

Indicações do Bormib: para que serve?

Este remédio é usado para tratar adultos com mieloma múltiplo, um tipo de câncer na medula óssea, nas seguintes situações:

- Pacientes que nunca foram tratados e não podem receber quimioterapia forte com transplante de medula óssea. Nesses casos, ele é combinado com melfalano e prednisona.
- Pacientes que nunca foram tratados e podem receber quimioterapia forte com transplante de medula óssea. Nesses casos, ele é usado com dexametasona ou com dexametasona e talidomida.
- Pacientes que já fizeram pelo menos um tratamento anterior.
- Pacientes que já responderam bem ao tratamento com este remédio antes podem usá-lo novamente após pelo menos 6 meses do último tratamento.

Como o Bormib age no organismo?

Este remédio faz parte de um grupo de medicamentos chamados citotóxicos, que eliminam células cancerosas.

O médico acompanhará a eficácia do tratamento através de exames clínicos e de laboratório.

A maioria dos pacientes com mieloma múltiplo apresenta melhora em até 1,5 mês após começar o tratamento.

Contraindicações do Bormib: quando não usar

Não use este remédio se tiver alergia ao bortezomibe, boro ou manitol.

Este remédio não deve ser usado por crianças e adolescentes.

Grávidas só podem usar com orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Modo de uso e dosagem do Bormib

Este remédio pode ser aplicado na veia (intravenoso) ou sob a pele (subcutâneo).

Para cada forma de aplicação, usa-se volumes diferentes de soro fisiológico para reconstituir o remédio. Após reconstituição, a concentração para uso subcutâneo (2,5 mg/mL) é maior que para uso intravenoso (1,0 mg/mL).

Como cada forma tem concentrações diferentes, é importante calcular com cuidado o volume a ser aplicado.

A embalagem deste remédio na concentração de 3,5 mg contém adesivos que indicam a forma de aplicação. Estes adesivos devem ser colados no frasco e na seringa durante a reconstituição para evitar erros.

Cada frasco deve ser reconstituído apenas com soro fisiológico (0,9%), seguindo estas instruções:

-	Intravenoso (IV)	Subcutâneo (SC)
Volume de soro usado para reconstituir	3,5 mL	1,4 mL
Concentração final após reconstituição (mg/mL)	1,0 mg/mL	2,5 mg/mL

Este remédio é aplicado por médico experiente no uso de medicamentos para câncer.

Quando aplicado na veia, é injetado rapidamente (3-5 segundos) através de cateter, seguido por lavagem com soro fisiológico.

Para aplicação sob a pele, a solução é injetada na coxa ou abdome. Os locais devem ser alternados a cada aplicação.

Novas aplicações devem ser feitas a pelo menos 2,5 cm do local anterior, evitando áreas sensíveis, feridas ou vermelhas.

Se ocorrerem reações no local após aplicação subcutânea, pode-se usar uma concentração menor (1 mg/mL) ou mudar para aplicação na veia.

Deve haver pelo menos 72 horas entre as aplicações.

Houve casos fatais por aplicação incorreta na coluna. **Este remédio só pode ser aplicado na veia ou sob a pele. Nunca na coluna.**

Pacientes que responderam bem ao tratamento anterior podem usar novamente este remédio após pelo menos 6 meses.

O médico decidirá o retratamento com base nos sintomas, não apenas na piora dos exames.

Siga sempre as orientações do médico sobre horários, doses e duração do tratamento. Não pare o tratamento sem consultá-lo.

Dosagem

Uso isolado

Mieloma Múltiplo que voltou após tratamento

Dose Recomendada

A dose recomendada é 1,3 mg/m²/dose, 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguida por 10 dias de descanso (dias 12 a 21).

Este período de 3 semanas é um ciclo de tratamento. Após 8 ciclos, pode-se usar uma dose semanal (dias 1, 8, 15 e 22) com 13 dias de descanso (dias 23 a 35).

Deve haver pelo menos 72 horas entre as doses.

Pacientes com resposta completa confirmada recebem 2 ciclos adicionais. Recomenda-se até 8 ciclos para quem responde ao tratamento.

Ajuste de dose e retomada do tratamento

O tratamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de efeitos colaterais graves (exceto neuropatia). Após melhora, pode-se retomar com 25% menos da dose.

A Tabela 1 mostra como ajustar a dose em casos de dor ou formigamento nas mãos/pés relacionados ao tratamento. Pacientes com problemas graves de nervos pré-existentes devem ser avaliados com cuidado.

Tabela 1: Ajuste de dose para problemas de nervos relacionados ao tratamento

Intensidade dos sintomas ^a	Ajuste da dose
Grau 1 (sem sintomas, perda de reflexos ou formigamento) sem dor ou limitação	Nenhuma mudança
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados, limitam atividades diárias) ^b	Reduzir dose para 1,0 mg/m ² ou mudar para 1,3 mg/m ² uma vez por semana
Grau 2 com dor ou Grau 3 (sintomas graves, limitam autocuidado ^c)	Parar tratamento até melhorar. Depois retomar com 0,7 mg/m ² uma vez por semana
Grau 4 (risco de vida)	Parar tratamento definitivamente

^a Classificação baseada no sistema internacional CTCAE v 4.0.

^b Atividades instrumentais: Preparar refeições, fazer compras, usar telefone, lidar com dinheiro.

^c Atividades de autocuidado: Tomar banho, vestir-se, alimentar-se, ir ao banheiro, tomar remédios.

Obs.: Reduzir a dose pode diminuir a eficácia do tratamento.

Uso combinado com outros remédios

Mieloma múltiplo nunca tratado - Pacientes sem condições para transplante

Dose recomendada com melfalano e prednisona

Este remédio é usado com melfalano e prednisona por 9 ciclos de 6 semanas. Nos ciclos 1 a 4, aplica-se 2 vezes por semana. Nos ciclos 5 a 9, aplica-se 1 vez por semana.

Tabela 2: Esquema de doses combinadas com melfalano e prednisona

Bormib 2x por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bormib (1,3 mg/m²)	Dia 1	-	-	Dia 4	Dia 8	Dia 11	Descanso	Dia 22	Dia 25	Dia 29	Dia 32	Descanso
Mel (9 mg/m²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	-	-	Descanso	-	-	-	-	Descanso
Mel (60 mg/m²)												
Bormib 1x por semana (Ciclos 5 a 9)												
Semana	1				2	3	4	5	6			
Bormib (1,3 mg/m²)	Dia 1	-	-	-	Dia 8	Descanso	Dia 22	Dia 29	Descanso			
Mel (9 mg/m²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	-	Descanso	-	-	Descanso			
Mel (60 mg/m²)												

Mel = melfalano, Pred =prednisona

Orientações para uso combinado com melfalano e prednisona

Ajuste de dose e retomada quando usado com melfalano e prednisona.

- Antes de novo ciclo:
 - Plaquetas $\geq 70 \times 10^9/L$ e neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$.
 - Efeitos colaterais não relacionados ao sangue devem estar controlados.

Tabela 3: Ajuste de dose nos ciclos seguintes:

Efeito colateral		Ajuste ou interrupção
Problemas de sangue durante o ciclo:	Se no ciclo anterior houve neutropenia ou plaquetas muito baixas com sangramento	Considerar reduzir dose de melfalano em 25%
	Se plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ ou neutrófilos $\leq 0,75 \times 10^9/L$ no dia da dose (exceto Dia 1)	Interromper este remédio
Se muitas doses forem interrompidas no mesmo ciclo (≥ 3 doses no esquema 2x/semana ou ≥ 2 doses no esquema semanal)		Reduzir dose deste remédio
Efeito colateral não relacionado ao sangue $\geq$ Grau 3		Parar este remédio até melhorar. Depois retomar com dose reduzida. Para problemas de nervos, seguir Tabela 1

Para informações sobre melfalano e prednisona, consulte a bula desses produtos.

Para ajustes de dose deste remédio, siga as orientações descritas para uso isolado.

Dose para pacientes nunca tratados e com condições para transplante de medula

Uso combinado com dexametasona

- Aplica-se na veia $1,3 \text{ mg/m}^2$ 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1,4,8,11), com 10 dias de descanso (dias 12-21). São 4 ciclos.
- Dexametasona 40 mg por via oral nos dias 1,2,3,4 e 8,9,10,11 de cada ciclo.

Uso combinado com dexametasona e talidomida

- Aplica-se na veia $1,3 \text{ mg/m}^2$ 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1,4,8,11), com 17 dias de descanso (dias 12-28). São 4 ciclos.
- Pacientes com boa resposta recebem 2 ciclos extras.
- Dexametasona 40 mg por via oral nos dias 1,2,3,4 e 8,9,10,11.
- Talidomida por via oral: 50 mg/dia nos dias 1-14, depois 100 mg/dia (se tolerado) e depois 200 mg/dia.

Tabela 4: Esquema para uso combinado em pacientes elegíveis a transplante

Vc + Dx	Ciclos 1 a 4			
	Semana	1	2	3
	Vc ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Descanso

	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	
Vc + Dx + T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Descanso	Descanso
	T 50 mg	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diariamente (dias 15 a 21)	Diariamente (dias 22 a 28)
	Dx 40 mg	Dia 1, 2, 3, 4	Dia 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Descanso	Descanso
	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 = Bormib; Dx = dexametasona; T = talidomida.

^a Aumentar dose de talidomida se tolerado.

^b Até 6 ciclos se boa resposta após 4 ciclos.

Talidomida pode causar malformações graves no bebê. Contraindicada na gravidez. Pacientes devem seguir programa de prevenção de gravidez.

Ajustes para pacientes elegíveis a transplante

- Para problemas de nervos, seguir Tabela 1.
- Considerar reduções de dose para outros remédios se houver efeitos colaterais.

Retratamento de mieloma múltiplo

Pacientes que responderam bem antes podem reiniciar com a última dose tolerada.

Situações especiais

Pacientes com problemas nos rins

Não é necessário ajuste de dose. Aplicar após diálise.

Pacientes com problemas no fígado

Pacientes com problemas leves no fígado: mesma dose. Problemas moderados ou graves: iniciar com 0,7 mg/m² e ajustar conforme tolerância (Tabela 5).

Tabela 5: Ajuste inicial para problemas no fígado

	Nível de bilirrubina	Nível de TGO (AST)	Ajuste inicial
Leve	≤ 1,0 x limite normal	> limite normal	Nenhum
	> 1,0x - 1,5x limite normal	Qualquer	
Moderado	> 1,5x - 3x limite normal	Qualquer	Nenhum
Grave	> 3x limite normal	Qualquer	Reduzir dose para 0,7 mg/m ² no primeiro ciclo. Ajustar conforme tolerância

Abreviações: TGO = transaminase glutâmico oxaloacética; AST = aspartato aminotransferase.

O que fazer em caso de dose esquecida?

Este é um remédio injetável usado sob supervisão médica.

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

Precauções e advertências

Este remédio deve ser aplicado por médico experiente em tratamentos contra câncer.

Houve casos fatais por aplicação incorreta na coluna.

Este remédio só pode ser aplicado na veia ou sob a pele. Nunca na coluna.

O perfil de segurança é similar quando usado sozinho ou combinado.

Problemas nos nervos (neuropatia periférica)

O tratamento pode causar formigamento, dor ou fraqueza nas mãos/pés. Pacientes com problemas prévios de nervos devem ser avaliados com cuidado. Se piorar, pode exigir mudança de dose ou forma de aplicação.

Pressão baixa (hipotensão)

Pode ocorrer pressão baixa. Cuidado em pacientes com histórico de desmaios, que usam remédios para pressão ou desidratados.

Problemas no coração

Pode piorar insuficiência cardíaca. Monitorar pacientes com doenças cardíacas.

Problemas no fígado

Raros casos de falência hepática. Alterações nos exames do fígado podem ocorrer e melhorar ao parar o remédio.

Problemas nos pulmões

Foram relatados casos de doença pulmonar aguda. Avaliar rapidamente se piorarem sintomas respiratórios.

Exames de sangue

O hemograma deve ser monitorado frequentemente durante o tratamento.

Baixa contagem de plaquetas/glóbulos brancos

Este remédio pode reduzir plaquetas e neutrófilos. Contagem de plaquetas deve ser feita antes de cada dose. Sangramentos podem ocorrer.

Problemas digestivos

Náusea, diarreia, prisão de ventre e vômito podem ocorrer, exigindo remédios para controle. Repor líquidos e sais para evitar desidratação.

Síndrome da lise tumoral

Complicações metabólicas podem ocorrer após eliminação rápida de células cancerosas. Monitorar pacientes com grande carga tumoral.

Pacientes com problemas no fígado

A concentração do remédio pode aumentar. Usar doses iniciais menores e monitorar toxicidade.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Distúrbio neurológico raro com convulsões, pressão alta, dor de cabeça, confusão, problemas visuais. Parar o remédio se ocorrer.

Câncer, mutações e fertilidade

O bortezomibe pode ter efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Gravidez e amamentação

Mulheres em idade fértil devem evitar gravidez durante o tratamento.

Não amamentar durante o tratamento.

Grávidas só podem usar com orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dirigir e operar máquinas

Pode causar fadiga, tontura, desmaio ou visão turva. Evite dirigir ou operar máquinas.

Efeitos colaterais do Bormib

Efeitos colaterais relatados em estudos:

Muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes)

- Sangue: redução de plaquetas, anemia, redução de neutrófilos.
- Olhos: visão turva.
- Digestão: prisão de ventre, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, má digestão.
- Geral: fraqueza, cansaço, febre, rigidez, inchaço nas pernas.
- Infecções: infecções respiratórias, nasofaringite, herpes zoster.
- Metabolismo: perda de apetite, desidratação.
- Músculos e ossos: dor nas pernas, dor muscular, dor nas juntas.
- Nervos: formigamento/dor nas mãos/pés, tontura, dor de cabeça, alteração do paladar.
- Psiquiátricos: ansiedade, insônia.
- Respiração: tosse, falta de ar.
- Pele: erupções cutâneas que podem coçar ou ficar vermelhas.
- Vasos sanguíneos: pressão baixa.

Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes)

- Sangue: redução de leucócitos, redução de linfócitos, redução de todas células sanguíneas.
- Coração: batimentos acelerados, arritmia, piora de insuficiência cardíaca, edema pulmonar.
- Olhos: infecção e irritação na conjuntiva.
- Digestão: dor na garganta, refluxo, arrotos, inchaço abdominal, feridas na boca, dificuldade para engolir, sangramento digestivo.
- Geral: sonolência, mal-estar, dor nos nervos, dor no peito.
- Infecções: pneumonia, herpes simples, bronquite, sinusite, faringite, candidíase oral, infecção urinária, sepse, gastroenterite.

- Exames: aumento de enzimas do fígado.
- Metabolismo: aumento ou redução de açúcar no sangue, redução de sódio no sangue.
- Nervos: neuropatia, desmaio.
- Rins: insuficiência renal, sangue na urina.
- Respiração: sangramento nasal, falta de ar ao esforço, líquido ao redor do pulmão, coriza.
- Pele: urticária (coceira com vermelhidão).
- Vasos sanguíneos: pressão baixa ao levantar, pontos vermelhos na pele.

Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes)

- Sangue: febre com neutrófilos baixos.
- Coração: arritmias, choque cardiogênico, redução da função cardíaca, bradicardia.
- Ouvido: perda auditiva.
- Digestão: úlcera na língua, ânsia, vômito com sangue, pontos vermelhos na boca, parada dos movimentos intestinais.
- Local da aplicação: irritação e dor, inflamação das veias.
- Fígado: aumento da bilirrubina, hepatite.
- Imunologia: alergia ao remédio.
- Infecções: dor após herpes.
- Metabolismo: síndrome da lise tumoral.
- Nervos: convulsões, perda da consciência, perda do paladar.
- Rins: dificuldade para urinar.
- Respiração: tosse com sangue.
- Vasos sanguíneos: sangramento cerebral.

Relatos após comercialização

Efeitos colaterais significativos relatados após o lançamento:

Incomum (>1/1000 e ≤1/100)

- Digestão: obstrução intestinal.

Raro (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

- Sangue: coagulação intravascular disseminada.
- Coração: bloqueio cardíaco, tamponamento cardíaco.
- Olhos: herpes ocular, neuropatia óptica, cegueira, inflamação nas pálpebras.
- Digestão: inflamação grave do intestino, pancreatite aguda.
- Infecções: meningoencefalite herpética, choque séptico.
- Imunologia: angioedema (alergia grave).
- Nervos: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível.
- Respiração: doença pulmonar aguda, hipertensão pulmonar.
- Pele: dermatose neutrofílica febril aguda.

Muito raro ($\leq 1/10.000$)

- Pele: Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- Infecções: leucoencefalopatia multifocal progressiva^a.
- Imunologia: reação alérgica grave, síndrome de Guillain-Barré.
- Sangue: formação de coágulos.

^a Casos muito raros de infecção pelo vírus JC com leucoencefalopatia e morte.

Informe ao seu médico, dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejadas. Informe também à empresa através do SAC.

Formas de apresentação**Pó para solução injetável 3,5 mg**

Embalagem com 1 frasco de 3,5 mg de bortezomibe.

Uso na veia ou sob a pele.

Uso adulto.

Composição do Bormib

Cada frasco de pó para solução injetável contém:

3,5 mg de bortezomibe como éster boronato de manitol.

Excipientes: manitol.

Para uso na veia

Após reconstituição com 3,5 mL de soro fisiológico, cada mL contém 1 mg de bortezomibe.

Para uso sob a pele

Após reconstituição com 1,4 mL de soro fisiológico, cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.

Superdose: o que acontece e o que fazer

Em caso de dose excessiva, procure o médico. Monitorar sinais vitais e tomar medidas de suporte. Não existe antídoto específico.

Em caso de uso excessivo, busque socorro médico imediato e leve a embalagem ou bula. Ligue para 0800 722 6001 para orientações.

Interações medicamentosas

Monitorar pacientes quando usado com potentes inibidores das enzimas CYP3A4 (ex: cetoconazol, ritonavir). Não recomenda-se uso com indutores potentes (ex: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, Erva-de-São-João), pois pode reduzir a eficácia.

Pacientes em antidiabéticos orais podem precisar ajuste de dose e monitoramento da glicemia.

Informe seu médico se usa amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína, estatinas ou remédios para pressão baixa.

Informe ao seu médico ou dentista se está usando outros remédios.

Não use remédio sem conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso.

Interações com alimentos

Não há relatos até o momento.

Farmacologia do Bormib

Resultados da eficácia

Estudo em pacientes com mieloma múltiplo nunca tratado

Estudo com 682 pacientes mostrou que Bortezomibe combinado com melfalano e prednisona melhorou o tempo até a progressão da doença comparado ao uso apenas de melfalano e prednisona. Pacientes não candidatos a transplante.

Após acompanhamento médio de 60,1 meses, a sobrevida foi maior no grupo que usou Bortezomibe (56,4 meses) comparado ao grupo controle (43,1 meses). Taxas de resposta também foram superiores (71% vs 35%).

Pacientes elegíveis para transplante

Três estudos com 1572 pacientes mostraram melhor sobrevida livre de progressão e taxas de resposta com esquemas contendo Bortezomibe como tratamento inicial antes do transplante.

Estudos em mieloma múltiplo recidivado

Estudo com 202 pacientes previamente tratados mostrou taxa de resposta global de 27,7% (CR+PR) com Bortezomibe isolado. Estudo comparativo com dexametasona mostrou maior tempo até progressão com Bortezomibe (6,2 meses vs 3,5 meses).

Estudo comparando aplicação na veia vs sob a pele mostrou eficácia similar, com taxa de resposta de 42% em ambos os grupos após 4 ciclos.

Características Farmacológicas

Mecanismo de ação

Bortezomibe inibe o proteassoma 26S, complexo que degrada proteínas nas células. Isso leva à morte de células cancerosas.

Farmacocinética

Após aplicação na veia, concentração máxima ocorre rapidamente. Meia-vida de eliminação varia de 40 a 193 horas. Ligação a proteínas plasmáticas: 83%. Metabolizado principalmente por enzimas do fígado. Não é necessário ajuste de dose em problemas renais. Em problemas hepáticos graves, usar dose inicial reduzida.

Armazenamento e conservação

Guarde Bormib em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz.

Prazo de validade: 24 meses a partir da fabricação (ver embalagem).

Número de lote e datas: vide embalagem.

Não use após o vencimento. Mantenha na embalagem original.

Características

- Após reconstituição, solução transparente e incolor.
- Pó compacto branco.

Após preparo, a solução pode ser usada em até 8 horas se guardada abaixo de 25°C (no frasco) ou 3 horas (na seringa). Não guarde acima de 30°C.

Antes de usar, observe o aspecto. Se houver mudanças, consulte o farmacêutico.

Mantenha fora do alcance de crianças.

Informações legais

MS nº 1.0298.0567

Farm. Resp.:

Dr. José Carlos Módolo
CRF-SP Nº 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC

0800-7011918

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.