VELCADE®

(bortezomibe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

pó liofilizado

3,5 mg / frasco-ampola

MODELO DE BULA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VELCADE® Pó liofilizado para solução injetável
bortezomibe

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

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 3,5 mg de bortezomibe como éster boronato de manitol.
Excipiente: manitol.
Para uso intravenoso: Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe.
Para uso subcutâneo: Após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
VELCADE® 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, **VELCADE®** é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.
- que já receberam pelo menos um tratamento anterior.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
VELCADE® 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 **VELCADE®**.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

VELCADE® 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.

O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Neuropatia periférica

O tratamento com **VELCADE®** 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 **VELCADE®**. 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 fígadoem 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 **VELCADE®**.

Problemas pulmonares

Foram relatados casos de doença pulmonar aguda de causa desconhecida em pacientes recebendo **VELCADE®**. 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 **VELCADE®**.

Trombocitopenia/ Neutropenia

VELCADE® 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 **VELCADE®**. Existem relatos de sangramento gastrintestinal e intracerebral associados com a trombocitopenia induzida por **VELCADE®**.

Eventos adversos gastrintestinais

O tratamento com **VELCADE®** 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 **VELCADE®** 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 **VELCADE®** 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 **VELCADE®** e monitorados com relação à toxicidade.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em pacientes recebendo **VELCADE®**. SEPR é um distúrbio neurológico raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, 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, **VELCADE® 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. **VELCADE®** 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 **VELCADE®**.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. 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 **VELCADE®** 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 **VELCADE®** com potentes inibidores das enzimas do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir). O uso concomitante de **VELCADE®** 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 **VELCADE®** pode ser reduzida. Pacientes que estão recebendo esse tipo de tratamento com **VELCADE®** 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 **VELCADE®** 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.

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.

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

Aspecto físico

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. 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.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VELCADE® pode ser administado 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.

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

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

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

VELCADE® 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, **VELCADE®** 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 **VELCADE®**, uma solução menos concentrada de **VELCADE®** (1 mg/mL ao invés de 2,5 mg/mL) pode ser administrada por via subcutânea, ou alterada para injeção 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 **VELCADE®**.

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

Modificação da dose e reinício do tratamento

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

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

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

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

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

- **Terapia combinada**

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

Dose recomendada em combinação com melfalana e prednisona

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

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

VELCADE® 2x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
VELCADE® (1,3 mg/m^2)	Dia 1	--	--	Dia 4	Dia 8	Dia 11	período de descanso	Dia 22	Dia 25	Dia 29	Dia 32	período de descanso
Mel (9 mg/m^2) Pred(60 mg/m$^{2)}$	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

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

Mel = melfalana, Pred =prednisona

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

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

Antes de inicar um novo ciclo de terapia:

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

Tabela 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 × 10^9/L ou contagem absoluta de neutrófilos ≤ 0,75 x 10^9/L observada no dia de dose de **VELCADE®** (exceto Dia 1)	**VELCADE®** deve ser interrompido.
• Se muitas doses de **VELCADE®** forem descontinuadas no mesmo ciclo (≥ 3 doses durante a administração de duas vezes por semana ou ≥ 2 doses durante a administração semanal)	A dose de **VELCADE®** deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 para 0,7 mg/m^2).
Toxicidade não-hematologica ≥ Grau 3	Terapia com **VELCADE®** deve ser descontinuada até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, **VELCADE®** pode ser reiniciado com uma redução de nível de dose (de 1,3 mg/m^2 para 1 mg/m^2, ou de 1 mg/m^2 para 0,7 mg/m^2). Para dor neuropática e/ou neuropatia periférica relacionadas a **VELCADE®**, manter e/ou modificar **VELCADE®** conforme **Tabela 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 **VELCADE®** em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de **VELCADE®**, o medicamento deve ser administrado após o procedimento de diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve não requerem ajuste de dose inicial e devem ser tratados de acordo com a posologia recomendada de **VELCADE®**. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devem iniciar o tratamento com **VELCADE®** utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m^2 por injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes aumentos gradativos da dose para 1,0 mg/m^2 ou

reduções de dose para 0,5 mg/m^2 podem ser considerados, com base na tolerância do paciente (veja **Tabela 4**).

Tabela 4: Modificação da dose inicial recomendada para VELCADE® em pacientes com insuficiência hepática

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

O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

VELCADE® 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.

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).

- Distúrbios gerais e condições no local de adminsitração: fraqueza, fadiga, sonolência, mal-estar, pirexia (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 catéter, 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: anorexia (redução ou perda do apetite), desidratação, hiperglicemia (aumento do açucar no sangue), hipoglicemia (diminuição do açucar no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue), síndrome da lise tumoral.
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nos membros, dor nas extremidade, 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 **VELCADE®**. 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;

Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;

Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica,neuropatia óptica, cegueira;

Distúrbios gastrintetinais: colite isquêmica, pancreatite aguda;

Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema;

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

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

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

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

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

Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva[a].

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática

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

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

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 **VELCADE®**.

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.

DIZERES LEGAIS PARA O FABRICANTE PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - FRANÇA

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3373

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Pierre Fabre Medicament Production

Idron - França

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

® Marca Registrada.

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

CCDS 1504

VP_02

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3373

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

BSP Pharmaceuticals S.r.l.

Latina – Itália

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ. 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

® Marca Registrada.

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.

CCDS 1504

VP_02

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/11/2013	0924328/13-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/07/2012	0591489/12-2	Inclusão de Nova Via de Administração no País	22/10/2013	Inclusão de informações referentes à via de administração subcutânea.	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola
06/08/2014	0637260/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	-"O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?" -"COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?" -"QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?" - "ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?"	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola
08/05/2015	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	3,5 mg / frasco-ampola

NA: Não aplicável