

**ZOMYLE<sup>®</sup>**

Mylan Laboratórios Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

3,5 mg

## D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Zomyle®**

bortezomibe

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo frasco-ampola com bortezomibe pó liofilizado 3,5 mg.

Embalagem com 1 frasco-ampola.

#### USO INTRAVENOSO OU SUBCUTÂNEO

##### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de **Zomyle®** 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?

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

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Zomyle® 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 Zomyle<sup>®</sup>.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Zomyle<sup>®</sup> 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?**

Zomyle<sup>®</sup> deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de Zomyle<sup>®</sup> pela via intratecal. Zomyle<sup>®</sup> deve ser administrado somente pela via intravenosa ou subcutânea.

### **ZOMYLE<sup>®</sup> NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

Em geral, o perfil de segurança de pacientes tratados com Zomyle<sup>®</sup> em monoterapia foi similar ao observado em pacientes tratados com Zomyle<sup>®</sup> combinado com melfalano e prednisona.

#### **Neuropatia periférica**

O tratamento com Zomyle<sup>®</sup> 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), hipostesia (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 Zomyle<sup>®</sup>. 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 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 Zomyle®.

### **Problemas pulmonares**

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

### **Trombocitopenia/ Neutropenia**

Zomyle® 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 Zomyle®. Existem relatos de sangramento gastrointestinal e intracerebral associados com a trombocitopenia induzida por Zomyle®.

### **Eventos adversos gastrointestinais**

O tratamento com Zomyle® 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 Zomyle® 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 Zomyle® 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 Zomyle® 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 Zomyle®. 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, **Zomyle® 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.

Zomyle® 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 Zomyle®.

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

**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 Zomyle® 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 Zomyle® com potentes inibidores das enzimas do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir). O uso concomitante de Zomyle® 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 Zomyle® pode ser reduzida. Pacientes que estão recebendo esse tipo de tratamento com Zomyle® 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 Zomyle® 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. Manter na embalagem original até o uso.

**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 também por até 8 horas nesta mesma temperatura.

**Após preparo, manter por até 8 horas no frasco original ou na seringa, a uma temperatura inferior a 25°C, sob luminosidade interior normal.**

#### **Aspecto físico**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Zomyle® pode ser administrado pelas vias intravenosa ou subcutânea.

Para as diferentes vias de administração, diferentes volumes de solução de cloreto de sódio 0,9% são utilizados para reconstituir o medicamento. Após a reconstituição, a concentração de bortezomibe por mililitro (mL) de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL).

**Como cada via de administração tem diferentes concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.**

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

	<b>IV</b>	<b>SC</b>
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

Zomyle® 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, Zomyle® 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 Zomyle®, uma solução menos concentrada de Zomyle® (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 Zomyle®.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de Zomyle® pela via intratecal. Zomyle® deve ser administrado somente pela via intravenosa e subcutânea.

### **ZOMYLE® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.**

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

O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses. Qualquer paciente que responde ao primeiro tratamento com Zomyle® (resposta completa ou parcial) é elegível ao retratamento. Pacientes refratários ao primeiro tratamento com Zomyle® não são elegíveis. A decisão de tratar é baseada na presença de sintomas e não é baseada na programação 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 Zomyle® 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, Zomyle® 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 Zomyle®.

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

#### **Modificação da dose e reinício do tratamento**

O tratamento com Zomyle® 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 Zomyle® 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 Zomyle®. Neuropatia autonômica severa resultando na interrupção ou descontinuação do tratamento foi reportada. Pacientes com neuropatia grave pré-existente devem ser tratados com Zomyle® somente após avaliação cuidadosa do risco-benefício.

**Tabela 1. Recomendação para modificação da dose de Zomyle® 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
Grau 1 com dor ou Grau 2 (sintomas moderados, limitando as atividades instrumentais da vida diária (AVD) <sup>b</sup> )	Reduzir a dose de Zomyle® 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 Zomyle® até a remissão da toxicidade. Depois, reiniciar o tratamento com dose reduzida de Zomyle® (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 Zomyle®.

<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 o 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 Zomyle®, 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**

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

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

Zomyle® 2 x (duas vezes) por semana (Ciclos 1 a 4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Zomyle® (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> ) Pred(60 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

  

Zomyle® 1 x por semana (Ciclos 5 a 9)										
Semana	1				2	3	4	5	6	
Zomyle® (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> ) Pred(60 mg/m <sup>2</sup> )	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 Zomyle<sup>®</sup> 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>	Zomyle <sup>®</sup> 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 Zomyle <sup>®</sup> deve ser reduzida para um nível abaixo da dose (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , ou de 1 mg/m <sup>2</sup> para 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
Toxicidade não-hematológica $\geq$ Grau 3	Terapia com Zomyle <sup>®</sup> deve ser descontinuada até que os sintomas de toxicidade tenham sido resolvidos até Grau 1 ou condição basal. Então, Zomyle <sup>®</sup> pode ser reiniciado com uma redução de nível de dose (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> para 1 mg/m <sup>2</sup> , ou de 1 mg/m <sup>2</sup> para 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Para dor neuropática e/ou neuropatia periférica relacionadas a Zomyle <sup>®</sup> , manter e/ou modificar Zomyle <sup>®</sup> conforme <b>Tabela 1</b> .

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

Para os ajustes da dose de Zomyle<sup>®</sup>, 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

Zomyle® é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 Zomyle®. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de Zomyle®.

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 Zomyle®.

- Terapia combinada com dexametasona e talidomida

Zomyle® é administrado através de injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 Zomyle®. 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 Zomyle®.

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 Zomyle®.

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 Zomyle® 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 <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	
Dx 40 mg	Dias 1, 2, 3, 4	Dias 8, 9, 10, 11	-		
Vc + Dx + T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso
	T 50	Diariamente (dias 1 a 7)	Diariamente (dias 8 a 14)	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	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 <sup>p</sup>				
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dia 1, 4	Dia 8, 11	Período de repouso	Período de repouso	

	T 200 mg <sup>a</sup>	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 = Zomyle®; Dx = dexametasona; T = talidomida

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 Zomyle® 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 Zomyle® para neuropatia consulte a **Tabela 1**.

Adicionalmente, quando Zomyle® 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 Zomyle® (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 Zomyle® em pacientes com insuficiência renal. Uma vez que a diálise pode reduzir a concentração de Zomyle®, 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 Zomyle®. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave devem iniciar o tratamento com Zomyle® utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes 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 5**).

**Tabela 5. Modificação da dose inicial recomendada para Zomyle® em pacientes com insuficiência hepática**

	Nível de bilirrubina	Nível de TGOs (AST)	Modificação na dose inicial
Leve	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nenhuma
	> 1,0 x – 1,5 x ULN	Qualquer	Nenhuma
Moderada	> 1,5 x – 3 x ULN	Qualquer	Redução da dose de Zomyle® para 0,7 mg/m <sup>2</sup> no primeiro ciclo. Considerar aumentos gradativos da dose de 1,0 mg/m <sup>2</sup> ou redução de 0,5 mg/m <sup>2</sup> em ciclos subsequentes, com base na tolerância do paciente.
Grave	> 3 x 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?

Zomyle<sup>®</sup> 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 gastrointestinais: constipação, diarreia, náusea, vômito, dor gastrointestinal e abdominal, dispepsia (desconforto na região do estômago).

Distúrbios gerais e condições no local de administração: astenia (fraqueza muscular), fraqueza, fadiga, pirexia (febre), rigidez, edema de extremidades inferiores.

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, inferior e pulmões, nasofaringite, herpes zoster.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: redução do apetite e anorexia, desidratação.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nos membros, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica (dor e/ou formigamento nas extremidades), parestesia e disestesia (enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos), tontura (excluindo vertigem), dor de cabeça, disgeusia (distorção ou diminuição do paladar).

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, insônia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, dispneia (falta de ar).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea que pode ser prurítico, eritematoso (lesões de pele que podem gerar coceira ou vermelhidão).

Distúrbios vasculares: hipotensão (pressão arterial baixa).

### **Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia (diminuição de leucócitos), linfopenia (diminuição do número de linfócitos), pancitopenia (diminuição de todas células do sangue).

Distúrbios cardíacos: taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial (alteração do ritmo cardíaco), palpitações, desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca crônica, edema pulmonar,

Distúrbios oftalmológicos: infecção e irritação conjuntiva.

Distúrbios gastrointestinais: dor faringolaríngea, refluxo gastrointestinal, eructação, distensão abdominal, estomatite e ulceração na boca, disfagia (dificuldade de deglutição), hemorragia gastrointestinal (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-glutamilttransferase).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), hipoglicemia (diminuição do açúcar no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue).

Distúrbios do sistema nervoso: polineuropatia, síncope (desmaio).

Distúrbios renais e urinários: insuficiência ou falência renal, hematúria (presença de sangue na urina).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: epistaxe (sangramento nasal), dispneia do exercício, derrame pleural (acúmulo de líquido ao redor do pulmão), rinorreia (descarga nasal).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária (coceira com vermelhidão).

Distúrbios vasculares: hipotensão postural (queda da pressão arterial ao mudar da posição sentada ou deitada para de pé), petéquias (ponto vermelho no corpo causado por pequena hemorragia no vaso sanguíneo).

### **Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia febril (paciente com febre e diminuição de neutrófilos).

Distúrbios cardíacos: arritmias (alteração do ritmo cardíaco), choque cardiogênico, aparecimento de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, “Flutter” atrial (alteração do ritmo cardíaco), bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos).

Distúrbios do ouvido e labirinto: audição prejudicada.

Distúrbios gastrintestinais: ulceração da língua, ânsia de vômito, hematêmese (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 Zomyle®. 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 ( $\leq 1/10.000$ , 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, síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante;  
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: microangiopatia trombótica (formação de coágulos).

<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 Zomyle<sup>®</sup>.

**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 Zomyle<sup>®</sup>.

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

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830. 0075

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

**Mylan Laboratories Limited (OTL)**

Plot N° 284-B, Bommasandra - Jigani Link Road, Industrial Area, Anekal Taluk  
Bangalore - 560105 Karnataka - India

Importado por:

**Mylan Laboratórios Ltda.**

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118

Donana - Campos dos Goytacazes

Rio de Janeiro - RJ - CEP 28110-000

CNPJ 11.643.096/0001-22

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**SAC: 0800-020 0817**

 **Mylan®**

[www.mylan.com.br](http://www.mylan.com.br)



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/05/2023	A ser gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ IV/SC CT FA VD TRANS