m^2)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso

Mel = melfalana, Pred = prednisona

Guia de manuseio de dose para terapia combinada com melfalana e prednisona

Modificação de dose e reinício quando **VELCADE®** é administrado em combinação com melfalana e prednisona.

Antes de inicar um novo ciclo de terapia:

- Contagem de plaquetas deve ser ≥ 70 x 10^9/L e a contagem absoluta de neutrófilos deve ser ≥ 1,0 x 10^9/L.
- Toxicidade não-hematológica deve ser resolvida até Grau 1 ou condição basal.

Tabela 13: Modificação de dose durante os ciclos subsequentes.

Toxicidade	**Modificação ou atraso na dose**

Toxicidade hematológica durante um ciclo:	
▪ Caso seja observada no ciclo anterior neutropenia ou trombocitopenia Grau 4 prolongada ou trombocitopenia com sangramento	Considerar redução de 25% da dose de melfalana no próximo ciclo.
• Caso a contagem de plaquetas ≤ 30 × 10^9/L ou contagem absoluta de neutrófilos ≤0,75 x 10^9/L observada no dia de dose de **VELCADE®** (exceto Dia 1)	**VELCADE®** deve ser interrompido.
• Se muitas doses de **VELCADE®** forem suspensas no mesmo ciclo (≥ 3 doses durante a administração de duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal)	A dose de **VELCADE®** deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de 1,3 mg/m^2 para 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 para 0,7 mg/m^2).
Toxicidade não-hematologica ≥ Grau 3	Terapia com **VELCADE®** deve ser interrompida até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, **VELCADE®** pode ser reiniciado com uma redução de 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 e/ou neuropatia periférica relacionadas a **VELCADE®**, manter e/ou modificar **VELCADE®** conforme **Tabela 11**.

Para informação adicional relacionada a melfalana e prednisona, veja informações de bula do fabricante.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética de **VELCADE®** não é influenciada pela gravidade da insuficiência renal. Desta forma, não é necessário ajuste da dose de **VELCADE®** em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de **VELCADE®**, o medicamento deve ser administrado após o procedimento de diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve não requerem ajuste de dose inicial e devem ser tratados de acordo com a posologia recomendada de **VELCADE®**. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devem iniciar o tratamento com **VELCADE®** utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m^2 por

injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m^2 ou reduções de dose para 0,5 mg/m^2 podem ser considerados, com base na tolerância do paciente (veja **Tabela 14**).

Tabela 14: Modificação da dose inicial recomendada para VELCADE® em pacientes com insuficiência hepática

	Nível de bilirrubina	Nível de TGOs (AST)	Modificação na dose inicial
Leve	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nenhuma
	> 1,0x – 1,5x ULN	Qualquer	Nenhuma
Moderada	> 1,5x – 3x ULN	Qualquer	Redução da dose de **VELCADE®** para 0,7 mg/m^2 no primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m^2 ou redução para 0,5 mg/m^2 em ciclos subsequentes, com base na tolerância do paciente.
Grave	> 3x ULN	Qualquer	

Abreviações: TGOS = transaminase glutâmico oxoloacética sérica;
AST = aspartato aminotransferase; ULN = acima do limite da faixa de normalidade.

REAÇÕES ADVERSAS

Resumo dos estudos clínicos de VELCADE® IV em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário

A segurança e eficácia de **VELCADE®** foi avaliada em 3 estudos com a dose recomendada de 1,3 mg/m^2, incluindo um estudo Fase 3, randomizado, comparativo, versus dexametasona de 669 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado que já haviam recebido de 1 a 3 linhas terapêuticas anteriores (M34101-039); um estudo Fase 2, braço único, aberto, multicêntrico com 202 pacientes que haviam recebido pelo menos 2 terapias anteriores e demonstraram progressão da doença na terapia mais recente (M34101-025); e um estudo clínico Fase 2, dose-resposta em mieloma múltiplo recidivado em pacientes que tiveram progressão ou recidiva da doença após terapia de primeira linha com **VELCADE®** 1,0 mg/m^2 ou 1,3 mg/m^2 (M34100-024).

Tabela 15: Reações adversas ao medicamento VELCADE® em estudos de Fase 2 e Fase 3 de mieloma múltiplo refratário/recidivado.

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	Nº do estudo

Termo preferencial	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228[a])
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Trombocitopenia	115 (35%)	97 (43%)
Anemia	87 (26%)	74 (32%)
Neutropenia	62 (19%)	55 (24%)
Leucopenia	24 (7%)	15 (7%)
Linfopenia	15 (5%)	11 (5%)
Pancitopenia	2 (< 1%)	6 (3%)
Neutropenia febril	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Distúrbios cardíacos		
Arritmias	4 (1%)	2 (< 1%)
Taquicardia	9 (3%)	17 (7%)
Fibriliação atrial	6 (2%)	2 (< 1%)
Palpitações	5 (2%)	4 (2%)
Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca crônica	7 (2%)	8 (4%)
Edema pulmonar	6 (2%)	3 (1%)
Choque cardiogênico*	1 (< 1%)	-
Aparecimento de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	1 (< 1%)	-
“Flutter” atrial	1 (< 1%)	-
Bradicardia	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Distúrbios do ouvido e labirinto		
Audição prejudicada	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Distúrbios oftalmológicos		
Visão turva	9 (3%)	25 (11%)
Infecção e irritação conjuntiva	14 (4%)	7 (3%)
Distúrbios gastrintestinais		
Constipação	140 (42%)	97 (43%)
Diarreia	190 (57%)	116 (51%)
Náusea	190 (57%)	145 (64%)
Vômito	117 (35%)	82 (36%)
Dor gastrintestinal e abdominal, excluindo dor oral e na garganta	80 (24%)	48 (21%)
Dispepsia	32 (10%)	30 (13%)
Dor faringolaringeal	25 (8%)	19 (8%)

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	**Nº do estudo**	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228[a])
Refluxo gastroesofágico	10 (3%)	1 (< 1%)
Eructação	2 (< 1%)	4 (2%)
Distensão abdominal	14 (4%)	13 (6%)
Estomatite e ulceração da boca	24 (7%)	10 (4%)
Disfagia	4 (1%)	5 (2%)
Hemorragia gastrintestinal (trato gastrintestinal superior e inferior)[b]	7 (2%)	3 (1%)
Hemorragia retal (incluindo diarreia hemorrágica)	7 (2%)	3 (1%)
Ulceração da língua	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Ânsia de vômito	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hemorragia do trato gastrintestinal superior	1 (< 1%)	-
Hematemese	1 (< 1%)	-
Petéquias da mucosa oral	3 (< 1%)	-
Íleo paralítico	1 (< 1%)	2 (< 1%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Condições astênicas	201 (61%)	149 (65%)
Fraqueza	40 (12%)	44 (19%)
Fadiga	140 (42%)	118 (52%)
Letargia	12 (4%)	9 (4%)
Mal-estar	13 (4%)	22 (10%)
Pirexia	116 (35%)	82 (36%)
Rigidez	37 (11%)	27 (12%)
Edema de extremidades inferiores	35 (11%)	27 (12%)
Neuralgia	21 (6%)	5 (2%)
Dor no peito	26 (8%)	16 (7%)
Irritação e dor no local de administração	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Flebite no local de administração	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Distúrbios hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	1 (< 1%)	-
Testes de função hepática anormais	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Hepatite	2 (< 1%) no estudo M34101-040[c]	-

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	**Nº do estudo**	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228[a])
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade ao medicamento	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	26 (8%)	41 (18%)
Nasofaringite	45 (14%)	17 (7%)
Infecções do trato respiratório inferior e pulmões	48 (15%)	29 (13%)
Pneumonia[b]	21 (6%)	23 (10%)
Herpes zoster (incluindo forma multidérmica ou disseminada)	42 (13%)	26 (11%)
Herpes simples	25 (8%)	13 (6%)
Bronquite	26 (8%)	6 (3%)
Neuralgia pós-herpética	4 (1%)	1 (< 1%)
Sinusite	14 (4%)	15 (7%)
Faringite	6 (2%)	2 (< 1%)
Candidíase oral	6 (2%)	3 (1%)
Infecção do trato urinário	13 (4%)	14 (6%)
Infecção relacionada ao cateter	10 (3%)	6 (3%)
Sepse e bacteremia[b]	9 (3%)	9 (4%)
Gastroenterite	7 (2%)	-
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento		
Complicações relacionadas ao cateter	7 (2%)	8 (4%)
Investigações		
Aumento de ALT (alanina aminotransferase)	3 (< 1%)	10 (4%)
Aumento de AST (aspartato aminotransferase)	5 (2%)	12 (5%)
Aumento da fosfatase alcalina	6 (2%)	8 (4%)
Aumento de GGT (Gama-glutamiltransferase)	1 (< 1%)	4 (2%)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Redução do apetite e anorexia	112 (34%)	99 (43%)
Desidratação	24 (7%)	42 (18%)
Hiperglicemia	5 (2%)	16 (7%)
Hipoglicemia	7 (2%)	4 (2%)
Hiponatremia	8 (2%)	18 (8%)
Síndrome da lise tumoral	2 (< 1%) no	-

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	**Nº do estudo**	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228[a])
	estudo M34101-040[c]	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor nos membros	50 (15%)	59 (26%)
Mialgia	39 (12%)	32 (14%)
Artralgia	45 (14%)	60 (26%)
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica[d]	120 (36%)	84 (37%)
Parestesia e disestesia	91 (27%)	53 (23%)
Tontura, excluindo vertigem	45 (14%)	48 (21%)
Cefaleia	85 (26%)	63 (28%)
Disgeusia	17 (5%)	29 (13%)
Polineuropatia	9 (3%)	1 (< 1%)
Síncope	8 (2%)	17 (7%)
Convulsões	4 (1%)	-
Perda da consciência	2 (< 1%)	-
Ageusia	2 (< 1%)	-
Distúrbios psiquiátricos		
Ansiedade	31 (9%)	32 (14%)
Distúrbios renais e urinários		
Insuficiência ou falência renal	21 (6%)	21 (9%)
Dificuldade na micção	2 (1%)	3 (1%)
Hematúria	5 (2%)	4 (2%)
Distúrbios respiratórios, toráxicos e do mediastino		
Epistaxe	21 (6%)	23 (10%)
Tosse	70 (21%)	39 (17%)
Dispneia	65 (20%)	50 (22%)
Dispneia do exercício	21 (6%)	18 (8%)
Derrame pleural	4 (1%)	9 (4%)
Rinorreia	4 (1%)	14 (6%)
Hemoptise	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		

Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA Termo preferencial	Nº do estudo	
	M34101-039 (N = 331)	M34100-024/M34100-025 (N = 228[a])
Erupção cutânea, que pode ser prurítico, eritematoso, e pode incluir evidência de vasculite leucocitoclástica	61 (18%)	47 (21%)
Urticária	7 (2%)	5 (2%)
Distúrbios vasculares		
Hipotensão	20 (6%)	27 (12%)
Hipotensão ortostática/postural	14 (4%)	8 (4%)
Petéquias	6 (2%)	7 (3%)
Hemorragia cerebral[b]	1 (< 1%)	-

[a] Todos os 228 pacientes receberam **VELCADE®** na dose de 1,3 mg/m^2.
[b] Inclui desfecho fatal.
[c] O estudo de **VELCADE®** na dose recomendada de 1,3 mg/m^2 em pacientes com mieloma múltiplo que apresentaram progressão da doença após receber pelo menos quatro terapias prévias ou após receber alta dose de dexametasona no Protocolo M34101-039.
[d] Incluindo todos os termos preferenciais do MedDRA HTL "neuropatia periférica NEC".

Resumo dos estudos clínicos de VELCADE® IV versus SC em pacientes com mieloma múltiplo recidivado

A segurança e a eficácia de **VELCADE®** SC foram avaliadas em um estudo Fase 3 na dose recomendada de 1,3 mg/m^2. Este foi um estudo randomizado, comparativo de **VELCADE®** IV vs SC em 222 pacientes com mieloma múltiplo recidivado.

Tabela 16: Incidência de reações adversas ao medicamento VELCADE® relatadas em ≥ 10% dos pacientes em um estudo Fase 3 mieloma múltiplo recidivado comparando VELCADE® IV e SC.

	----------IV----------			----------SC----------		
		(N = 74)			(N = 147)	
Classificação de órgãos e sistemas do MedDRA	Total	Grau de Toxicidade, n (%)		Total	Grau de toxicidade, n (%)	
Termo preferencial	n (%)	3	> 4	n (%)	3	> 4
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Anemia	26 (35)	6 (8)	0	53 (36)	14 (10)	4 (3)
Leucopenia	16 (22)	4 (5)	1 (1)	29 (20)	9 (6)	0
Neutropenia	20 (27)	10 (14)	3 (4)	42 (29)	22 (15)	4 (3)
Trombocitopenia	27 (36)	8 (11)	6 (8)	52 (35)	12 (8)	7 (5)
Distúrbios gastrintestinais						
Dor abdominal	8 (11)	0	0	5 (3)	1 (1)	0
Dor abdominal alta	8 (11)	0	0	3 (2)	0	0
Constipação	11 (15)	1 (1)	0	21 (14)	1 (1)	0

Diarreia	27 (36)	3 (4)	1 (1)	35 (24)	2 (1)	1 (1)
Náusea	14 (19)	0	0	27 (18)	0	0
Vômito	12 (16)	0	1 (1)	17 (12)	3 (2)	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Astenia	14 (19)	4 (5)	0	23 (16)	3 (2)	0
Fadiga	15 (2)	3 (4)	0	17 (12)	3 (2)	0
Pirexia	12 (16)	0	0	28 (19)	0	0
Infecções e infestações						
Herpes zoster	7 (9)	1 (1)	0	16 (11)	2 (1)	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Diminuição do apetite	7 (9)	0	0	14(10)	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dor nas extremidades	8 (11)	2 (3)	0	8 (5)	1 (1)	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia	8 (11)	0	0	5 (3)	0	0
Neuralgia	17 (23)	7 (9)	0	35 (24)	5 (3)	0
Neuropatia sensorial periférica	36 (49)	10 (14)	1 (1)	51 (35)	7 (5)	0
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	8 (11)	0	0	18 (12)	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Dispneia	9 (12)	2 (3)	0	11 (7)	2 (1)	0

Nota: Porcentagens na coluna "Total" para cada grupo calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador. Porcentagens dos subgrupos de grau de toxicidade calculadas com o número de pacientes em cada grupo como denominador.

Embora geralmente os dados de segurança fossem similares para os grupos de tratamento IV e SC, a seguinte tabela destaca diferenças maiores que 10% na incidência global de reações adversas ao medicamento entre os dois braços do tratamento.

Tabela 17: Incidência de reações adversas ao medicamento com diferença > 10% na incidência geral entre os braços de tratamento no estudo de mieloma múltiplo recidivado Fase 3, comparando VELCADE® IV e SC, por grau de toxicidade e descontinuação.

	----------IV---------- (N = 74)			----------SC---------- (N = 147)		
Classificação de órgãos e sistemasdo MedDRA	Categoria, n (%)			Grau de toxicidade, n (%)		
Termo preferencial	TEAE	G > 3	Disc	TEAE	G > 3	Disc
Todos os pacientes com TEAE	73 (99)	52 (70)	20 (27)	140 (95)	84 (57)	33 (22)
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia (excluindo infecciosa)	27 (36)	4 (5)	1 (1)	35 (24)	3 (2)	1 (1)
Dores gastrintestinais e abdominais (excluindo oral e garganta)	14 (19)	0	0	9 (6)	1 (1)	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Condições astênicas	29 (39)	7 (9)	1 (1)	40 (27)	6 (4)	2 (1)
Infecções e infestações						
Infecções do trato respiratório superior	19 (26)	2 (3)	0	20 (14)	0	0

	----------IV---------- (N = 74)			----------SC---------- (N = 147)		
Classificação de órgãos e sistemasdo MedDRA	Categoria, n (%)			Grau de toxicidade, n (%)		
Termo preferencial	TEAE	G > 3	Disc	TEAE	G > 3	Disc
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatias periféricas[a]	39 (53)	12 (16)	10 (14)	56 (38)	9 (6)	9 (6)

[a] Representa o termo de nível mais alto.
TEAE = Evento adverso emergente do tratamento.
G > 3 = Grau de toxicidade maior ou igual a 3.
Disc = Descontinuação de qualquer medicamento do estudo.

Pacientes que receberam **VELCADE®** por via subcutânea comparada à administração intravenosa tiveram uma incidência geral 13% menor de reações adversas grau 3 ou superior relacionadas ao medicamento (57% e 70%, respectivamente) e uma incidência de descontinuação de **VELCADE®** 5% menor (22% vs 27%). A incidência geral de diarreia (24% no braço SC vs 36% no braço IV), condições astênicas (27% no braço SC vs 39% no braço IV), infecções do trato respiratório superior (14% no braço SC vs 26% no braço IV) e neuropatia periférica NEC (38% no braço SC vs 53% no braço IV) foi de 12%-15% menor no grupo subcutâneo quando comparado ao grupo intravenoso. Adicionalmente, a incidência de neuropatias periféricas que foram de grau 3 ou maiores em toxicidade foi 10% menor (6% para SC vs 16% para IV), e a taxa de descontinuação devido a neuropatias periféricas foi 8% menor para o grupo subcutâneo (5%) quando comparada ao grupo intravenoso (12%).

Em 6% dos pacientes houve o relato de reação adversa local com a administração SC, principalmente vermelhidão. Apenas em 2 (1%) dos pacientes foram relatadas reações adversas graves. Essas reações locais graves foram 1 caso de prurido e 1 caso de vermelhidão. Essas reações raramente levaram a modificações da dose e todas foram resolvidas em um tempo mediano de 6 dias.

Resumo de estudos clínicos em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior:

A **Tabela 18** a seguir, descreve dados de segurança de 340 pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior que receberam **VELCADE® IV** (1,3 mg/m^2) em combinação com melfalana (9 mg/m^2) e prednisona (60 mg/m^2) em um estudo prospectivo de Fase 3.

Tabela 18: Reações Adversas relacionadas ao tratamento com o medicamento e relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VELCADE® em combinação com melfalana e prednisona.

	---------- VMP ---------- (n = 340)			---------- MP ---------- (n = 337)		
Classificação de ósgãos e sistemasdo MedDRA	Total	Grau de toxicidade, n (%)		Total	Grau de Toxicidade, n (%)	
Termo preferencial	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Distúrbios do sangue e do						

Classificação de ósgãos e sistemasdo MedDRA Termo preferencial	---------- VMP ---------- (n = 340) Total n (%)	Grau de toxicidade, n (%) 3	≥4	---------- MP ---------- (n = 337) Total n (%)	Grau de Toxicidade, n (%) 3	≥4
sistema linfático						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
Distúrbios gastrintestinais						
Náusea	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (< 1)	0
Diarreia	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (< 1)	0
Vômito	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Constipação	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dor no abdomen superior	34 (10)	1 (< 1)	0	20 (6)	0	0
Distúrbios do sistema nervoso						
Neuropatia periférica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Neuralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Fadiga	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Pirexia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (< 1)	1 (< 1)
Infecções e infestações						
Herpes zoster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Erupção cutânea	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	35 (10)	1 (< 1)	0	21 (6)	0	0

Reativação do vírus herpes zoster

Os médicos devem considerar o uso de profilaxia antiviral em pacientes que forem tratados com VELCADE®. Nos estudos de Fase 3 em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio, a incidência da reativação do herpes zoster foi mais comum em pacientes tratatos com VMP comparado com MP (14% vs 4% respectivamente). Profilaxia antiviral foi administrada a 26% dos pacientes no grupo VMP. A incidência de herpes zoster entre pacientes sob tratamento com VMP foi de 17% para os pacientes que não receberam profilaxia antiviral comparado com 3% dos pacientes nos quais a profilaxia antiviral foi administrada.

Experiência pós-comercialização

Eventos adversos ao medicamento clinicamente significativos estão listados a seguir se não tiverem sido relatados anteriormente.

As frequências apresentadas a seguir refletem as taxas de relatos para reações adversas ao medicamento provenientes da experiência de pós-comercialização mundial de **VELCADE®.** As frequências a seguir refletem taxas de relato e estimativas mais precisas da incidência não podem ser feitas. As reações adversas ao medicamento estão listadas por frequência.

Reação incomum (>1/1000 e ≤1/100):

Distúrbios gastrintestinais: obstrução intestinal.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000):

Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada;

Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;

Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira;

Distúrbios gastrintetinais: colite isquêmica, pancreatite aguda;

Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema;

Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar;

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).

Reação muito rara (≤ 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;

Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva[a].

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

[a]: Casos muito raros de infecção pelo vírus John Cunningham (JC) com causalidade desconhecida, resultando em LMP (Leucoencefalopatia multifocal progressiva) e morte foram relatados em pacientes tratados com **VELCADE®**.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e

utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Estudos de farmacologia relacionados à segurança cardiovascular em macacos e cães mostraram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes a dose clínica recomendada em uma base de mg/m^2 estão associadas ao aumento na frequência cardíaca, redução na contratilidade, hipotensão e óbito. A redução na contratilidade cardíaca e a hipotensão responderam à intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou hipertensores. Em estudos com cães, um pequeno aumento no intervalo QT corrigido foi observado na dose letal.

Em pacientes, superdose maior que duas vezes a dose recomendada tem sido associada com início agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia com evolução fatal.

Não há antídoto específico conhecido para superdose com **VELCADE®**. Em um evento de superdose, os sinais vitais do paciente devem ser monitorados e os cuidados de suporte apropriados devem ser fornecidos para manter a pressão sanguínea (como fluídos, agentes pressores e/ou inotrópicos) e a temperatura corpórea.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - FRANÇA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3373

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Pierre Fabre Medicament Production

Idron - França

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

® Marca Registrada.

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

CCDS 1504

VP_02

DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE BSP PHARMACEUTICALS S.r.l. - ITÁLIA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3373

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

BSP Pharmaceuticals S.r.l.

Latina – Itália

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

® Marca Registrada.

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

CCDS 1504

VPS_02

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/11/2013	0924328/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2012	0591489/12-2	Inclusão de Nova Via de Administração no País	22/10/2013	Inclusão de informações referentes à via de administração subcutânea.	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola
06/08/2014	0637260/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	"ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" - "POSOLOGIA E MODO DE USAR" - "REAÇÕES ADVERSAS" - "CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO"	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola
08/05/2015	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	"REAÇÕES ADVERSAS"	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola

NA: Não aplicável