

**bortezomibe**  
**Accord Farmacêutica Ltda**  
**Pó líófilo para solução injetável**  
**3,5 mg**

# bortezomibe

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

## I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### APRESENTAÇÕES

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

### USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó líofilo contém:

bortezomibe.....3,5 mg

Excipiente: manitol.

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

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

## 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, bortezomibe é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.

- que já receberam pelo menos um tratamento anterior.

### 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?

#### Contraindicações

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

**Este medicamento é contraindicado para a faixa etária pediátrica.**

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

**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 O bortezomibe pela via intratecal. O bortezomibe deve ser administrado somente pela via intravenosa ou subcutânea. **O 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**

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 tem 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**

#### **BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009**

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 gastrointestinal 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 anti-diarreicos. 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, **bortezomibe deve ser descontinuado**.

#### **Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade**

#### BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

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

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

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

#### Aspecto físico

O bortezomibe é um pó líofilo de cor branca a quase branca em um frasco-ampola de vidro transparente.

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

Para administração subcutânea, a solução reconstituída é injetada na coxa (direita ou esquerda) ou abdome (esquerdo ou direito). Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas.

Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior, e nunca em áreas em que o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido.

Se ocorrerem reações no local da injeção após a administração subcutânea de 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.

**BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009**

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. **O BORTEZOMIBE NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

**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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/dose reduzida para 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose; 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dose reduzida para 0,7 mg/m<sup>2</sup>/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 <sup>a</sup>	Modificação do esquema posológico
Grau 1 (assintomática, perda dos reflexos tendinosos profundos ou parestesia) sem dor ou perda de atividade	Nenhuma ação

**BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009**

Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados, limitando as atividades instrumentais da vida diária (AVD)) <sup>b</sup>	Reduzir a dose de bortezomibe para 1,0 mg/m <sup>2</sup> ou alterar o esquema de tratamento para 1,3 mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana.
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves, limitando as AVD de autocuidado <sup>c</sup> )	Interromper o tratamento com bortezomibe até a remissão de toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de bortezomibe (0,7 mg/m <sup>2</sup> ) uma vez por semana.
Grau 4 (consequências que ameaçam a vida do paciente; indicado intervenção urgente)	Descontinuar o tratamento com bortezomibe.

<sup>a</sup>Classificação baseada no NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.

<sup>b</sup>AVD instrumentais: Refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, administrar dinheiro etc.

<sup>c</sup>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.**

<b>bortezomibe 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)</b>												
<b>Semana</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
Bortezomibe (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> )	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso
Pred (60 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	--	--	descanso	--	--	--	--	descando

  

<b>bortezomibe 1x (uma vez) por semana (Ciclos 5 a 9)</b>										
<b>Semana</b>	<b>1</b>				<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	
Bortezomibe (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	--	--	--	Dia 8	Período de descanso	Dia 22	Dia 29	Período de descanso	
Mel (9 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	Período de descanso	--	--	Período de descanso	
Pred (60 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	--	descanso	--	--	descando	



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

Modificação de dose e reinício quando bortezomibe é administrado em combinação com melfalana 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 3: Modificação de dose durante os ciclos subsequentes.**

Toxicidade	Modificação de dose ou impedimento
<b>Toxicidade hematológica durante um ciclo:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Caso seja observada no ciclo anterior neutropenia ou trombocitopenia Grau 4 prolongada ou trombocitopenia com sangramento</li> </ul>	Considerar redução de 25% da dose de melfalana no próximo ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Caso a contagem de plaquetas <math>\leq 30 \times 10^9/L</math> ou contagem absoluta de neutrófilos <math>\leq 0,75 \times 10^9/L</math> observada no dia de dose de bortezomibe (exceto Dia 1)</li> </ul>	bortezomibe deve ser interrompido.
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se muitas doses de bortezomibe forem descontinuadas no mesmo ciclo (<math>\geq 3</math> doses durante a administração de duas vezes por semana ou <math>\geq 2</math> doses durante a administração semanal)</li> </ul>	A dose de bortezomibe deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para $1 \text{ mg/m}^2$ , ou de $1 \text{ mg/m}^2$ para $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
Toxicidade não-hematológica $\geq$ 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ para $1 \text{ mg/m}^2$ , ou de $1 \text{ mg/m}^2$ para $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). 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.

### 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

**BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009**

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 ou grave devem iniciar o tratamento com bortezomibe utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por injeção durante o primeiro ciclo e subseqüentes aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m<sup>2</sup> ou reduções de dose para 0,5 mg/m<sup>2</sup> podem ser considerados, com base na tolerância do paciente (veja **Tabela 4**).

**Tabela 4: 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 <sup>2</sup> no primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m <sup>2</sup> ou redução para 0,5 mg/m <sup>2</sup> em ciclos subseqüentes, com base na tolerância do paciente.
Grave	> 3x ULN	Qualquer	

Abreviações: TGOS = transaminase glutâmico oxaloacética 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:

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), anemia, neutropenia (diminuição do número de neutrófilos), leucopenia (diminuição de leucócitos), linfopenia (diminuição do número de linfócitos), pancitopenia (diminuição de todas células do sangue), neutropenia febril (paciente com febre e diminuição de neutrófilos).
- Distúrbios cardíacos: arritmias, e desenvolvimento agudo ou piora de insuficiência cardíaca.
- Distúrbios do ouvido e labirinto: audição prejudicada.
- Distúrbios oftalmológicos: visão turva, infecção e irritação conjuntiva.
- Distúrbios gastrintestinais: constipação, diarreia, náusea, vômito, dor gastrintestinal e abdominal, dor abdominal superior, dispepsia (desconforto na região do estômago), dor faringolaringeal, refluxo gastrintestinal, eructação, distensão abdominal, estomatite e ulceração na boca, disfagia (dificuldade de deglutição), hemorragia gastrintestinal e retal, ulceração da língua, ânsia de vômito, petéquias na mucosa oral (pontos vermelhos na mucosa da boca), íleo paralítico (parada dos movimentos intestinais).

#### BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

- Distúrbios gerais e condições no local de administração: fraqueza, fadiga, sonolência, mal-estar, piroxia (febre), rigidez, astenia (fraqueza muscular), edema de extremidades inferiores, neuralgia (dor nos nervos sem estímulo), dor no peito, 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 ao medicamento.
- Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, inferior e pulmões, nasofaringite, pneumonia, herpes zoster, herpes simples, bronquite, neuralgia pós-herpética, sinusite, faringite, candidíase oral, infecção do trato urinário, infecção relacionada ao cateter, seps 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-glutamilttransferase).
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia (redução ou perda do apetite), desidratação, hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), hipoglicemia (diminuição do açúcar no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue), síndrome da lise tumoral.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nos membros, dor nas extremidades, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).
- Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, parestesia e disestesia (enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos), tontura (excluindo vertigem), dor de cabeça, disgeusia (distorção ou diminuição do paladar), polineuropatia, síncope (desmaio), convulsões, perda da consciência, ageusia (falta de paladar), neuralgia, insônia.
- Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, insônia.
- Distúrbios renais e urinários: insuficiência ou falência renal, dificuldade de micção, hematúria (presença de sangue na urina).
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: epistaxe (sangramento nasal), tosse, dispneia (falta de ar), dispneia do exercício, derrame pleural, rinorreia (descarga nasal), hemoptise (tosse com sangue).
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea, urticária.
- Distúrbios vasculares: hipotensão (pressão arterial baixa), 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), 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  $\leq 1/1.000$ ):**

Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada;  
Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;  
Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;  
Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira;  
Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica, pancreatite aguda;  
Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;  
Distúrbios do sistema imunológico: angioedema;  
Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível;  
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar;  
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).

**Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ , incluindo relatos isolados):**

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;  
Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva<sup>a</sup>.  
Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

<sup>a</sup>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.**

BULA PARA PACIENTE – RDC 47/2009

### **III. DIZERES LEGAIS**

MS - 1.5537.0032

Farm. Resp.: Dr. Ricardo Luiz Gonçalves Medina – CRF-SP nº 74.264

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot 5,6,7 Pharmez – Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/11/2015.**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)**

**0800 723 9777**

**[www.accordfarma.com.br](http://www.accordfarma.com.br)**



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/01/2014	0089211/14-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula	31/01/2014	0089211/14-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula	31/01/2014	Inclusão inicial de texto de bula	VP E VPS	3,5 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS
06/10/2014	0886462/14-4	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	0886462/14-4	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	<p>Atualização da Bula do Referência em 06/08/2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento</li> </ul>	VP E VPS	3,5 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS
18/04/2016	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2016	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<p>Atualização da Bula do Referência em 08/05/2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>- Reações adversas</li> </ul> <p>Alteração de Farmacêutico Responsável</p>	VP E VPS	3,5 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS