bortezomibe

Medicamento Genérico Lei n° 9.787, de 1999

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda

Pó liofilizado para Solução Injetável

3,5 mg

Bula Paciente

bortezomibe
Pó Liofilizado para Solução Injetável
3,5 mg
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO
Pó liofilizado para solução injetável 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 2,5mg de **bortezomibe**.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **bortezomibe** é indicado para o 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, o **bortezomibe** é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.
- que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de medula óssea. Nesses pacientes, o **bortezomibe** é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida.
- que já receberam pelo menos um tratamento anterior.
-o retratamento com **bortezomibe** pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com **bortezomibe**. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **bortezomibe** pertence a um grupo de medicamentos denominados citotóxicos, que são usados para matar as células cancerosas.
A eficácia do seu tratamento deve ser avaliada pelo seu médico através de exame clínico e laboratorial.
A maioria dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam resposta em até 1,5 meses após o início de tratamento com **bortezomibe**

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **bortezomibe** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao bortezomibe, boro ou manitol.

Este medicamento é contraindicado para a faixa etária pediátrica.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **bortezomibe** deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico.
Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **bortezomibe** pela via intratecal.
O **bortezomibe** deve ser administrado somente pela via intravenosa ou subcutânea.

BORTEZOMIBE NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

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

Neuropatia periférica
O tratamento com **bortezomibe** causa neuropatia periférica (definida como qualquer forma de lesão, inflamação ou degeneração dos nervos periféricos) que é mais comumente do tipo sensorial, ou seja, afeta a percepção da dor, do tato ou das sensações de calor e frio. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia (excesso de sensibilidade), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), parestesia (sensações subjetivas, por exemplo, frio, calor, formigamento, pressão, etc.), desconforto, dor ou fraqueza. 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 durante o tratamento com **bortezomibe**. Pacientes que apresentarem piora ou aparecimento de neuropatia periférica podem exigir uma mudança de dose, esquema de tratamento ou via de administração para subcutânea (SC).

Hipotensão arterial
Eventos de hipotensão (pressão arterial baixa) são observados ao longo do tratamento. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de desmaio, pacientes recebendo medicamentos associados com hipotensão e pacientes desidratados.

Alterações cardíacas
Desenvolvimento súbito ou piora de insuficiência cardíaca têm sido relatados. Pacientes com fatores de risco ou com doença cardíaca pré-existente devem ser cuidadosamente monitorados.

Alterações da função do fígado (problemas hepáticos)
Têm sido relatados casos raros de falência aguda do fígado em pacientes recebendo medicações concomitantes e com outros problemas sérios de saúde além do mieloma. Outros eventos adversos relatados incluem aumento das enzimas do fígado, aumento de bilirrubina e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação do **bortezomibe**.

Problemas pulmonares
Foram relatados casos de doença pulmonar aguda de causa desconhecida em pacientes recebendo **bortezomibe**. Alguns desses eventos foram fatais. 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.

Exames laboratoriais
O resultado do hemograma completo deve ser frequentemente monitorado durante o tratamento com **bortezomibe**.

Trombocitopenia/ Neutropenia
O **bortezomibe** está associado com trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) e neutropenia (redução do número de neutrófilos, um tipo de célula, no sangue). A contagem de plaquetas deve ser realizada antes de cada dose de **bortezomibe**. Existem relatos de sangramento gastrintestinal e intracerebral associados com a trombocitopenia induzida por **bortezomibe**

Eventos adversos gastrintestinais
O tratamento com **bortezomibe** pode causar náusea, diarreia, constipação e vômito que exigem, algumas vezes, uso de medicamentos anti-heméticos e antidiarreicos. A reposição de líquidos e sais deve ser realizada para evitar a desidratação. Uma vez que alguns pacientes em tratamento com **bortezomibe** podem apresentar vômito e/ou diarreia, os pacientes devem ser orientados sobre 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 **bortezomibe** é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, podem ocorrer complicações da síndrome da lise tumoral (complicações metabólicas que podem ocorrer após o tratamento de um câncer). Os pacientes sob risco de síndrome da lise tumoral são aqueles com carga

tumoral alta antes do tratamento. Estes pacientes devem ser acompanhados de perto e as precauções apropriadas devem ser tomadas.

Pacientes com insuficiência hepática
O **bortezomibe** é metabolizado pelas enzimas do fígado e sua concentração é aumentada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Esses pacientes devem ser tratados com doses iniciais reduzidas de **bortezomibe** 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 **bortezomibe**. SEPR é um distúrbio neurológico raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, dor de cabeça, sonolência confusão mental, cegueira, entre outros distúrbios visuais e neurológicos. Exames de imagem do cérebro são usados para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com SEPR em desenvolvimento, o **bortezomibe deve ser descontinuado.**

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade
O **bortezomibe** demonstrou atividade clastogênica (causadora de aberrações cromossômicas estruturais) em teste *in vitro* de aberrações cromossômicas usando células de ovário de hamster Chinês.
O **bortezomibe** pode ter um potencial efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Gravidez e Amamentação
Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **bortezomibe**.
As pacientes devem ser orientadas sobre o uso de medidas contraceptivas eficazes e para evitar a amamentação durante o tratamento com **bortezomibe**.

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

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas
Uma vez que **bortezomibe** pode estar associado à fadiga, tontura, síncope (desmaio), hipotensão postural (queda da pressão arterial ao mudar da posição sentada ou deitada para de pé), diplopia (visão dupla) ou visão turva, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas.

Interações medicamentosas
Pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de **bortezomibe** com potentes inibidores das enzimas do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir). O uso concomitante de **bortezomibe** com indutores potentes das enzimas do CYP3A4 como por exemplo rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João) não é recomendado, já que a eficácia do **bortezomibe** pode ser reduzida. Pacientes que estão recebendo esse tipo de tratamento com **bortezomibe** devem ser monitorados de perto no que se refere a sinais de toxicidade ou eficácia reduzida.
Pacientes em tratamento com agentes antidiabéticos orais e que recebem **bortezomibe** podem necessitar de monitoramento da glicemia e ajuste da dose da medicação antidiabética.
Informe seu médico se você estiver usando outros medicamentos como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína, estatinas ou medicamentos que possam diminuir a pressão arterial.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

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 límpida e incolor livre de materiais externos visíveis.
O medicamento reconstituído pode ser administrado em até 8 horas após o preparo se estiver a uma temperatura inferior a 25ºC. 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 30ºC.

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
O **bortezomibe** é um pó ou massa de cor branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **bortezomibe** pode ser administrado pelas vias intravenosa ou subcutânea.
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 mililitro (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.

O conteúdo de cada frasco-ampola de **bortezomibe** 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

O **bortezomibe** é administrado por injeção intravenosa (na veia) ou subcutânea, sob a supervisão de médico com experiência no uso de medicamentos citotóxicos.
Quando administrado em injeção intravenosa, **bortezomibe** 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) ouabdome (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 emque o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido.
Se ocorrerem reações no local da injeção após a administração subcutânea de **bortezomibe**, uma solução menos concentrada de **bortezomibe** (1 mg/mL ao invés de 2,5 mg/mL) pode ser administrada por via subcutânea, ou alterada para injeção intravenosa.
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 **bortezomibe**.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **bortezomibe** pela via intratecal.
O **bortezomibe** deve ser administrado somente pela via intravenosa e subcutânea.

BORTEZOMIBE NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição. O retratamento com **bortezomibe** pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviamrespondido previamente ao tratamento com **bortezomibe**.
O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses. Qualquer paciente que responde ao primeiro tratamento com **bortezomibe** (resposta completa ou parcial) é elegível ao retratamento. Pacientes refratários ao primeiro tratamento com **bortezomibe** não são elegíveis. A decisão de tratar é baseada na presença de sintomas e não é baseada na progressão dos sinais.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Dosagem

- **Monoterapia**

Mieloma Múltiplo recidivado

Dose Recomendada

A dose recomendada de **bortezomibe** 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, **bortezomibe** 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 **bortezomibe**.
Em estudos clínicos, pacientes com resposta completa (CR) confirmada receberam 2 ciclos adicionais de **bortezomibe**. Recomenda-se que pacientes que respondem ao **bortezomibe** recebam até 8 ciclos de tratamento.

Modificação da dose e reinício do tratamento

O tratamento com **bortezomibe** 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 **bortezomibe** 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 1** a seguir contém a recomendação para modificação da dose em pacientes que apresentarem dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica relacionada ao **bortezomibe**. Neuropatia autonômica severa resultando na interrupção ou descontinuação do tratamento foi reportada. Pacientes com neuropatia grave pré-existente devem ser tratados com **bortezomibe** somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

Tabela 1: Recomendação para modificação da dose de bortezomibe 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 vidadiária (AVD)][b]	Reduzir a dose de **bortezomibe** 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 **bortezomibe** até a remissão da toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de **bortezomibe** (0,7 mg/m2) uma vez por semana.
Grau 4 (consequências que ameaçam a vida do paciente; indicado intervenção urgente)	Descontinuar o tratamento com **bortezomibe**

[a] Classificação baseada no NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.
[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 **bortezomibe**, 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

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

Tabela 2: Regime de dose recomendada para bortezomibe quando usado em combinação com melfalana e prednisona para pacientes sem tratamento anterior para mieloma múltiplo e não elegíveis a transplante de medula óssea.

bortezomibe 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)						
Semana	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
bortezomibe (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
bortezomibe 1x (uma vez) por semana (Ciclos 5 a 9)						
Semana	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
bortezomibe (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 reinicio quando **bortezomibe** é administrado em combinação com melfalana e prednisona.
Antes de iniciar 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 3: Modificação de dose durante os ciclos subsequentes:

Toxicidade	**Modificação de dose ou impedimento**
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 x 10^9/L ou contagem absoluta de neutrófilos ≤ 0,75 x 10^9/L observada no dia de dose de **bortezomibe** (exceto Dia 1)	**bortezomibe** deve ser interrompido.
• Se muitas doses de **bortezomibe** forem descontinuadas no mesmo ciclo (≥ 3 doses durante a administração de duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal)	A dose de **bortezomibe** deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 para 0,7 mg/m^2).
Toxicidade não-hematologica ≥ Grau 3	Terapia com **bortezomibe** deve ser descontinuada até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, **bortezomibe** 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 **bortezomibe**, manter e/ou modificar **bortezomibe** conforme **Tabela 1**.

Para informação adicional relacionada a melfalana e prednisona, veja informações de bula do fabricante. Para os ajustes da dose de **bortezomibe**, deverão ser seguidas as diretrizes de modificação da dose descritas em relação à monoterapia.

Dose recomendada para pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a transplante de medula óssea.

- Terapia combinada com dexametasona

O **bortezomibe** é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m^2 com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 10 dias nos Dias 12 a 21. Este período de 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **bortezomibe**. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **bortezomibe**.
A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos Dias 1, 2, 3, 4 e Dias 8, 9, 10, 11 do ciclo de tratamento com **bortezomibe**.

- Terapia combinada com dexametasona e talidomida

O **bortezomibe** é administrado através de injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m^2 com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos Dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 17 dias nos Dias 12 a 28. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **bortezomibe**.
Recomenda-se que os pacientes com pelo menos resposta parcial recebam 2 ciclos adicionais. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **bortezomibe**.

A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos Dias 1, 2, 3, 4 e Dias 8, 9, 10, 11 dos ciclos de tratamento com **bortezomibe**.

A talidomida é administrada por via oral na dose de 50 mg por dia nos Dias 1 a 14 e, se tolerado, a dose é aumentada para 100 mg nos dias 15 a 28, e posteriormente pode ser aumentada para 200 mg por dia.

Tabela 4: Posologia para terapia combinada com bortezomibe para pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio elegíveis a transplante de medula óssea.

Vc + Dx	**Ciclos 1 a 4**				
	Semana	**1**	**2**	**3**	
	Vc (1,3 mg/m^2)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	
Vc + Dx + T	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	
	Ciclo 1				
	Semana	**1**	**2**	**3**	**4**
	Vc (1,3 mg/m^2)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso
	T 50 mg	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Diariamente (dias 15 a 21)	Diariamente (dias 22 a 28)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4[b]				
	Vc (1,3 mg/m^2)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso
	T 200 mg[a]	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	Diariamente (dias 15 a 21)	Diariamente (dias 22 a 28)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-

Vc = **bortezomibe**; Dx = dexametasona; T = talidomida
[a] A dose de talidomida é aumentada para 100 mg a partir da semana 3 do Ciclo 1 apenas se a dose de 50 mg for tolerada e para 200 mg do ciclo 2 em diante se a dose de 100 mg for tolerada.
[b] Até 6 ciclos podem ser administrados aos pacientes que atingirem pelo menos uma resposta parcial após 4 ciclos.
A talidomida é uma substância ativa teratogênica humana conhecida, que causa malformações severas de risco à vida. A talidomida é contraindicada durante a gestação e em mulheres férteis, exceto se todas as condições do programa de prevenção de gestações da talidomida forem atendidas. Os pacientes que recebem **bortezomibe** em combinação com talidomida deverão aderir ao programa de prevenção de gestações da talidomida. Consulte a bula da talidomida para informações adicionais.

- Ajustes de dose para pacientes elegíveis a transplante
Para ajustes de dose de **bortezomibe** para neuropatia consulte a **Tabela 1**.
Adicionalmente, quando **bortezomibe** é administrado em combinação com outros medicamentos quimioterápicos, devem ser consideradas reduções de dose apropriadas para estes medicamentos no caso de toxicidades, de acordo com as recomendações nas bulas desses produtos.

Retratamento de mieloma múltiplo
Pacientes que haviam respondido previamente ao tratamento com **bortezomibe** (isolado ou em combinação) e que apresentaram recaída podem iniciar o retratamento com a última dose tolerada. Veja regime de dose em "Monoterapia".

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário ajuste da dose de **bortezomibe** em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de **bortezomibe**, 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 **bortezomibe**. Pacientes com insuficiência hepática moderada ougrave devem iniciar o tratamento com **bortezomibe** 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 5**).

Tabela 5: Modificação da dose inicial recomendada para bortezomibe 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 **bortezomibe** para 0,7 mg/m^2 no primeirociclo. Considerar aumentos gradativos da dose de 1,0 mg/m^2 ou reduçãode 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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
O **bortezomibe** é um medicamento injetável utilizado sob orientação e supervisão médica.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas a medicamentos relatadas em estudos de pacientes com mieloma são:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas),anemia, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos).
Distúrbios oftalmológicos: visão turva.
Distúrbios gastrintestinais: constipação, diarreia, náusea, vômito, dor gastrintestinal e abdominal, dispepsia (desconforto na região do estômago).
Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia (fraqueza muscular), fraqueza, fadiga, pirexia (febre), rigidez, edema de extremidades inferiores.
Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, inferior e pulmões, nasofaringite, herpes zoster.
Distúrbios metabólicos e nutricionais: redução do apetite e anorexia, desidratação.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nos membros, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).
Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica (dor e/ou formigamento nas extremidades), parestesia e disestesia (enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos), tontura (excluindo vertigem), dor de cabeça, disgeusia (distorção ou diminuição do paladar).
Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, insônia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, dispneia (falta de ar).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea que pode ser prurítico, eritematoso (lesões de pele que podem gerar coceira ou vermelhidão).
Distúrbios vasculares: hipotensão (pressão arterial baixa).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia (diminuição de leucócitos), linfopenia (diminuição do número de linfócitos), pancitopenia (diminuição de todas células do sangue).
Distúrbios cardíacos: taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial (alteração do ritmo cardíaco), palpitações, desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca crônica, edema pulmonar.
Distúrbios oftalmológicos: infecção e irritação conjuntiva.
Distúrbios gastrintestinais: dor faringolaríngea, refluxo gastrintestinal, eructação, distensão abdominal, estomatite e ulceração na boca, disfagia (dificuldade de deglutição), hemorragia gastrintestinal (trato superior e inferior) e retal.
Distúrbios gerais e condições no local de administração: letargia (sonolência), mal-estar, neuralgia (dor nos nervos sem estímulo), dor no peito.
Infecções e infestações: pneumonia, herpes simples, bronquite, sinusite, faringite, candidíase oral, infecção do trato urinário, infecção relacionada ao cateter, sepse e bacteremia, gastroenterite.
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: complicações relacionadas ao cateter.
Investigações: aumento da ALT (alanina aminotransferase) e AST (alanina aspartatotransferase), aumento da fosfatase alcalina, aumento da GGT (gama-glutamiltransferase).
Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), hipoglicemia (diminuição do açúcar no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue).
Distúrbios do sistema nervoso: polineuropatia, síncope (desmaio).
Distúrbios renais e urinários: insuficiência ou falência renal, hematúria (presença de sangue na urina).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: epistaxe (sangramento nasal), dispneia do exercício, derrame pleural (acúmulo de líquido ao redor do pulmão), rinorreia (descarga nasal).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária (coceira com vermelhidão).
Distúrbios vasculares: hipotensão postural (queda da pressão arterial ao mudar da posição sentada ou deitada para de pé), petéquias (ponto vermelho no corpo causado por pequena hemorragia no vaso sanguíneo).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia febril (paciente com febre e diminuição de neutrófilos).
Distúrbios cardíacos: arritmias (alteração do ritmo cardíaco), choque cardiogênico, aparecimento de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, "Flutter" atrial (alteração do ritmo cardíaco), Bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos).
Distúrbios do ouvido e labirinto: audição prejudicada.

Distúrbios gastrintestinais: ulceração da língua, ânsia de vômito, hemametese (vômito com sangue), petéquias na mucosa oral (pontos vermelhos na mucosa da boca), íleo paralítico (parada dos movimentos intestinais).
Distúrbios gerais e condições no local de administração: irritação e dor no local de administração, flebite (inflamação das veias) no local de administração.
Distúrbios do fígado e sistema biliar: aumento da bilirrubina, testes de função hepática anormais, hepatite.
Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade (alergia) ao medicamento.
Infecções e infestações: neuralgia pós-herpética.
Distúrbios metabólicos e nutricionais: síndrome da lise tumoral.
Distúrbios do sistema nervos: convulsões, perda da consciência, ageusia (falta de paladar).
Distúrbios renais e urinários: dificuldade de micção.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: hemoptise (tosse com sangue).
Distúrbios vasculares: hemorragia cerebral.

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 **bortezomibe**. As frequências a seguir refletem taxas de relato e, portanto, 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 (distúrbio da coagulação do sangue);
Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;
Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira, calázio/ blefarite (inflamação da pálpebra);
Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica (inflamação grave do intestino), pancreatite aguda;
Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;
Distúrbios do sistema imunológico: angioedema (alergia grave);
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, síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante;
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: microangiopatia trombótica (formação de coágulos)
[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 **bortezomibe**.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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 **bortezomibe**.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS - 1.5143.0022

Farmacêutico Responsável: Meire H. Fujiwara CRF SP: 35.146

Fabricado por:
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
FTO Unit VII,
Plot No. P 1 to P 9, Phase III
VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District,
530 046, Andhra Pradesh, Índia.

Importado por:
Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11
Jd. São Luís, São Paulo – SP
CEP: 05802-140
CNPJ N°: 03.978.166/0001-75

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/06/2021.

BO_0721/BL-07PC-G

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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versão (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/08/2021	Versão atual	10452- GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	24/08/2021	Versão atual	10452- GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	24/08/2021	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
							9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
23/02/2021	0722488/21-5	10452- GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2021	0722488/21-5	10452- GENERICO – Notificação da Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2021	DIZERES LEGAIS 6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?	VP	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
							DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS DO ITEM 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
01/10/2018	0949746/18-3	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	01/10/2018	0949746/18-3	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	01/10/2018	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
17/05/2018	0209261/18-1	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/05/2018	0209261/18-1	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/05/2018	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

19/03/2018	0209261/18-1	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/03/2018	0209261/18-1	10452- GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/03/2018	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
13/12/2017	2284220/17-9	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2017	2284220/17-9	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	13/12/2017	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
13/04/2017	0612642/17-1	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2017	0612642/17-1	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2017	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS