

(CCDS 0611+0112)

VELCADE*

Pó liofilizado para uso intravenoso
bortezomibe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado em embalagem com 1
frasco-ampola de 1,0 mg ou 3,5 mg
de bortezomibe.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

VELCADE* 3,5 mg

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

Excipiente: manitol.

Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.

VELCADE* 1,0 mg

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 1,0 mg de bortezomibe como éster boronato de manitol.

Excipiente: manitol.

Após a reconstituição com 1,0 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

VELCADE* pertence a um grupo de medicamentos denominados

citotóxicos, que são usados para matar as células cancerosas.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

VELCADE* é usado no tratamento de adultos com mieloma múltiplo, que é um tipo de câncer de medula óssea, e:

- 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 melfalano e prednisona.

- que já receberam pelo menos um tratamento anterior.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

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

Advertências

Atenção: Este medicamento contém Açúcar (manitol), portanto, deve ser usado com

cautela em portadores de Diabetes.

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

As pacientes em idade reprodutiva devem utilizar um método anticoncepcional durante o tratamento a fim de evitar a gravidez. A amamentação deve ser evitada durante o tratamento.

Uma vez que o tratamento com **VELCADE*** pode causar vômito e/ou diarreia, recomenda-se a ingestão de líquidos para evitar a desidratação.

Se você apresentar tontura, vertigem ou desmaio durante o tratamento procure o médico.

Se você apresentar entorpecimento, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos procure o médico.

Precauções

VELCADE* deve ser administrado em injeção intravenosa em bolus (3-5 segundos) através de catéter intravenoso periférico ou central,

seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE*** pela via intratecal.

VELCADE* deve ser administrado somente pela via intravenosa.

VELCADE* NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

Informe seu médico se você tiver algum problema no fígado ou teve no passado.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Informe seu médico se você estiver usando outros medicamentos como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína, estatinas ou medicamentos que possam diminuir a pressão arterial, cetoconazol, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas:

Uma vez que **VELCADE*** pode estar associado à fadiga, tontura, síncope, hipotensão ortostática/postural,

diplopia ou visão turva, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento é contraindicado para a faixa etária pediátrica.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico.

Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VELCADE* é administrado por injeção na veia, sob a supervisão de médico com experiência no uso de medicamentos citotóxicos.

Antes de usar, o conteúdo do frasco-ampola de **VELCADE*** com 1,0 mg de bortezomibe deve ser diluído com 1 mL de solução salina (0,9%).

O conteúdo do frasco-ampola de **VELCADE*** com 3,5 mg de

bortezomibe deve ser diluído com 3,5 mL de solução salina (0,9%).

A solução resultante deve ser clara e incolor. O medicamento reconstituído pode ser administrado em até 8 horas se estiver a uma temperatura inferior a 25°C, podendo permanecer em uma seringa por até 3 horas nesta mesma temperatura. Não pode ser armazenado a uma temperatura maior que 30°C.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE*** pela via intratecal. **VELCADE*** deve ser administrado somente pela via intravenosa.

**VELCADE* NÃO DEVE SER
ADMINISTRADO PELA VIA
INTRATECAL.**

**Siga a orientação do seu médico,
respeitando sempre os horários,
as doses e a duração do
tratamento.**

**Não interrompa o tratamento
sem o conhecimento do seu
médico.**

**Não use o medicamento com o
prazo de validade vencido. Antes
de usar observe o aspecto do
medicamento.**

Dosagem

Monoterapia

A posologia será calculada pelo médico, de acordo com sua altura e peso.

Um ciclo de tratamento com **VELCADE*** consiste de um total de 4 doses e será administrado ao longo de 3 semanas. As doses são administradas nos dias 1, 4, 8 e 11, seguido de um intervalo de 10 dias.

O médico pode mudar a posologia durante o tratamento e decidir o número total de ciclos que você vai

precisar, dependendo de sua resposta ao tratamento.

Se você tiver problemas no fígado, seu médico poderá mudar a sua dose.

Terapia em combinação com melfalano e prednisona

Regime de dose recomendada para **VELCADE*** quando usado em combinação com melfalano e prednisona para pacientes sem tratamento anterior para mieloma múltiplo.

VELCADE 2x (duas vezes) por						
Semana	1				2	
VELCADE* (1,3 mg/m ²)	Dia 1	--	--	Dia 4	Dia 8	Dia 11
Mel (9 mg/m ²) Pred(60 mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--

VELCADE 1x (uma vez) por semana					
Semana	1				2
VELCADE* (1,3 mg/m ²)	Dia 1	--	--	--	Dia 8
Mel(9 mg/m ²) Pred(60 mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--

Mel = melfalano, Pred = prednisona

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

VELCADE* pode causar o aparecimento de reações adversas tais como:

- sensibilidade, dormência, formigamento ou sensação de

queimação na pele ou dor nas mãos e pés;

- queda súbita da pressão arterial ao se levantar que pode levar ao desmaio;

- sangramento no intestino ou estômago, sangramento no cérebro, fígado ou boca;

- palpitação (sensação de batimento do coração rápido ou irregular), alterações no batimento cardíaco, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, dor no peito, desconforto no peito ou redução da capacidade de trabalho do coração;

- dor de cabeça, falta de atenção, depressão que pode ser grave, confusão mental, inquietação ou agitação.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Na presença de dose excessiva você deve procurar o médico. Os sinais vitais devem ser monitorados e devem ser adotadas medidas de suporte adequadas para manter a pressão arterial e a temperatura corporal. Não existe antídoto

específico conhecido para uma dose excessiva de **VELCADE***.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 desejada, 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 não clínicos, incluindo mieloma múltiplo.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética

Após a administração intravenosa em bolus de $1,0 \text{ mg/ m}^2$ e $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 $1,0 \text{ mg/ m}^2$

e 89 a 120 ng/mL para a dose de 1,3 mg/ m². 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/ m² e 1,3 mg/ m² , respectivamente, e variou de 15 a 32 L/h após doses subsequentes de 1,0 mg/ m² e 1,3 mg/ m², respectivamente.

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/ m² ou 1,3 mg/ m² 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 microsossomas hepáticos humanos e isoenzimas do citocromo P450 humano indicam que o bortezomibe é metabolizado primariamente 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 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 (para definição de insuficiência hepática, veja Tabela 10) na farmacocinética do bortezomibe foi avaliado em 51 pacientes no tratamento com doses de bortezomibe variando de 0,5 a 1,3 mg/m². 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 (veja Tabela 10).

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

($\text{CrCL} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n=12$), Intermediário ($\text{CrCL} \geq 40$ - $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n=10$), Moderado ($\text{CrCL} = 20$ - $39 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n=9$) e Grave ($\text{CrCL} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n=3$). 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 $0,7$ - $1,3 \text{ mg/m}^2$ de bortezomibe 2 vezes por semana. A exposição ao bortezomibe (dose-normalizada AUC e $C_{\text{máx}}$) foi comparável entre todos os grupos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo Clínico aberto, randomizado em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio:

Um estudo clínico prospectivo de fase 3, aberto, randomizado (1:1) de 682 pacientes foi conduzido para determinar se **VELCADE*** (1.3 mg/m²) em combinação com melfalna (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultou em melhora no tempo de progressão (TTP) quando comparado com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) 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 média em anos (faixa de idade)	57,9 (41,9-70)	58,1 (48,9-71)
Sexo masculino/femenino	54%/46%	51%/49%
Raça: caucasiano/asiático ou negro/outros	98%/1% 1% 1%	91%/9% 2% 0%
Escore de performance Status Karnofsky ≤ 70	55%	55%
hemoglobina < 10 g/dL	57%	50%
Contagem de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$	$< 1\%$	1%
Características da doença		
tipo de mieloma (IgG/IgA/cadeia leve)	94%/2% 8%	96%/2% 8%
microglobulina β_2 média (mg/L)	4,2	4,3
Albumina média (g/L)	35,0	35,0
Depuração de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	(40) (6%)	(10) (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. A atualização final na sobrevida foi feita com uma duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses. Um benefício da sobrevida estatisticamente significativo a favor do tratamento VMP foi observado ($HR=0,695$; $p=0,00043$) 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 como 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=3 44	MP n=3 38
Tempo para progressão Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)

Mediana ^a (95% IC)	20,7 mes es (17, 6; 24,7)	15,0 mes es (14, 1; 17,9)
Razão de risco ^b (95% IC)	0,54 (0,42; 0,70)	
Valor p ^c	0,000002	
Sobrevida Livre de Progressão Eventos n (%)	135 (39)	190 (56)

Mediana ^a (95% IC)	18,3 mes es (16, 6; 21,7)	14,0 mes es (11, 1; 15,0)
Razão de risco ^b (95% IC)	0,61 (0,49; 0,76)	
Valor p ^c	0,00001	
Sobrevida global* Eventos (mortes) n (%)	176 (51, 2)	211 (62, 4)

Mediana ^a (95% IC)	56,4 mes es (52, 8; 60,9)	43,1 mes es (35, 3; 48,3)
Razão de risco ^b (95% IC)	0,695 (0,567; 0,852)	
Valor p ^c	0,00043	
Taxa de resposta População ^e n = 668	n=3 37	n=3 31
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
Valor p ^d	<10 ⁻¹⁰	

Redução na proteína M sérica População ^g n=667	n=3 36	n=3 31
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tempo para a primeira resposta em CR + PR		
Mediana	1,4 mes es	4,2 mes es
Mediana da duração da resposta^a		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo

Tempo para o próximo tratamento		
Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% IC)	27,0 meses (24,7; 31,1)	19,2 meses (17,0; 21,0)
Razão de risco ^b (95% IC)	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 geral, 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: beta2 microglobulina, albumina e região. Uma razão de risco menor que 1 indica uma vantagem para VMP;

^c valor nominal de p baseado no teste log-rank ajustado pela estratificação de fatores: beta2 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 mensuradas a doença na condição basal;

^f critério EBMT;

⁹ todos os pacientes randomizados com doença secretora;

*atualização na sobrevida baseada na duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses;

NE: não estimado.

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 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. 18% dos pacientes (13 em 74) obtiveram sucesso ou tiveram um aumento na resposta (CR 11% ou PR 7%) com tratamento combinado.

Estudos Clínicos de Fase 2 em Mieloma Múltiplo Recidivante ou Refratário

A segurança e a eficácia de **VELCADE*** 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/m²/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*

	N = 202
<i>Características do paciente</i>	
Idade média em anos (intervalo)	59 (34; 84)
Sexo: masculino/feminino	60% / 40%
Raça: caucasiano, negro, outro	81% / 10% / 8%
Escore do “ <i>performance status</i> ” de Karnofsky ≤ 70	20%
Hemoglobina < 10 g/dL	44%

Contagem de plaquetas < 75.000/ μ L	21%
<i>Características da doença</i>	
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 Cromossoma 13	15%
Duração mediana do mieloma múltiplo desde o diagnóstico	4 anos

Tratamento prévio		
Qualquer esteroide		99%
prévio, exemplo:		92%
dexametasona, VAD		81%
Qualquer agente		83%
alcalinizante prévio,		
exemplo: MP, VBMCP		
Qualquer antraciclina		
prévia, exemplo: VAD,		
mitoxantrona		
Qualquer tratamento		
prévio com talidomida		
Recebido pelo		98%
menos 2 dos agentes		92%
acima		66%

Recebido pelo menos 3 dos agentes acima	
Recebidos todos os 4 agentes acima	
Qualquer transplante prévio de célula tronco/ outra terapia com altas doses	64%
Terapia experimental anterior ou outros tipos de terapia	44%

* com base no número de pacientes com dados disponíveis na condição de base

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 outros¹. 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" também são mostradas. A resposta de acordo com o "SWOG" (Southwest Oncology Group) exigiu uma redução $\geq 75\%$ no nível sérico de proteína do mieloma e/ou $\geq 90\%$ da proteína na urina². Um total de 188 pacientes foram avaliados quanto à resposta; 9

pacientes com doença não mensurável não puderam ser avaliados quanto a resposta pelo CRI. Cinco pacientes foram excluídos das análises de eficácia por terem terapia prévia mínima.

Noventa e oito por cento dos pacientes do estudo receberam uma dose inicial de $1,3 \text{ mg/m}^2$. Vinte e oito por cento destes pacientes receberam uma dose de $1,3 \text{ mg/m}^2$ ao longo do estudo, enquanto que em 33% dos pacientes que iniciaram com uma dose de $1,3 \text{ mg/m}^2$ foi necessário reduzir a dose durante o estudo. Sessenta e três por cento 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. 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

<i>Análises da resposta (VELCADE* em monoterapia) (N=188)</i>	<i>N (%)</i>	<i>(IC 95%)</i>
Taxa de resposta global (Bladé) (RC + RP)	52 (27,7%)	(21, 25) (1, 6)
Resposta completa (RC) ^a	5 (2,7%)	(19, 32)
Resposta parcial (RP) ^b	47 (25%)	
Remissão clínica (SWOG) ^c	33 (17,6)	(12, 24)

Estimativa de Kaplan-Meier para a duração mediana da resposta (IC95%)	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 $\geq 50\%$ e redução da proteína monoclonal urinária $\geq 90\%$ 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 $\geq 75\%$ e/ou redução da proteína monoclonal urinária $\geq 90\%$ 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/m²/dose ou 1,3 mg/m²/dose, duas vezes por semana durante 2 de 3 semanas. Resposta isolada completa foi observada em cada dose e foram observadas taxas de resposta (RC + RP) global de 30% (8/27) na dose de 1,0 mg/m² e 38% (10/26) na dose de 1,3 mg/m².

Estudo Clínico Aberto e Randomizado para Mieloma Múltiplo recidivado

Um estudo clínico fase 3 prospectivo, randomizado (1:1), internacional, aberto, estratificado, contou com 669 pacientes que foram designados para

determinar se o tratamento com **VELCADE*** resultou num crescimento em tempo de progressão quando comparado a alta dose de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo progressivo após a utilização de uma a três terapias anteriores. Pacientes considerados tolerantes ao tratamento com altas doses de dexametasona foram excluídos como se fossem aqueles com base de grau ≥ 2 de neuropatia periférica ou contagem plaquetária $< 50.000 \mu\text{L}$. 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-microglobulina (≤ 2.5 mg/L versus > 2.5 mg/L).

Dados dos pacientes e características da doença estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo Características dos Pacientes e da Doença no Estudo Clínico Fase 3

	VELCAD E* n = 333	dexametas ona n = 336
<i>Características dos Pacientes</i>		
Idade média em anos (intervalo)	62,0 (33; 84)	61,0 (27; 86)
Sexo:	56% /	60% /

masculino/feminino	44%	40%
Raça: caucasiano, negro, outro	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Escore do "performance status" de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 10 g/dL	32%	28%
Contagem de plaquetas < 75.000/ μ L	6%	4%
<i>Características das Doenças</i>		

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 (mL/min)	39%	39%
Depuração da creatinina, mediana (≤ 30 mL/min)	17 (5%)	11 (3%)

<i>Duração Média do Mieloma Múltiplo desde o Diagnóstico (Anos)</i>	3,5	3,1
Número de Linhas Terapêuticas Anteriores ao Tratamento		
Média	2	2
1 linha anterior	40%	35%
> 1 linha anterior	60%	65%
Todos os	333	336

Pacientes		
Qualquer esteroide prévio, exemplo: dexametasona, VAD	98%	99%
Qualquer antraciclina prévia, exemplo: VAD, mitoxantrona	77%	76%
Qualquer agente alcalinizante	91%	92%

prévio, exemplo: MP, VBMCP		
Qualquer tratamento prévio com talidomida	48%	50%
Alcaloides da Vinca	74%	72%
Qualquer transplante prévio de célula tronco/ outra terapia com altas	67%	68%

doses		
Terapia experimental anterior ou outros tipos de terapia	3%	2%

Pacientes que estavam no grupo de tratamento com **VELCADE*** receberam 8 ciclos de tratamento com duração de 3 semanas para cada ciclo e 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/m²/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/m²/dose foi administrado isolado via injeção intravenosa em bolus uma vez semanalmente 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 receberam 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 via oral foi administrada uma vez ao dia nos dias 1 ao 4 seguido de um período de 24 dias de descanso (compreendido entre o dia 21 e o dia 35). Dentro de cada ciclo do tratamento com duração de 5 semanas,

dexametasona 40 mg/dia via oral foi administrada uma vez ao dia nos dias 1 ao 4, 9 ao 12 e 17 ao 20 seguido de um período de 15 dias de descanso (compreendido entre o dia 5 e o dia 28). Para pacientes que apresentaram a progressão da doença, durante o uso de dexametasona, documentada 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 média do acompanhamento para pacientes sobreviventes (n=534) está limitado 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 22, com uma faixa 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 avaliados considerando os critérios do grupo europeu para sangue e transplante de medula. A resposta completa requer $< 5\%$ células plasmáticas na medula, 100% de redução em M-proteína e um resultado negativo para teste de imunofixação. A resposta parcial requer $\geq 50\%$ de redução na concentração sérica da proteína do mieloma e $\geq 90\%$ 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. Foi verificado que todos os dados se encontram em acordo com os critérios para a resposta completa, incluindo 100% de redução em M-proteína pela eletroforese proteica, mas a M-proteína pode ser detectada pelo teste de imunofixação.

Tabela 6: Resumo da Análise de Eficácia no Estudo Randomizado Fase 3

	Todos os Pacientes	Uma Linha de Estudo	> 1 Linha de Estudo
--	-------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------

			Anterior		Anterior	
Pro duto	VEL CAD E*	Dex a	VEL CA DE*	Dex a	VEL CA DE*	Dex a
Pon to final de Efic ácia	n = 333	n = 336	n = 132	n = 119	n = 200	n = 217
Tem po para pro gres	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)

são – Eve ntos (%)						
Med iana (95 % IC) a	6.2 mes es (4.9, 6.9)	3.5 mes es (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)
Tax a de Risc o (95 % IC) b	0.55 (0.4 4,0. 69)	0.5 5 (0.3 8,0. 81)	0.54 (0.4 1,0. 72)	0.55 (0.4 4,0. 69)	0.5 5 (0.3 8,0. 81)	0.5 4 (0.4 1,0. 72)

Valor P^c	< 0.0001		0.0019		<0.0001	
Sobrevivência Geral Mortes n(%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
Taxa de Risco (95% IC)_b	0.57 (0.40, 0.81)		0.39 (0.19, 0.81)		0.65 (0.43, 0.97)	
Valor P	<0.05		<0.05		<0.05	

c,d						
Taxa de Resposta População^e n = 627	n=3 15	n=3 12	n=1 28	n=1 10	n=1 87	n=2 02
Resposta Completa (RC)^f n (%)	20(6)	2(< 1)	8(6)	2(2)	12(6)	0(0)
Res	101(	54(	49(	27(	52(	27(

post a Parc ial (RP)^f n (%)	32)	17)	38)	25)	28)	13)
n Res post a Com plet a (RC)^{f,g} n (%)	21(7)	3(< 1)	8(6)	2(2)	13(7)	1(< 1)
Res post a Com	121 (38)	56 (18)	57(45)	29(26)	64(34)	27(13)

plet a (RC) + Res post a Parc ial (RP)^f n (%)						
Valo r P^h	<0.0001		0.0035		<0.0001	
Duração Média da Resposta						
Res post a Com plet a (RC	9.9 mes es	NE ⁱ	9.9 mes es	NE	6.3 mes es	NA ^j

) ^f						
n Res post a Com plet a (RC)^f	11.5 mes es	9.2 mes es	NE	NE	11. 5 mo	9.2 mes es
Res post a Com plet a (RC) + Res post a Parc	8.0 mes es	5.6 mes es	8.1 mes es	6.2 mes es	7.8 mes es	4.1 mes es

ial (RP)^f						
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b A taxa 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 medida na base e receberam pelo menos uma dose da droga em estudo.

^f Critério EBMT, n Resposta Completa em 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 (resposta completa + resposta parcial) proveniente do teste p-Cochran-Mantel-Haenszel chi-square foi ajustado para os fatores de estratificação.

ⁱ Não estimável.

^j Não aplicável, nenhum paciente encontra-se nesta categoria.

REFERÊNCIAS

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. Salmon SE, Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BG et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology

Group Study. Journal of Clinical Oncology 1983; 1(8): 453-461.

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 melfalano e prednisona.

- que receberam pelo menos um tratamento anterior.

CONTRAINDICAÇÕES

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Antes de usar, o conteúdo do frasco-ampola de **VELCADE*** com 1,0 mg de bortezomibe deve ser diluído com 1 mL de solução salina (0,9%).

O conteúdo do frasco-ampola de **VELCADE*** com 3,5 mg de bortezomibe deve ser diluído com 3,5 mL de solução salina (0,9%).

A solução resultante deve ser clara e incolor. O medicamento reconstituído pode ser administrado em até 8 horas se estiver a uma temperatura inferior a 25°C, podendo permanecer em uma seringa por até 3 horas nesta mesma temperatura. Não pode ser armazenado a uma temperatura maior que 30°C.

VELCADE* deve ser administrado em injeção intravenosa em bolus (3-5 segundos), através de catéter

intravenoso periférico ou central, seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **VELCADE*** pela via intratecal.

VELCADE* deve ser administrado somente pela via intravenosa.

VELCADE* NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL

POSOLOGIA

Monoterapia

Dose recomendada

A dose recomendada de **VELCADE*** é de 1,3 mg/m²/dose administrada em 3 a 5 segundos como injeção intravenosa em bolus, 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguido por período de repouso de 10 dias (dias 12-21).

Este período de 3 semanas é considerado como um ciclo de tratamento. Deve ser observado intervalo de pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **VELCADE***. 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).

Em estudos clínicos, pacientes com resposta completa confirmada (RC) 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/m²/dose reduzida para 1,0 mg/m²/dose; 1,0 mg/m²/dose reduzida para 0,7 mg/m²/dose). A tabela a seguir contém a recomendação para modificação da dose em pacientes que apresentarem dor neuropática e/ou neuropatia sensitiva periférica relacionada ao **VELCADE*** (Tabela 7). Pacientes

com neuropatia grave preexistente devem ser tratados com **VELCADE*** somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

Tabela 7: Recomendação para modificação da dose de VELCADE* na presença de Dor Neuropática e/ou Neuropatia Periférica Sensitiva ou Motora relacionada ao tratamento

<i>Gravidade dos sinais e sintomas neuropatia periférica¹</i>	<i>Modificação do esquema posológico</i>
Grau 1 (assintomática; perda dos reflexos tendinosos)	Nenhuma ação

profundos ou parestesia) sem dor ou perda de atividade	
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados; limitando as atividades instrumentais da vida diária (AVD) ²⁾)	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 ³⁾)	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 ameacem a vida do paciente, indicado intervenção urgente)		Interromper o tratamento com VELCADE* .

¹ Classificação baseada no NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.

² AVD instrumentais: Refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, administrar o dinheiro etc.

³ 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 sensitiva periférica relacionada ao tratamento, pode levar à redução da eficácia do tratamento.

Terapia combinada

Dose recomendada

VELCADE* (bortezomibe) é administrado em 3 a 5 segundos como injeção intravenosa em bolus,

em combinação com melfalano e prednisona, por 9 ciclos de 6-semanas de tratamento. Nos ciclos 1-4, **VELCADE*** é administrado 2 (duas) vezes por semana (dias 1,4,8,11,22,25,29 e 32). Nos ciclos 5-9, **VELCADE*** é administrado uma vez por semana (dias 1, 8, 22 e 29).

Tabela 8: Regime de dose recomendada para **VELCADE*** quando usado em combinação com melfalano e prednisona para pacientes sem tratamento anterior para mieloma múltiplo.

VELCADE* 2x (duas vezes) p						
Semana	1				2	
VELCADE* (1,3 mg/m ²)	Dia 1	--	--	Dia 4	Dia 8	Dia 11
Mel (9 mg/m ²) Pred(60 mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--

VELCADE* 1x (uma vez) por semana						
Semana	1				2	
VELCADE* (1,3 mg/m ²)	Dia 1	--	--	--	Dia 8	
Mel(9 mg/m ²) Pred (60 mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	

Mel = melfalano, Pred = prednisona

Guia de Gerenciamento de dose para Terapia Combinada

Modificação de dose e reiniciação quando **VELCADE*** é administrado

em combinação com melfalano e prednisona.

Antes de iniciar um novo ciclo de terapia:

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

Tabela 9-Modificação de Dose durante os ciclos subsequentes:

Toxicidade	Modificação de dose ou impedimento
-------------------	---

***Toxicidade
hematológica
durante um
ciclo:***

▪ Caso seja Considerar
observada no ciclo redução de 25%
anterior da dose de
neutropenia ou melfalano no
trombocitopenia próximo ciclo.
Grau 4 prolongada
ou
trombocitopenia
com sangramento

• Caso a **VELCADE*** deve
contagem de ser descontinuado
plaquetas
 $\leq 30 \times 10^9/L$ ou
contagem
absoluta de
neutrófilos $\leq 0,75$
 $\times 10^9/L$ observada
no dia de dose de

VELCADE*

(exceto dia 1)

• Se muitas doses de **VELCADE*** forem descontinuadas no mesmo ciclo (≥ 3 doses durante administração de duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante administração semanal)

A dose de **VELCADE*** deve ser reduzida para um nível abaixo de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$)

Toxicidade não-hematológica $\geq$ grau 3

Terapia com **VELCADE*** deve ser descontinuada 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/m² para 1 mg/m², ou de 1 mg/m² para 0,7 mg/m²). Para dor neuropática e/ou neuropatia periférica relacionadas a **VELCADE***, manter e/ou modificar **VELCADE*** conforme Tabela 7.

Para informação adicional relacionada à melfalano e prednisona, veja informações de bula do fabricante.

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/m² por injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m² ou reduções de dose para 0,5 mg/m² podem ser consideradas, com base na tolerância do paciente (veja Tabela 10).

Tabela 10 – Modificação da dose inicial recomendada para VELCADE* em pacientes com insuficiência hepática

	Nível de Bilirrubi na	Nível de TGOs (AST)	Modificaç ão na Dose Inicial
Leve	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nenhuma
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Qualqu er	Nenhuma
Moderada	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Qualqu er	Redução de VELCADE
Grave	$> 3 \times \text{ULN}$	Qualqu	* para $0,7 \text{ mg/m}^2$ no

		er	primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose de 1,0 mg/m ² ou redução de 0,5 mg/m ² em ciclos subsequentes, com base na tolerância do paciente.
--	--	----	--

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

ADVERTÊNCIAS

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 pela via intravenosa.

VELCADE* NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

Geralmente, o perfil de segurança de pacientes tratados com **VELCADE** em monoterapia foi similar ao

observado em pacientes tratados com **VELCADE** combinado com melfalano e prednisona.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar (manitol), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Neuropatia Periférica

O tratamento com **VELCADE*** causa neuropatia periférica (NP) que é predominantemente sensitiva. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensitiva periférica.

Pacientes com sintomas preexistentes (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. Pacientes que apresentarem piora ou aparecimento de neuropatia periférica podem exigir alteração no

esquema de tratamento com **VELCADE***. 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 a neuropatia periférica Grau 2 ou que apresentaram neuropatia periférica Grau ≥ 3 nos estudos fase 2.

Hipotensão

Em estudos fase 2 e 3 com agente único, 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 preexistente devem ser cuidadosamente monitorados. Em

estudo fase 3 com agente único de **VELCADE*** versus dexametasona, a incidência de qualquer alteração cardíaca que aparecem 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 de pulmão) foi similar nos grupos de **VELCADE*** e dexametasona, 5% e 4%, respectivamente. Houve casos isolados de prolongação 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 do **VELCADE***. Há informações

limitadas relacionadas à reexposição nestes pacientes.

Transtorno Pulmonar

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.

Num estudo clínico, dois pacientes que receberam altas doses de citarabina (2g/m^2 por dia) por infusão contínua com daunorubicina 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

VELCADE* está associado com trombocitopenia. 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 permaneceu consistente ao longo do período de estudo de 8 ciclos de duas doses semanais e não houve evidência de trombocitopenia cumulativa. 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 11 para estudos de fase 3 com agente único. No estudo fase 3 de **VELCADE*** versus dexametasona, a incidência de eventos de sangramento significativo ($\geq$ Grau 3) foi similar em

ambos braços **VELCADE*** (4%) e dexametasona (5%). A contagem de plaquetas deve ser monitorada antes de cada dose de **VELCADE***. O tratamento deve ser interrompido quando a contagem de plaquetas for $< 25.000/\mu\text{L}$ e reiniciado com dose reduzida. Existem relatos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral associadas com a trombocitopenia induzida por **VELCADE***. Transfusão deve ser considerada.

Tabela 11: Gravidade da trombocitopenia relacionada à

contagem de plaquetas antes do tratamento nos estudos fase 3 com agente único de VELCADE* versus dexametasona

Contagem de plaquetas antes do tratamento *	Número de pacientes (N=331) **	Número de pacientes com contagem de plaquetas < 10.000/ μ L	Número (%) de pacientes com contagem de plaquetas entre 10.000 e 25.000/ μ L
$\geq$ 75.000/ μ L	309	8 (3%)	36 (12%)

$\geq$ 50.000/ μ L - < 75.000/ μ L	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq$ 10.000/ μ L - < 50.000/ μ L	7	1 (14%)	5 (71%)

* Níveis basais de contagem de plaquetas de 50000/ μ L foi requerida para elegibilidade do paciente para o estudo

** 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 antieméticos 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 de Lise Tumoral

Uma vez que **VELCADE*** é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, as complicações da Síndrome de Lise Tumoral podem ocorrer. Os pacientes sob risco de Síndrome de 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 Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR)

Foram relatados casos de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR) em pacientes recebendo **VELCADE***. SLPR 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 SLPR em

desenvolvimento, descontinue **VELCADE***. A segurança em reiniciar o tratamento com **VELCADE*** em pacientes com histórico de SLPR não é conhecida.

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo 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 $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (um quarto da dose clínica recomendada) e alterações degenerativas nos testículos ocorreram com $1,2 \text{ mg/m}^2$.

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 significativa hipotensão progressiva, bradicardia e morte 12-14 horas após a administração. Doses $\geq 1,2 \text{ mg/m}^2$ 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 gastrointestinal, 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) e Lactação

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

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

O bortezomibe não foi teratogênico em estudos não-clínicos de toxicidade sobre o desenvolvimento em ratos e coelhos na maior dose testada [0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) em ratos e 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²)

em coelhos] quando administrado durante a organogênese. Estas doses são aproximadamente a metade da dose clínica de $1,3 \text{ mg/m}^2$ com base na área de superfície corporal.

Coelhas prenhes que receberam $0,05 \text{ mg/kg}$ ($0,6 \text{ mg/m}^2$) de bortezomibe durante a organogênese apresentaram perda pós-implantação significativa 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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***.

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* e animal *ex vivo* 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 um aumento

na média de AUC de bortezomibe de 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 droga-droga avaliando o efeito de melfalano-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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

*Resumo dos Estudos Clínicos de
VELCADE* 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/m², incluindo um estudo fase 3, randomizado, comparativo, versus dexametasona de 669 pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivo 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/m² ou 1,3 mg/m² (M34100-024).

Tabela 12: Reações Adversas ao Medicamento VELCADE* em Estudos Fase 2 e Fase 3 Estudos de Mieloma Múltiplo Refratário/Reincidente

Sistema Corpóreo	Estudo n.º	
	039	024/

	(n=331)	025 (n=228 [†])
Distúrbios do Sangue e 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	6

	(<1 %)	(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	7 (2%)	8 (4%)

cardíaca crônica		
Edema pulmonar	6 (2%)	3 (1%)
Choque cardiogênico*	1 (<1 %)	-
Início ou redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	1 (<1 %)	-
Taquicardia atrial	1 (<1 %)	-
Bradicardia	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Distúrbios do Ouvido e Labirinto		
Audição prejudicada	1 (<1 %)	1 (<1 %)

Distúrbios Oftalmológicos		
Visão borrada	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%)
Refluxo gastrintestinal	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	5

	(1%)	(2%)
Hemorragia gastrintestinal (Trato gastrintestinal superior e inferior)	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 indicação	1 (<1 %)	1 (<1 %)

Distúrbios Hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	1 ($<1\%$)	-
Testes de função hepática anormais	3 ($<1\%$)	2 ($<1\%$)
Hepatite	2 ($<1\%$) no estu do M34 101- 040 [‡]	-
Distúrbios do Sistema Imune		
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*	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 catéter	10 (3%)	6 (3%)
Sepse e bacteremia*	9 (3%)	9 (4%)

Gastrenterite	7 (2%)	-
Injúria, Envenenamento e Complicações do Procedimento		
Complicações relacionadas ao catéter	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- glutamilttransferase)	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%)
Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecidos Conectivos		

Dor nos membros	50 (15 %)	59 (26 %)
Mialgia	39 (12 %)	32 (14 %)
Artralgia	45 (14 %)	60 (26 %)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)		
Síndrome da Lise do Tumor	2 (<1 %) i no estu do M34 101-	-

	040 [‡]	
Transtornos do Sistema Nervoso		
Neuropatia periférica [§]	120 (36 %)	84 (37 %)
Parestesia e diastesia	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 %)	-
Transtornos 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, Torácicos e Mediastinais		
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 Tecido Subcutâneo		
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*	1 (<1 %)	-

† Todos os 228 pacientes receberam **VELCADE*** na dose de 1,3 mg/m²;

* Inclui desfecho fatal;

‡ O estudo de **VELCADE*** na dose recomendada de 1,3 mg/m² em pacientes com mieloma múltiplo que apresentam progressão da doença após receber pelo menos quatro terapias prévias ou após receber alta dose de dexametasona no Protocolo M34101-039;

§ Incluindo todos os termos preferenciais do MedDRA HTL “neuropatia periférica NEC”.

Resumo de Estudos Clínicos em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior:

A Tabela 13 a seguir, descreve dados de segurança de 340 pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento anterior que receberam **VELCADE** (1.3 mg/m²) em combinação com melfalano (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em um estudo prospectivo de fase 3.

Tabela 13- Reações Adversas relacionadas ao tratamento com o medicamento e relatadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com VELCADE em combinação com melfalano e prednisona

Classificação	-----	-----
MedDRA	-- VMP -----	MP -----
Sistema Orgânico	(n=340)	(n=337)
Termo preferencial	Tot Grau de Toxicidade, n (%)	Tot Grau de Toxicidade, n (%)

	n	3	≥4	n	3	≥4
	(%			(%		
	)			)		
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático						
Trombocitopenia	16			14		39
	4	60	57	0	48	(12)
	(48	(18	(17	(42	(14	
	)	)	)	)	)	
Neutropenia	16			14		42
	0	101	33	3	77	(12)
	(47	(30	(10	(42	(23	
	)	)	)	)	)	
Anemia	10			15		18
	9	41	4	6	61	(5)
	(32	(12	(1	(46	(18	
	)	)		)	)	
Leucopenia	10					11
	8	64	8	93	53	(3)
	(32	(19	(2	(28	(16	
	)	)		)	)	

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico Termo preferencial	----- -- VMP ----- MP ----- -----					
	(n=340)			(n=337)		
	Tot Grau de al toxicida de, n (%)			Tot Grau de al Toxicida de, n (%)		
	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	(2)
Distúrbios Gastrintes tinais						
Náusea	13 (4)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Diarreia	11					0

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico Termo preferencial	----- -- VMP ----- MP ----- -----					
	(n=340)			(n=337)		
	Tot Grau de al toxicida de, n (%)			Tot Grau de al Toxicida de, n (%)		
	n (%))	3	≥4	n (%))	3	≥4
	9 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	
Vômito						0
	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	
Constipação						0
	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	
Dor em						0

Classificação		-- VMP --			---- MP ----		
		(n=340)			(n=337)		
MedDRA de Sistema Orgânico		Tot Grau de al toxicidade, n (%)			Tot Grau de al Toxicidade, n (%)		
Termo preferencial		n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Transtornos do Sistema Nervoso							
Neuropatia periférica		34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
Neuralgia		15 (46)					
			42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico Termo preferencial	-----					
	-- VMP -----			MP -----		
	(n=340)			(n=337)		
	Tot Grau de al toxicida de, n (%)			Tot Grau de al Toxicida de, n (%)		
	n	3	≥4	n	3	≥4
	(%)			(%)		
	7	27	2	1	0	
	(34	(8)	(1)	(<		
	)			1)		
Parestesia						0
	42	6	0	4	0	
	(12	(2)		(1)		
	)					
Distúrbios Gerais e Condições no Local de						

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico Termo preferencial	----- -- VMP ----- MP ----- -----					
	(n=340)			(n=337)		
	Tot Grau de al toxicida de, n (%)			Tot Grau de al Toxicida de, n (%)		
	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
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	4	0	19	1	1 (<1)

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico Termo preferencial	----- -- VMP ----- ----- (n=340) Tot Grau de al toxicida de, n (%) n 3 ≥4 (%))			----- MP ----- ----- (n=337) Tot Grau de al Toxicida de, n (%) n 3 ≥4 (%))		

os e Nutriciona is

Anorexia							0
	64	6	0	19	0		
	(19	(2)		(6)			
	)						

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâne o

Classificação MedDRA de Sistema Orgânico	-----					
	-- VMP -----			--- MP -----		
	(n=340)			(n=337)		
	Tot Grau de al toxicida de, n (%)			Tot Grau de al Toxicida de, n (%)		
Termo preferencial	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
Erupção cutânea	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
Transtornos Psiquiátricos						
Insônia	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0

Reativação do vírus Herpes Zoster

Os médicos devem considerar o uso de profilaxia antirretroviral 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 tratados com VMP comparado com MP (14% vs 4% respectivamente). Profilaxia antirretroviral 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 antirretroviral comparado com 3% dos pacientes nos quais a profilaxia antirretroviral foi administrada.

Experiência Pós-comercialização

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

As frequências apresentadas a seguir refletem as taxas de relatos para reações adversas ao medicamento

proveniente 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, utilizando-se a seguinte convenção: Muito comum ($> 1/10$); comum ($> 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$ incluindo relatos isolados).

Tabela 14: Relatos de Reações Adversas Pós-comercialização

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raro

*Coagulação
intravascular
disseminada*

Distúrbios Cardíacos

Raro

*Bloqueio completo
atrioventricular,
tamponamento
cardíaco*

Distúrbios do Ouvido e Labirinto

Raro

Surdez bilateral

Distúrbios Oftalmológicos

Raro

*Herpes oftálmica,
neuropatia óptica,
cegueira*

Distúrbios Gastrintestinais

Raro

*Colite isquêmica,
pancreatite aguda*

Infecções e infestações

Raro

Meningoencefalite

	<i>herpética, choque séptico</i>
Distúrbios do Sistema Imune	
Raro	<i>Angioedema</i>
Transtornos do Sistema Nervoso	
Raro	<i>Encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível</i>
Transtornos Respiratórios, Torácico e do mediastino	
Raro	<i>Doença Pulmonar Infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar</i>
Alterações de pele e tecido subcutâneo	
Raro	<i>Dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)</i>
Muito raro	<i>Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica</i>

SUPERDOSE

Estudos de farmacologia relacionados à segurança cardiovascular em macacos e cães mostraram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes da 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.

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.

ARMAZENAGEM

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

DIZERES LEGAIS PARA FABRICAÇÃO NA BVL – EUA

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3373

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira -
CRF/SP nº12.304

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA
LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP
CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Ben Venue Laboratories, Inc.

Bedford, Ohio – EUA

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

* Marca de Indústria e Comércio

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, Data de Fabricação e Validade:
Vide Cartucho.

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

DIZERES LEGAIS PARA FABRICAÇÃO NA PIERRE FABRE – FRANÇA

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3373

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira -
CRF/SP nº12.304

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

* Marca de Indústria e Comércio

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, Data de Fabricação e Validade:
Vide Cartucho.

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br