

Bortyz RTU

(bortezomibe)

Accord Farmacêutica Ltda

Solução injetável

2,5 mg / mL

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bortyz RTU (bortezomibe)

APRESENTAÇÕES

Solução injetável em embalagem com 1, 3 e 5 frascos-ampola de 1 mL ou 1,4 mL de bortezomibe.

USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 1 mL de solução injetável contém:

bortezomibe.....2,5 mg

Excipiente: manitol e água para injetáveis

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

Para uso subcutâneo: Cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

Cada frasco-ampola de 1,4 mL de solução injetável contém:

bortezomibe.....3,5 mg

Excipiente: manitol e água para injetáveis

Para uso intravenoso: Após a diluição com 2,1 ml de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.

Para uso subcutâneo: Cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

II. INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O Bortyz RTU 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, Bortyz RTU 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, Bortyz RTU é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida.
- que já receberam pelo menos um tratamento anterior.
- o retratamento com Bortyz RTU pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com Bortyz RTU. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O Bortyz RTU 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 Bortyz RTU.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

O BORTYZ RTU NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

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

Neuropatia periférica

O tratamento com Bortyz RTU 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 Bortyz RTU. 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 Bortyz RTU.

Problemas pulmonares

Foram relatados casos de doença pulmonar aguda de causa desconhecida em pacientes recebendo Bortyz RTU. 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 Bortyz RTU.

Trombocitopenia/ Neutropenia

O Bortyz RTU 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 Bortyz RTU. Existem relatos de sangramento gastrintestinal e intracerebral associados com a trombocitopenia induzida por Bortyz RTU.

Eventos adversos gastrintestinais

O tratamento com Bortyz RTU 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 Bortyz RTU 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 Bortyz RTU 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 Bortyz RTU 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 Bortyz RTU. 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, **Bortyz RTU deve ser descontinuado.**

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

O Bortyz RTU demonstrou atividade clastogênica (causadora de aberrações cromossômicas estruturais) em teste *in vitro* de aberrações cromossômicas usando células de ovário de hamster chinês.

O Bortyz RTU 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 Bortyz RTU.

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

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 Bortyz RTU pode estar associado à fadiga, tontura, sincope (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 Bortyz RTU com potentes inibidores das enzimas do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir). O uso concomitante de Bortyz RTU 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 Bortyz RTU pode ser reduzida. Pacientes que estão recebendo esse tipo de tratamento com Bortyz RTU 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 Bortyz RTU 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?

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para 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 diluição, a solução resultante deve ser clara e incolor. Após preparo a estabilidade química e física em uso da solução diluída com cloreto de sódio 0,9% a uma concentração de 1 mg/ml foi demonstrada durante 24 horas a 20°C - 25°C de temperatura em condições normais de luz. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução diluída deve ser usada imediatamente após a preparação. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso antes do uso são de responsabilidade do usuário.

Aspecto físico

O Bortyz RTU é uma solução clara e incolor em um frasco-ampola de vidro transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou 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 Bortyz RTU é administrado por injeção pela via subcutânea e, após diluição, por injeção pela via intravenosa (na veia), sob supervisão de médico com experiência no uso de medicamentos citotóxicos.

Como cada via de administração apresenta diferente concentração da solução, deve-se ter cuidado no momento de calcular o volume a ser administrado.

Administração por via intravenosa (na veia)

Cada frasco de Bortyz RTU deve ser cuidadosamente diluído com solução salina 0,9%, usando uma seringa de tamanho apropriado, sem remover a tampa do frasco. Após a diluição, cada mL de solução contém 1 mg de bortezomibe.

Cada frasco-ampola de 1 mL deve ser diluído com 1,5 mL de solução salina 0,9%.

Cada frasco-ampola de 1,4 mL deve ser diluído com 2,1 mL de solução salina 0,9%.

Frasco-ampola	Volume de diluente (solução salina 0,9%)	Concentração final após diluição (mg/mL)
1 mL	1,5 mL	1 mg/mL
1,4 mL	2,1 mL	1 mg/mL

Quando administrado em injeção intravenosa, Bortyz RTU 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%.

Administração por via subcutânea

Para administração subcutânea, a solução está pronta para ser utilizada por injeção 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 Bortyz RTU, 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.

Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as administrações consecutivas de Bortyz RTU.

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

O BORTYZ RTU NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

O retratamento com Bortyz RTU pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com Bortyz RTU.

O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses. Qualquer paciente que responde ao primeiro tratamento com Bortyz RTU (resposta completa ou parcial) é elegível ao retratamento. Pacientes refratários ao primeiro tratamento com Bortyz RTU 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 Bortyz RTU é de 1,3 mg/m²/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, Bortyz RTU 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 Bortyz RTU.

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

Modificação da dose e reinício do tratamento

O tratamento com Bortyz RTU 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 Bortyz RTU pode ser reiniciado com dose 25% menor ($1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ reduzida para $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$; $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ reduzida para $0,7 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$). 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 Bortyz RTU. Neuropatia autonômica severa resultando na interrupção ou descontinuação do tratamento foi reportada. Pacientes com neuropatia grave pré-existente devem ser tratados com Bortyz RTU somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

Tabela 1: Recomendação para modificação da dose de Bortyz RTU na presença de dor neuropática e/ou neuropatia periférica sensorial ou motora relacionada ao tratamento.

Gravidade dos sinais e sintomas de neuropatia periférica^a	Modificação do esquema posológico
Grau 1 (assintomática, perda dos reflexos tendinosos profundos ou parestesia) sem dor ou perda de atividade	Nenhuma ação
Grau 1 com dor ou Grau 2 [sintomas moderados, limitando as atividades instrumentais da vida diária (AVD)] ^b	Reducir a dose de bortezomibe para $1,0 \text{ mg/m}^2$ ou alterar o esquema de tratamento para $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 de toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de bortezomibe ($0,7 \text{ mg/m}^2$) 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 Bortyz RTU 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 Bortyz RTU para injeção é administrado em combinação com melfalana e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos Ciclos 1 a 4, Bortyz RTU é administrado 2 (duas) vezes por semana (Dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos Ciclos 5 a 9, Bortyz RTU é administrado uma vez por semana (Dias 1, 8, 22 e 29).

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

Bortyz RTU 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortyz RTU (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

Bortyz RTU 1x (uma vez) por semana (Ciclos 5 a 9)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortyz RTU (1,3 mg/m ²)	Dia 1	--	--	--	Dia 8		Período de descanso	Dia 22		Dia 29		Período de descanso
Mel (9 mg/m ²) Pred (60 mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--		Período de descanso	--		--		Período de descanso

Mel = melfalana, Pred =prednisona

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

Modificação de dose e reinício quando Bortyz RTU 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
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 $\leq 30 \times 10^9/L$ ou contagem absoluta de neutrófilos $\leq 0,75 \times 10^9/L$ observada no dia de dose de Bortyz RTU (exceto Dia 1)	Bortyz RTU deve ser interrompido.
Se muitas doses de Bortyz RTU 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 Bortyz RTU deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Toxicidade não-hematológica \geq Grau 3	Terapia com Bortyz RTU deve ser descontinuada até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, Bortyz RTU pode ser reiniciado com uma redução de nível de dose (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ para 1 mg/m^2 , ou de 1 mg/m^2 para $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para dor neuropática e/ou neuropatia periférica relacionadas a Bortyz RTU, manter e/ou modificar Bortyz RTU conforme Tabela 1 .

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

Para os ajustes da dose de Bortyz RTU, 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 Bortyz RTU é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 Bortyz RTU. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Bortyz RTU.

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 Bortyz RTU.

- Terapia combinada com dexametasona e talidomida

O Bortyz RTU é administrado através de injeção intravenosa na dose recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 Bortyz RTU.

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 Bortyz RTU.

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 Bortyz RTU.

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 Bortyz RTU 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
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-
Vc + Dx + T	Ciclo 1			
	Semana	1	2	3
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	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)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	Diariamente (dias 22 a 28)
	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 = Bortyz RTU 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 Bortyz RTU 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 Bortyz RTU para neuropatia consulte a **Tabela 1**.

Adicionalmente, quando Bortyz RTU 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 Bortyz RTU (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 Bortyz RTU em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de Bortyz RTU, 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 Bortyz RTU. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devem iniciar o tratamento com Bortyz RTU 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 considerados, com base na tolerância do paciente (veja **Tabela 5**).

Tabela 5: Modificação da dose inicial recomendada para Bortyz RTU em pacientes com insuficiência hepática

	Nível de bilirrubina	Nível de TGOs (AST)	Modificação na dose inicial
Leve	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	> ULN	Nenhuma
	$> 1,0x - 1,5x \text{ ULN}$	Qualquer	Nenhuma
Moderada	$> 1,5x - 3x \text{ ULN}$	Qualquer	Redução da dose de Bortyz RTU para 0,7 mg/m ² no primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m ² ou redução para 0,5 mg/m ² em ciclos subsequentes, com base na tolerância do paciente.
Grave	$> 3x \text{ ULN}$	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 Bortyz RTU 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, dispépsia (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 prurítilo, 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 as 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 faringolaringeal, 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 catéter.
- Investigações: aumento da ALT (alanina aminotransferase) e AST (alanina aspartatotransferase), aumento da fosfatase alcalina, aumento da GGT (gama-glutamiltransferase).
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperglicemias (aumento do açúcar no sangue), hipoglicemias (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, hematemese (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 Bortyz RTU. 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 neutrofilica 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.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.
- Distúrbios do sangue e 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 Bortyz RTU.

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 novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 Bortyz RTU.

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

Registro: 1.5537.0130

Importado e Registrado por:

Accord Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ: 64.171.697/0001-46

Produzido por:

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot 5 a 14 - Pharmez 382 213

Dist. Ahmedabad - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



**MATERIAL
RECICLÁVEL**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/08/2024.

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
		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2021	3432263219	1456 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	04/08/2024	Todos os itens	VP VPS	2,5 MG/ML SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS X 1,0 ML 2,5 MG/ML SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS X 1,4 ML