

BELEODAQ[®]

belinostate

Pint Pharma

500mg

Solução injetável

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Beleodaq®
belinostate

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução injetável.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola contém 500 mg de belinostate.

Excipiente: l-arginina

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1. INDICAÇÃO:**

Beleodaq® é indicado para o tratamento de pacientes com linfoma de células T periféricas (PTCL) refratário ou recidivado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

- Linfoma de células T periféricas (PTCL) refratário ou recidivado

Em um estudo internacional aberto, braço único, não randomizado, conduzido em 62 centros, 129 pacientes com PTCL refratário ou recidivado foram tratados com Beleodaq® 1000 mg/m², administrado por 30 minutos via infusão intravenosa, uma vez ao dia, nos dias 1-5 de um ciclo de 21 dias. 120 pacientes apresentaram PTCL histologicamente confirmado pela revisão central avaliável para eficácia. Os pacientes foram tratados em ciclos repetidos a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade não aceitável.

A eficácia foi mensurada usando a taxa de resposta (resposta completa ou parcial) avaliada por um comitê revisor independente (CRI) usando um Critério de Trabalho Internacional (International Workshop Criteria - IWC) (Cheson 2007). As avaliações das repostas foram analisadas a cada 6 semanas nos primeiros 12 meses, e então a cada 12 semanas até 2 anos após o início do tratamento do estudo. A duração da resposta foi medida desde o primeiro dia de resposta documentada à progressão da doença ou morte. A resposta e progressão da doença foram avaliadas pelo CRI usando o IWC.

Tabela 1: Características iniciais dos pacientes (População PTCL)

Características	Pacientes avaliados (N=120)
Idade (anos) Mediana (intervalo)	64 (29-81)
Sexo, % Masculino Feminino	52 48
Raça, % Branco Negro Asiático Latino Outros	88 6 3 3 2
Subtipo PTCL baseado no diagnóstico Central, % PTCL não especificado (NOS)	64

Linfoma de células T angioimunoblástico (AITL)	18
Linfoma anaplásico de células grandes ALK-1 negativo (ALCL)	11
Outros	7
Contagem inicial de plaquetas, %	
$\geq 100.000/\mu\text{L}$	83
$< 100.000/\mu\text{L}$	17
Escala de Performance ECOG, %	
0	34
1	43
2	22
3	1
Tempo médio (meses) desde o diagnóstico inicial de PTCL (intervalo)	12 (2,6 – 266,4)
Número médio de Terapias Sistêmicas Anteriores (intervalo)	2 (1-8)

Em todos os pacientes avaliados (N=120) tratados com Beleodaq®, a taxa de resposta global pela revisão central usando IWC foi 25,8% (n=31) (tabela 2) com taxas de 23,4% para PTCL, PTCL não especificado e 45,5% para Linfoma de células T angioimunoblástico, os dois maiores subtipos recrutados.

Tabela 2: Análise da resposta pela Avaliação Central usando IWC em pacientes com PTCL recidivado ou refratário

Taxa de resposta	Pacientes Avaliados (N=120)	
	n (%)	(95% IC)
RC + RP	31 (25,8)	18,3-34,6
RC	13 (10,8)	5,9-17,8
RP	18 (15,0)	9,1 – 22,7

RC = resposta completa; RP = resposta parcial; IC = intervalo de confiança

A duração mediana da resposta baseada nos primeiros dados de resposta à progressão da doença ou morte foi 8,4 meses (IC 95%: 4,5 – 29,4). Dos respondedores, o tempo mediano de resposta foi de 5,6 semanas (intervalo 4,3 – 50,4 semanas). Nove pacientes (7,5%) foram capazes de prosseguir para um transplante de células tronco após tratamento com Beleodaq®.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Mecanismo de ação

Beleodaq® é um inibidor de histona deacetilase (HDAC). HDACs catalisam a remoção dos grupos acetil dos resíduos de lisina das histonas e algumas proteínas não histonas. In vitro, belinostate causou acúmulo das histonas acetiladas e outras proteínas, induzindo a inibição do ciclo celular e/ou apoptose de algumas células transformadas. O belinostate mostrou citotoxicidade preferencialmente em relação às células tumorais quando comparado às células normais. Belinostate inibiu a atividade enzimática das histonas deacetilases nas concentrações nanomolares (<250 nM).

- Farmacodinâmica

- Eletrofisiologia cardíaca:

Estudos clínicos múltiplos foram conduzidos com Beleodaq®, em muitos dos quais dados do eletrocardiograma foram coletados e analisados por um laboratório central. Análises dos eletrocardiogramas clínicos e dados da concentração plasmática do belinostate demonstraram nenhum efeito significativo de Beleodaq® na repolarização cardíaca. Nenhuma das pesquisas mostrou qualquer alteração clinicamente significativa causada pelo Beleodaq® na frequência cardíaca, duração PR ou QRS

como medida do estado autônomo, condução átrio-ventricular ou depolarização; não há nenhum caso de Torsades de Pointes.

- Farmacocinética

As características farmacocinéticas do belinostate foram analisadas de um pool de dados dos estudos clínicos fase 1/2 que usaram doses de belinostate de 150 a 1200 mg/m². O clearance plasmático médio total e a meia vida de eliminação foram 1240 mL/min e 1,1 horas, respectivamente. O clearance total aproxima-se da média do fluxo hepático sanguíneo (1500 mL/min), sugerindo alta extração hepática (clearance dependente do fluxo).

- Distribuição

O volume médio de distribuição do belinostate aproxima-se da água corporal total, indicando que o belinostate tem limitada distribuição dos tecidos do corpo. Estudos plasmáticos in vitro mostraram que entre 92,9% e 95,8% de belinostate está ligado à proteína em um ensaio de diálise de equilíbrio, e foi independente das concentrações plasmáticas de 500 a 25.000 ng/mL.

- Eliminação

Metabolismo

O belinostate é primeiramente metabolizado pela UGT1A1 hepática. Espera-se que potentes inibidores de UGT1A1 aumentem a exposição do belinostate. O belinostate também sofre metabolismo hepático pelas enzimas do CYP2A6, CYP2C9 e CYP3A4 para formar belinostate amida e belinostate ácido. As enzimas responsáveis pela formação do metil belinostate e ácido 3-(anilino sulfonil)-benzenocarboxílico, (3-ASBA) não são conhecidas.

- Excreção

Após uma dose única de belinostate marcado com [¹⁴C] (100μCi, 1500 mg) administrada por infusão intravenosa por 30 minutos em pacientes com malignidade recorrente ou progressiva (N=6), a excreção fetal foi responsável por uma média (±DP) de 9,7% (± 6,5%) da dose de belinostate radioativo administrada durante 168 horas. A média (±DP) da dose de belinostate radioativo administrada que foi excretada na urina durante 168 horas foi de 84,8% (± 9,8%), dos quais o belinostate não alterado representou somente 1,7%.

- Estudos de interação do fármaco

Estudos in vitro demonstraram que o belinostate e seus metabólitos (incluindo belinostate glucuronida, belinostate amida, metil belinostate) inibiram atividades metabólicas de CYP2C8 e CYP2C9. Outros metabólitos (3-ASBA e belinostate ácido) inibiram CYP2C8.

Em pacientes oncológicos, a administração concomitante de Beleodaq® (1.000 mg/m²) e varfarina (5 mg), um substrato conhecido de CYP2C9, não aumentou o AUC ou C_{max} da varfarina R- ou S-.

O belinostate é provavelmente um substrato da glicoproteína (P-gp), mas é improvável que iniba a P-gp.

- Farmacogenômica

A atividade UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismo genético que leva a redução da atividade enzimática, como o polimorfismo UGT1A1*28. Aproximadamente 20% da população negra, 10% branca, e 2% asiática são homocigotos para o alelo UGT1A1*28. Adicionalmente a redução da função dos alelos pode ser mais prevalente em populações específicas.

Uma vez que o belinostate é primeiramente (80-90%) metabolizado pela UGT1A1, o clearance do belinostate pode ser diminuído em pacientes que tem atividade de UGT1A1 reduzida (por exemplo, pacientes com alelo UGT1A1*28). Reduzir a dose inicial de Beleodaq® para 750 mg/m² em pacientes conhecidos por serem homocigotos para o alelo UGT1A1*28, para minimizar as toxicidades limitantes da dose.

- Toxicologia não clínica

- Carcinogênese, Mutagênese, Danos na Fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com belinostate.

O belinostate foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ensaio Ames), ensaio mutagênico in vitro em linfomas de camundongo e ensaio in vivo em micronúcleos de rato.

Beleodaq® pode prejudicar a fertilidade masculina. Não foram conduzidos estudos de fertilidade usando belinostate. Entretanto, os efeitos de belinostate nos órgãos reprodutores masculinos observados durante 24 semanas de doses repetidas em estudo toxicológico em cachorros incluíram redução de peso dos órgãos dos testículos/epidídimos que se correlacionou com um atraso da maturação testicular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Toxicidade Hematológica

Beleodaq® pode causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia e linfopenia), e/ou anemia; monitorar a contagem de células sanguíneas semanalmente durante o tratamento, e modificar a dosagem conforme necessário (veja item 8. Posologia e modo de usar e 9. Reações Adversas).

- Infecções

Infecções graves e algumas vezes fatais, incluindo pneumonia e sepse tem ocorrido com Beleodaq®. Não administrar Beleodaq® em pacientes com infecção ativa. Pacientes com histórico de quimioterapia extensa ou intensiva pode apresentar maior risco de infecções potencialmente fatais (veja item 9. Reações Adversas).

- Hepatotoxicidade

Beleodaq® pode causar hepatotoxicidade fatal e anormalidades nos testes das funções hepáticas (veja item 9. Reações Adversas). Monitorar os testes das funções hepáticas antes do tratamento e antes de cada ciclo. Interromper e ajustar a dose antes de recomeçar, ou descontinuar permanentemente o uso de Beleodaq® com base na gravidade da toxicidade hepática (veja item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Síndrome da Lise Tumoral

Lise Tumoral ocorreu em pacientes tratados com Beleodaq® nos estudos clínicos de pacientes com PTCL refratário ou recidivado (veja item 2. Resultados de Eficácia). Monitorar pacientes em estágio avançado da doença e/ou com alta carga tumoral e tomar as devidas precauções (veja item 9. Reações Adversas).

- Toxicidade Gastrointestinal

Náuseas, vômitos e diarreia ocorrem com o uso de Beleodaq® e pode requerer o uso de medicamentos antieméticos e antidiarreicos.

- Toxicidade Embrio-fetal

Beleodaq® pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas. Beleodaq® pode causar teratogenicidade e/ou letalidade embrio-fetal uma vez que é genotóxico e atinge ativamente células em

divisão (veja item 3. Características Farmacológicas). Mulheres em idade fértil devem ser advertidas a evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com Beleodaq®. Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver usando o medicamento, a paciente deve ser informada do potencial risco para o feto (veja subitem Uso em Populações Especiais).

Uso em Populações Especiais:

- Gravidez:

Resumo de risco

Beleodaq® pode causar teratogenicidade e/ou letalidade embrio-fetal porque é um medicamento genotóxico e tem como alvo células em divisão. Mulheres devem evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com Beleodaq®. Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver usando o medicamento, a paciente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Dados em animais

Não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com belinostate em animais.

Categoria de gravidez – D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Amamentação

Não existem dados sobre a presença de belinostate no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves na criança amamentada, informe as pacientes de que a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Beleodaq e por 2 semanas após a última dose.

- Homens e mulheres com potencial reprodutivo

-Teste de gravidez

O teste de gravidez é recomendado para mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar Beleodaq.

Contracepção

- Mulheres

Beleodaq pode causar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Beleodaq e durante 6 meses após a última dose.

- Homens

Com base nos achados de genotoxicidade, aconselhe homens com parceiras femininas com potencial reprodutivo a usar contracepção eficaz durante o tratamento com Beleodaq e por 3 meses após a última dose.

Infertilidade

- Homens

Com base em resultados de estudos em animais, Beleodaq pode prejudicar a fertilidade masculina. A reversibilidade do efeito sobre a fertilidade é desconhecida.

- Uso Pediátrico

Não foi estabelecida segurança e eficácia de Beleodaq® em pacientes pediátricos.

- Uso em Idosos

Em um estudo braço único, 48% dos pacientes (n=62) tinham idade ≥ 65 anos e 10% dos pacientes (n=13) tinham idade ≥ 75 anos (veja item 2. Resultados de Eficácia). A idade mediana da população pesquisada era de 63 anos. Pacientes ≥ 65 anos tiveram uma taxa de resposta mais alta para o tratamento com Beleodaq® que os pacientes < 65 anos (36% versus 16%), enquanto nenhuma diferença significativa na taxa de resposta foi observada entre pacientes ≥ 75 anos e aqueles com < 75 anos. Nenhuma diferença clinicamente significativa nas reações adversas foi observada nos pacientes baseados na idade (< 65 anos comparado aos com ≥ 65 anos ou < 75 anos comparado aos com ≥ 75 anos).

- Uso em pacientes com comprometimento hepático

O belinostate é metabolizado no fígado e espera-se que a disfunção hepática aumente a exposição ao belinostate. Pacientes com comprometimento hepático moderado e grave (bilirrubina total $> 1,5$ x limite superior ao normal) foram excluídos dos estudos clínicos.

Não há dados suficientes para recomendar dose de Beleodaq® em pacientes com comprometimento hepático moderado e grave (veja item 3. Características Farmacológicas).

- Uso em pacientes com comprometimento renal

A exposição ao belinostate não foi alterada em pacientes com clearance de creatinina (CLCr) > 39 mL/min. Não existem dados suficientes para recomendar uma dose de Beleodaq® em pacientes com CLCr > 39 mL/min (veja item 3. Características Farmacológicas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Inibidores UGT1A1

O belinostate é primeiramente metabolizado pela UGT1A1. Deve-se evitar administração concomitante de Beleodaq® com potentes inibidores de UGT1A1 (veja item 3 Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (Temperatura até 25°C). Proteger da luz. Manter na embalagem original até o momento do uso.

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Beleodaq® é um medicamento citotóxico. Siga os procedimentos especiais de manipulação e descarte.

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.

Características físicas e organolépticas:

Beleodaq® é apresentado em frascos-ampola contendo um pó liofilizado amarelo que contém 500 mg de belinostate.

Beleodaq® é destinado à administração intravenosa após reconstituição com 9 mL de água para injeção. A solução reconstituída é ainda dissolvida em 250 mL de cloreto de sódio 0,9% antes da infusão.

O produto reconstituído pode ser armazenado por até 12 horas em temperatura ambiente (15°C - 25°C).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Informações de dosagem

A dose recomendada de Beleodaq® é de 1000 mg/m² administrados durante 30 minutos por infusão intravenosa, uma vez ao dia, nos Dias 1-5 de um ciclo de 21 dias. Os ciclos podem ser repetidos a cada 21 dias até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

- Modificação de dose por toxicidade hematológica e não hematológica

A Tabela 3 mostra as modificações de dose recomendadas de Beleodaq® para toxicidades hematológicas e não hematológicas. Ajustes de dosagem para trombocitopenia e neutropenia no nadir da contagem de plaquetas e neutrófilos absolutos (menor valor) no ciclo de terapia anterior.

- Contagem de neutrófilos absolutos (CNA) deve ser maior ou igual a 1,0 X 10⁹/L e contagem de plaquetas maior ou igual a 50 x 10⁹/L antes de iniciar cada ciclo e de retomar o tratamento após toxicidade. Retomar o tratamento subsequente com Beleodaq® conforme os guias descritos na tabela 3 abaixo. Descontinuar Beleodaq® em pacientes que apresentaram nadirs CNA menores que 0,5 X 10⁹/L e/ou nadirs de contagem de plaquetas menores que 25 x 10⁹/L após duas reduções de dose.
- Outras toxicidades devem ser NCI-CTCAE grau 2 ou menos antes do retratamento.

Monitorar a contagem sanguínea completa no início e semanalmente. Realizar exames químicos séricos, incluindo funções hepática e renal antes de iniciar a primeira dose de cada ciclo.

Tabela 3: Modificações de dose para Toxicidade Hematológica e Não Hematológica

	Modificações de Dose
Modificações de Dose devido à Toxicidade Hematológica	
Contagem de plaquetas ≥ 25 x 10 ⁹ /L e nadir CNA ≥ 0,5% x 10 ⁹ /L	Nenhuma alteração
Nadir CNA < 0,5% x 10 ⁹ /L (qualquer contagem de plaquetas)	Diminuição de 25% da dose (750 mg/m ²)
Contagem de plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L (qualquer nadir CNA)	
Modificações de Dose devido à Toxicidade não Hematológica	
Qualquer Reação adversa CTCAE Grau 3 ou 4 ^a	Diminuição de 25% da dose (750 mg/m ²)
Reação adversa CTCAE Grau 3 ou 4 recorrente após duas reduções de dose	Descontinuar o Beleodaq®

a Para náuseas, vômito e diarreia, a dose é modificada somente se a duração for maior que 7 dias com acompanhamento de suporte.

- Pacientes com atividade UGT1A1 reduzida

Reduzir a dose inicial de Beleodaq® para 750 mg/m² em pacientes conhecidos por serem homozigotos do alelo UGT1A1*28 (veja item 3 Características Farmacológicas).

- Preparação e Precauções na Administração

Como com outros agentes anticancerígenos potencialmente citotóxicos, tomar cuidado no manuseio e preparo das soluções com Beleodaq®.

- Instruções de reconstituição e infusão

- 1- Asepticamente reconstituir cada frasco de Beleodaq® adicionando 9 mL de água estéril para injeção, USP, no frasco de Beleodaq® com seringa adequada para atingir uma concentração de 50 mg de belinostatate por mL. Agitar o conteúdo do frasco até não haver nenhuma partícula visível na

solução resultante. O produto reconstituído pode ser armazenado por até 12 horas em temperatura ambiente (15°C - 25°C).

- 2- Retirar assepticamente o volume necessário para dosagem requerida (com base na concentração de 50 mg/mL e área da superfície corporal dos pacientes (m²)) e transferir para uma bolsa de infusão contendo 250 mL de cloreto de sódio para injeção. A bolsa de infusão com a solução de medicamento deve ser armazenada em temperatura ambiente (15°C - 25°C) por até 36 horas, incluindo o tempo de infusão.
- 3- Inspeccionar visualmente a solução quanto a partículas. Não utilizar caso seja observado nebulosidade ou partículas.
- 4- Conectar a bolsa de infusão contendo a solução com a medicação a um equipo de infusão com um filtro de 0,22 µm para administração.
- 5- Infundir por via intravenosa durante 30 minutos. Se houver dor no local da infusão ou outro sintoma potencial no momento da infusão, o tempo de infusão pode ser estendido para 45 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (>25%) são náuseas, fadiga, estado febril, anemia e vômito.

As reações adversas graves abaixo foram detalhadas no item 5. Advertências e Precauções

- Toxicidade Hematológica
- Infecção
- Hepatotoxicidade
- Síndrome da Lise Tumoral
- Toxicidade Gastrointestinal

- Experiências nos Estudos Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos do Beleodaq® podem não refletir as taxas observadas na prática.

- Reações Adversas em Pacientes com Linfoma de células T periférico

A segurança de Beleodaq® foi avaliada em 129 pacientes com PTCL refratário ou recidivado em estudo clínico de braço único no qual os pacientes receberam Beleodaq® em uma dosagem de 1000 mg/m² administrados durante 30 minutos por infusão intravenosa, uma vez ao dia, nos dias 1-5 de um ciclo de 21 dias (veja item 2 Resultados de Eficácia). A duração média de tratamento foi de 2 ciclos (intervalo de 1 – 33 ciclos).

As reações adversas mais comuns observadas no estudo dos pacientes com PTCL refratário ou recidivado tratados com Beleodaq® foram náuseas, fadiga, estado febril, anemia e vômito (veja item 2. Resultados de Eficácia). A tabela 4 resume as reações adversas independente da causalidade de pacientes em estudo com PTCL refratário ou recidivado.

Tabela 4: Reações Adversas ocorrendo em ≥ 10% dos pacientes com PTCL refratário ou recidivado (NCI – CTC Grau 1-4)

Reações Adversas	Porcentagem de Pacientes (%) (n=129)	
	Todos os Graus	Grau 3 ou 4
Todas as Reações Adversas	97	61
Náusea	42	1
Fadiga	37	5
Pirexia (estado febril)	35	2
Anemia	32	11
Vômito	29	1
Constipação	23	1

Diarreia	23	2
Dispneia	22	6
Erupção cutânea (Rash)	20	1
Edema periférico	20	0
Tosse	19	0
Prurido	16	
Trombocitopenia	16	7
Calafrios	16	3
Aumento de lactato desidrogenase sanguíneo	16	1
Diminuição do apetite	15	2
Dor de cabeça	15	2
Dor no local da infusão	14	0
Hipocalemia	12	0
Prolongamento QT	11	4
Dor abdominal	11	4
Hipotensão	10	3
Flebite	10	1
Tontura	10	0

Nota: As reações adversas são listadas por ordem de incidência primeiramente na categoria “Todos os graus”, e então pela incidência nas categorias “Graus 3 ou 4”; Medidas pelos Critérios de Terminologia Comuns do Instituto de Câncer Nacional para Eventos Adversos (NCI-CTCAE) versão 3.0.

- Reações Adversas Graves:

61 pacientes (47,3%) apresentaram reações adversas graves enquanto estavam em tratamento com Beleodaq®, ou dentro de 30 dias após a última dose de Beleodaq®. As reações adversas mais comuns (>2%) foram pneumonia, estado febril, infecção, anemia, aumento de creatinina, trombocitopenia, e falência múltipla de órgãos. Uma morte relacionada ao tratamento associada a insuficiência hepática foi reportada durante o estudo.

Um paciente com hiperuricemia basal e doença volumosa apresentou síndrome de lise tumoral grau 4 durante o primeiro ciclo de tratamento e veio a óbito devido à falência múltipla de órgãos. Uma morte por fibrilação ventricular relacionada ao tratamento foi reportada em outro estudo clínico com Beleodaq®. Análise do eletrocardiograma não identificou prolongamento do intervalo QTc.

- Descontinuação devido a reações adversas

25 pacientes (19,4%) descontinuaram o tratamento com Beleodaq® devido à reação adversa. As reações adversas reportadas mais frequentemente como razão de descontinuação do tratamento incluem anemia, neutropenia febril, fadiga e falha múltipla dos órgãos.

- Modificações de dosagem devido a reações adversas

No estudo, os ajustes de dose devido a reações adversas ocorreram em 12% dos pacientes tratados com Beleodaq®.

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 imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifica que ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhuma informação específica de superdose está disponível no tratamento com Beleodaq®. Não há antídoto para Beleodaq® e não é conhecido se Beleodaq® é dialisável. Se ocorrer uma superdosagem,



medidas gerais de suporte devem ser estabelecidas pelo médico conforme necessário. A meia-vida de eliminação do belinostate é 1,1 hora (veja item Farmacologia Clínica).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3900.0002

Produzido por:

Cenexi – Laboratoires Thissen SA

Braine L'Alleud – Bélgica

Importado e registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03,

Jardim Margarida, CEP 06739-024,

Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 06 86

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



BEL_BR04_FDA_APR_2022

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
08/06/2020	1814476/20-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/04/2019	0368949/19-2	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	25/05/2019	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	1 frasco-ampola de 30 mL contendo pó liofilizado para solução injetável
28/09/2020	3317861/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula	n/a	n/a	n/a	n/a	Apenas versão da bula alterada	VP	1 frasco-ampola de 30 mL contendo pó liofilizado para solução injetável
							Item 9. Reações Adversas Adequação da frase obrigatória conforme RDC 406/2020	VPS	
05/09/2022	4652051/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/08/2023	4592826/22-6	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	n/a	Correções ortográficas e dizeres legais	VP	1 frasco-ampola de 30 mL contendo pó liofilizado para solução injetável
							Correções ortográficas e dizeres legais Item 5 Advertências e precauções	VPS	

n/a	n/a	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Apresentação e composição (somente adequação da descrição), e dizeres legais	VP/VPS	1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução injetável
-----	-----	---	-----	-----	-----	-----	--	--------	---