

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na intravenóznou injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bortezomib je v monoterapii alebo v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom alebo s dexametazónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib sa v kombinácii s melfalánom a prednizónom indikuje na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib je v kombinácii s dexametazónom alebo s dexametazónom a talidomidom indikovaný na indukčnú liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib je v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou onkologických pacientov. Podávať bortezomib však môže zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s podávaním chemoterapeutík. Bortezomib musí byť zdravotníckym pracovníkom rekonštituovaný (pozri časť 6.6).

Dávkovanie pri liečbe progresívneho mnohopočetného myelómu (pacienti, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu)

Monoterapia

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali 2 terapeutické cykly s bortezomibom po potvrdení kompletnej terapeutickej odpovede. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby bortezomibom. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Úprava dávkovania počas liečby a reinitializácia liečby pri monoterapii

Liečba bortezomibom sa musí prerušiť pri objavení sa akejkoľvek nehematologickej toxicity 3. stupňa alebo hematologickej toxicity 4. stupňa, s výnimkou neuropatie, ako je popísané nižšie (pozri tiež časť 4.4). Po ústupe príznakov toxicity je možné opäť začať liečbu bortezomibom v dávke zredukovanej o 25 % (1,3 mg/m² redukovaná na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² redukovaná na 0,7 mg/m²). Ak príznaky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavia aj pri najnižšej dávke, musí sa zväžiť prerušenie liečby bortezomibom, okrem prípadov keď prínos liečby výrazne prevyšuje jej riziko.

Neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých v súvislosti s liečbou bortezomibom došlo k vzniku neuropatickej bolesti a/alebo k periférnej neuropatii, sa majú liečiť podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou závažnou neuropatiou môžu byť liečení bortezomibom len po starostlivom zvážení pomeru rizika/prínosu liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané* zmeny dávkovania bortezomibu v súvislosti s neuropatiou

Stupeň neuropatie	Zmena dávkovania
1. stupeň (asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia) bez bolesti alebo straty funkcie	Žiadna
1. stupeň s bolesťou alebo 2. stupeň (stredne závažné príznaky; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (Activities of Daily Living, (ADL)**))	Znížiť dávku bortezomibu na 1,0 mg/m ² alebo Zmeniť liečbu bortezomibom na 1,3 mg/m ² jedenkrát týždenne.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné príznaky; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu bortezomibom do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu bortezomibom a znížiť dávku na 0,7 mg/m ² jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce následky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo závažná autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu bortezomibom.

* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Klasifikácia založená na Všeobecných kritériách toxicity CTCAE verzia 4.0 podľa NCI.

** *Inštrumentálne ADL*: týkajú sa prípravy jedla, nakupovania potravín alebo oblečenia, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi a pod.

*** *Sebestačné ADL*: týkajú sa kúpania, obliekania a vyzliekania, samostatného príjmu potravy, používania toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

Kombinovaná liečba s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa podáva v dávke 30 mg/m² v 4. deň terapeutického cyklu s bortezomibom ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná po injekcii bortezomibu.

Môže sa podať až 8 cyklov tejto kombinovanej liečby, pokiaľ pacient neprogredoval a toleroval liečbu. Pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú odpoveď, môžu pokračovať v liečbe najmenej 2 cyklami po prvom zaznamenaní kompletnej odpovede, aj keď to vyžaduje liečbu dlhšiu ako 8 cyklov. Pacienti, ktorým sa hladiny paraproteínov po 8 cykloch naďalej znižujú, môžu tiež pokračovať, pokiaľ tolerujú liečbu a naďalej na ňu odpovedajú.

Pre ďalšie informácie o pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Kombinácia s dexametazónom

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8.

a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Pacienti, ktorí dosiahnu odpoveď alebo sa ich ochorenie stabilizuje po 4 cykloch tejto kombinovanej liečby, môžu naďalej dostávať rovnakú kombináciu najviac 4 ďalšie cykly.

Pre ďalšie informácie o dexametazóne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky pri kombinovanej liečbe pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom

Pre úpravu dávky bortezomibu pri kombinovanej liečbe sa riadte zásadami pre zmenu dávky opísanými vyššie v časti monoterapia.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

Kombinovaná liečba s melfalánom a prednizónom

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v kombinácii s perorálnym melfalánom a perorálnym prednizónom tak, ako sa uvádza v tabuľke 2. 6-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. V 1. – 4. cykle sa bortezomib podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa bortezomib podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Melfalán a prednizón sa podávajú perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého terapeutického cyklu s bortezomibom.

Podáva sa deväť terapeutických cyklov tejto kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre bortezomib v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Bortezomib dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	---	---	4. deň	8. deň	11. deň	pauza	22. deň	25. deň	29. deň	32. deň	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
Bortezomib jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	---	---	---	8. deň	pauza	22. deň	29. deň		pauza		
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	---	pauza	---			pauza		

B = bortezomib; M = melfalán; P = prednizón

Úpravy dávky počas liečby a po opätovnom začatí liečby pri kombinovanej liečbe s melfalánom a prednizónom

Pred začatím nového cyklu liečby:

- počet krvných doštičiek má byť $\geq 70 \times 10^9/l$ a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- nehematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo na začiatočnú úroveň

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov liečby bortezomibom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Toxicita	Úprava dávkovania alebo odloženie liečby
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopénie alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopénia s krvácaním 	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalánu o 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> • Ak je počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$ alebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v deň, kedy má byť podaný bortezomib (iný ako 1. deň) 	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<ul style="list-style-type: none"> • Ak nie je podaných niekoľko dávok bortezomibu v cykle (≥ 3 dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo ≥ 2 dávky počas podávania jedenkrát týždenne) 	Dávka bortezomibu sa má znížiť o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , alebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<i>Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, pokiaľ sa príznaky toxicity nezmiernia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu bortezomibom znovu začať so znížením o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 alebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku bortezomibu tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Ďalšie informácie o melfaláne a prednizóne pozri v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (indukčná liečba)

Kombinovaná liečba s dexametazónom

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke $1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinovanej liečby.

Kombinovaná liečba s dexametazónom a talidomidom

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke $1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 28 dní. Toto 4-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Talidomid sa podáva perorálne v dávke 50 mg denne v 1. – 14. deň a ak ho pacient toleruje, dávka sa potom zvýši na 100 mg denne v 15. – 28. deň, a potom sa môže ďalej zvýšiť na 200 mg denne od 2. cyklu (pozri tabuľku 4).

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinácie. Odporúča sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou dostali ďalšie 2 cykly.

Tabuľka 4: Dávkovanie pre kombinovanú liečbu s bortezomibom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

B+Dx	Cykly 1 až 4				
	Týždeň	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	
Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-		
B+Dx+T	Cyklus 1				
	Týždeň	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	pauza
	T 50 mg	denne	denne	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	denne	denne
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-
	Cykly 2 až 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	pauza
	T 200 mg ^a	denne	denne	denne	denne
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametazón; T = talidomid

^a Dávka talidomidu sa zvyšuje na 100 mg od 3. týždňa 1. cyklu, iba ak pacient toleruje dávku 50 mg a na 200 mg od 2. cyklu, ak toleruje 100 mg.

^b Pacientom, ktorí po 4. cykloch dosiahnu aspoň čiastočnú odpoveď, možno podať až 6 cyklov

Úpravy dávky u pacientov vhodných na transplantáciu

Pri úprave dávok bortezomibu sa má postupovať podľa pokynov na úpravy dávky uvedených pre monoterapiu.

Okrem toho, ak sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, treba v prípade toxicity zvážiť vhodné zníženie dávky týchto liekov podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL)

Kombinovaná liečba s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň, po čom nasleduje 10-dňová prestávka v dňoch 12 – 21. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa šesť cyklov s bortezomibom, pacientom s odpoveďou zaznamenanou prvýkrát v 6. cykle sa však môžu podať ďalšie dva cykly bortezomibu. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Nasledujúce lieky sa podávajú intravenóznymi infúziami v 1. deň každého 3-týždňového terapeutického cyklu s bortezomibom: rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² a doxorubicín 50 mg/m².

Prednizón sa podáva perorálne v dávke 100 mg/m² v 1., 2., 3., 4. a 5. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom.

Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Pred začatím nového cyklu liečby:

- počet krvných doštičiek má byť $\geq 100\,000$ buniek/ μ l a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1\,500$ buniek/ μ l,

- počet krvných doštičiek má byť $\geq 75\ 000$ buniek/ μl u pacientov s infiltráciou kostnej drene alebo sekvestráciou v slezine,
- hemoglobín ≥ 8 g/dl,
- nehematologické toxicity sa majú zmierniť na 1. stupeň alebo začiatočnú úroveň.

Liečba bortezomibom sa musí odložiť pri objavení sa nehematologických toxicít ≥ 3 . stupňa považovaných za súvisiace s bortezomibom (okrem neuropatie) alebo hematologických toxicít ≥ 3 . stupňa (pozri tiež časť 4.4). Úpravy dávky si pozrite nižšie v tabuľke 5.

Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov. Keď je to klinicky vhodné, má sa pri liečbe trombocytopenie zvážiť transfúzia krvných doštičiek.

Tabuľka 5: Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Toxicita	Úprava dávkovania alebo odloženie liečby
<i>Hematologická toxicita</i>	
- Neutropénia ≥ 3 . stupňa s horúčkou, neutropénia 4. stupňa trvajúca viac ako 7 dní, počet krvných doštičiek $< 10\ 000$ buniek/ μl	Liečba bortezomibom sa má odložiť na 2 týždne, kým pacient nemá ANC ≥ 750 buniek/ μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/ μl . <ul style="list-style-type: none"> - Ak po odložení liečby bortezomibom toxicita neustúpi tak, ako je definované vyššie, potom sa liečba bortezomibom musí ukončiť. - Ak toxicita ustúpi, t.j. pacient má ANC ≥ 750 buniek/μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/μl, liečbu bortezomibom možno znovu začať dávkou zníženou o jednu úroveň (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ alebo z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).
- Ak je počet krvných doštičiek $< 25\ 000$ buniek/ μl alebo ANC < 750 buniek/ μl v deň, kedy má byť podaný bortezomib (iný ako 1. deň každého cyklu)	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<i>Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa považované za súvisiace s bortezomibom</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, pokiaľ sa príznaky toxicity nezmiernia na 2. stupeň alebo nižší. Potom možno liečbu bortezomibom znovu začať dávkou zníženou o jednu úroveň (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ alebo z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku bortezomibu tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Navyše, keď sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, má sa v prípade toxicít zvážiť vhodná úprava dávky týchto liekov, podľa odporúčaní v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné dôkazy o potrebe úpravy dávkovania u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo s lymfómom z plášťových buniek starších ako 65 rokov.

Neboli vykonané žiadne štúdie s použitím bortezomibu u starších pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou

hematopoetických kmeňových buniek. Preto nie je možné stanoviť v tejto populácii odporúčanie pre dávkovanie.

V štúdií u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek malo 42,9 % pacientov liečených bortezomibom vek v rozpätí 65 – 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali oba režimy, BR-CAP ako aj R-CHOP (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky a majú byť liečení odporúčanou dávkou. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou bortezomibu zníženou na $0,7 \text{ mg/m}^2$ na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť následné zvýšenie na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v závislosti od tolerancie liečby pacientom (pozri tabuľku 6 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 6: Odporúčaná úprava začiatočnej dávky bortezomibu u pacientov s poruchou funkcie pečene

Stupeň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava začiatočnej dávky
Mierna	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žiadna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Každá	Žiadna
Stredne závažná	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Každá	Znížte dávku bortezomibu na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v nasledujúcich cykloch v závislosti od tolerancie liečby pacientom.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Každá	

Skratky: SGOT = sérová glutamátalacetátaminotransferáza (serum glutamic oxaloacetic transaminase); AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normy (upper limit of the normal range).

* Na základe klasifikácie pracovnej skupiny pre poruchy orgánov NCI (National Cancer Institute) pre kategórie porúch funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či je farmakokinetika bortezomibu ovplyvnená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez dialýzy ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, bortezomib sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu u detí vo veku mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1, ale nie je možné odporučiť dávkovanie.

Spôsob podávania

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podávanie.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne alebo subkutánne podávanie.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne alebo subkutánne podávanie.

Bortezomib sa nesmie podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

Intravenózna injekcia

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podávanie. Rekonštituovaný roztok sa podáva ako 3 - 5 sekundový bolus vo forme intravenózne injekcie cez periférny alebo centrálny intravenózny katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť minimálne 72 hodín.

Keď sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, pozrite si pokyny na podávanie v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na bór alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Akútna difúzna infiltračná pľúcna a perikardiálna choroba.

V prípade, že sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, prečítajte si súhrny charakteristických vlastností daných liekov pre ďalšie informácie o kontraindikáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade, že sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby bortezomibom je potrebné pozrieť si súhrny charakteristických vlastností týchto liekov. Ak sa používa talidomid, pozornosť treba venovať obzvlášť tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri časť 4.6).

Intratekálne podanie

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie, zatiaľ čo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sú určené na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib sa nemá podávať intratekálne.

Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálna toxicita, zahŕňajúca nauzeu, diareu, vracanie a zápchu, sa veľmi často vyskytuje počas liečby bortezomibom. Menej často sa zaznamenali prípady ilea (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí majú problémy s obštipáciou, majú byť starostlivo sledovaní.

Hematologická toxicita

Liečba bortezomibom sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopenia, neutropénia a anémia). V štúdiách u pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu liečených bortezomibom a u pacientov s doteraz neliečeným MCL liečených bortezomibom v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) bola jednou z najčastejších hematologických toxicít tranzitórna trombocytopenia. Počet krvných doštičiek bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopenia. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % východiskovej hodnoty v štúdiách mnohopočetného myelómu s jedným liekom a 50 % v štúdiu MCL. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopenie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov < 75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet ≤ 25 000/μl, vrátane 14 % pacientov s < 10 000/μl, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov > 75 000/μl, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet ≤ 25 000/μl.

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola vyššia incidencia (56,7 % oproti 5,8 %) trombocytopenie ≥ 3. stupňa v skupine liečenej bortezomibom (BR-CAP) v porovnaní so skupinou neliečenou bortezomibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón [R-CHOP]). Dve liečebné skupiny boli podobné s ohľadom na celkovú incidencia prípadov krvácania všetkých stupňov (6,3 % v skupine BR-CAP a 5,0 % v skupine R-CHOP) ako aj prípadov krvácania 3. a vyššieho stupňa

(BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). V skupine BR-CAP, 22,5 % pacientov dostalo transfúzie krvných doštičiek v porovnaní s 2,9 % pacientov v skupine R-CHOP.

V súvislosti s liečbou bortezomibom bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie a krvácanie do mozgu. Z toho dôvodu sa má sledovať počet trombocytov pred každou dávkou bortezomibu. Ak je počet trombocytov < 25 000/μl alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalánom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/μl, liečba bortezomibom sa má zastaviť (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť potenciálny prínos liečby oproti riziku, predovšetkým v prípade stredne závažnej až závažnej trombocytopenie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby bortezomibom sa má často monitorovať celkový krvný obraz (complete blood counts, CBC) spolu s diferenciálnym krvným obrazom, vrátane počtu krvných doštičiek. Keď je to klinicky vhodné, má sa zvážiť transfúzia krvných doštičiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s MCL sa pozorovala tranzitórna neutropénia, ktorá bola reverzibilná medzi cyklami, bez dôkazu kumulatívnej neutropénie. Počet neutrofilov bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. V štúdiu LYM-3002 bola podpora faktorom stimulujúcim kolónie podaná 78 % pacientov v skupine BR-CAP a 61 % pacientov v skupine s R-CHOP. Keďže u pacientov s neutropéniou existuje zvýšené riziko infekcií, majú sa u nich sledovať prejavy a príznaky infekcií a ihneď liečiť. Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (pozri časť 4.2).

Reaktivácia vírusu herpes zoster

U pacientov liečených bortezomibom sa odporúča antivírusová profylaxia.

V štúdiu fázy III u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom bola celková incidencia reaktivácie herpesu zoster častejšia u pacientov liečených kombináciou bortezomib+melfalán+prednizón v porovnaní s kombináciou melfalán+prednizón (14 % oproti 4 %). U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola incidencia infekcie herpesom zoster 6,7 % v skupine s BR-CAP a 1,2 % v skupine s R-CHOP (pozri časť 4.8).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Keď sa rituximab používa v kombinácii s bortezomibom, má sa u pacientov s rizikom infekcie HBV urobiť vždy pred začatím liečby vyšetrenie na HBV. U nositeľov hepatitídy B a pacientov s hepatitídou B v anamnéze sa musia starostlivo sledovať klinické a laboratórne prejavy aktívnej infekcie HBV počas a po kombinovanej liečbe rituximabom a bortezomibom. Má sa zvážiť antivírusová profylaxia. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností rituximabu.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených bortezomibom boli veľmi zriedkavo hlásené prípady infekcie John Cunninghamovým (JC) vírusom s neznámou kauzalitou, čo malo za následok PML a smrť. Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná PML, podstúpili predtým alebo súčasne imunosupresívnu liečbu. Väčšina prípadov PML bola diagnostikovaná do 12 mesiacov od prvej dávky bortezomibu. U pacientov je potrebné v pravidelných intervaloch v rámci diferenciálnej diagnostiky CNS ťažkostí sledovať výskyt nových alebo zhoršenie existujúcich neurologických príznakov alebo prejavov, ktoré by mohli svedčiť o PML. Ak existuje podozrenie na diagnózu PML, pacientov treba odoslať k odborníkovi na PML a iniciovať vhodný diagnostický proces zameraný na PML. Ak sa diagnostikuje PML, ukončíte liečbu bortezomibom.

Periférna neuropatia

Liečba bortezomibom je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzoricá. Napriek tomu boli hlásené prípady závažnej motorickej neuropatie so senzoricou periférnou neuropatiou alebo bez senzorickej periférnej neuropatie. Výskyt periférnej neuropatie sa zvyšuje na začiatku liečby a vrchol bol pozorovaný počas 5. cyklu.

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať príznaky neuropatie ako je pocit pálenia, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, diskomfort, neuropatická bolesť alebo slabosť.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky alebo schémy podávania bortezomibu (pozri časť 4.2). Neuropatia sa zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou.

U pacientov dostávajúcich bortezomib v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s neuropatiou (napr. talidomid), sa má zväziť skoré a pravidelné sledovanie príznakov neuropatie vyplývajúcej z liečby s neurologickým posúdením a treba zväziť vhodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim reakciám ako je posturálna hypotenzia a ťažká obštipácia s ileom. Informácie o autonómnej neuropatii a jej vzťahu k týmto nežiaducim účinkom sú však obmedzené.

Záchvaty

Záchvaty sa menej často zaznamenali u pacientov, u ktorých neboli v anamnéze zaznamenané záchvaty alebo epilepsia. Špeciálna starostlivosť sa vyžaduje u liečených pacientov s akýmkoľvek rizikovými faktormi vzniku záchvatov.

Hypotenzia

Liečba bortezomibom je často spojená s ortostatickou/posturálnou hypotenziou. Väčšina nežiaducich reakcií je miernej až stredne závažnej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby bortezomibom (podávaným intravenózne), nemali prejavy ortostatickej hypotenzie pred liečbou bortezomibom. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali prípady synkopy. Vznik ortostatickej/posturálnej hypotenzie nebol akútne spojený s podaním bolusu infúzie bortezomibu. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s bortezomibom alebo bortezomib môže zhoršovať základné ochorenie, ako napríklad diabetickú alebo amyloidnú neuropatiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so známou anamnézou synkopy spojenou s užívaním liekov spôsobujúcich hypotenziu alebo u pacientov dehydratovaných v dôsledku opakujúcej sa diarey alebo vracania. Liečba ortostatickej/posturálnej hypotenzie môže zahŕňať úpravu antihypertenzívnych liekov, rehydratáciu alebo podávanie mineralokortikoidov a/alebo sympatomimetík. Pacienti majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia príznaky ako závrat, točenie hlavy alebo strata vedomia.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

U pacientov liečených bortezomibom boli hlásené prípady PRES. PRES je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatom, hypertenziou, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa zobrazovacie vyšetrenie mozgu, najmä magnetická rezonancia (MRI). U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRES, treba ukončiť podávanie bortezomibu.

Zlyhanie srdca

Akútny rozvoj alebo zhoršenie kongestívneho zlyhania srdca a/alebo nový pokles ejekčnej frakcie ľavej komory boli hlásené počas liečby bortezomibom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom prejavov a príznakov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca alebo s už existujúcim ochorením srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

Vyšetrenie elektrokardiogramom

V klinických štúdiách boli pozorované ojedinelé prípady predĺženia QT-intervalu, príčina nebola objasnená.

Plúcne poruchy

U pacientov liečených bortezomibom bola v zriedkavých prípadoch hlásená akútna difúzna infiltračná plúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, plúcna infiltrácia a syndróm akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto príhod boli smrteľné. Pred začiatkom liečby sa odporúča vykonať röntgen hrudníka, ktorý bude slúžiť ako východisko v prípade zmien na pľúcach po ukončení liečby.

Pri výskyte nových alebo zhoršených plúcnych príznakov (napr. kašeľ, dyspnoe) sa má okamžite stanoviť diagnóza a pacienti sa majú podrobiť vhodnej liečbe. Pred pokračovaním liečby bortezomibom sa má zvážiť pomer jej prínosu/rizika.

V klinickom skúšaní dvaja pacienti (z dvoch), ktorým sa podávala vysoká dávka cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín s daunorubicínom a bortezomibom z dôvodu relapsu akútnej myeloidnej leukémie, zomreli na ARDS v počiatočnom štádiu liečby a skúšanie sa ukončilo. Z toho dôvodu sa táto špecifická liečba so súčasne podávanou vysokou dávkou cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mnohopočetným myelómom sú renálne komplikácie časté. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôsledne sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bortezomib je metabolizovaný pečeňovými enzýmami. Expozícia bortezomibu je zvýšená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene; títo pacienti sa majú liečiť zníženými dávkami bortezomibu a starostlivo sledovať z dôvodu toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Reakcie pečene

U pacientov vo vážnom stave, ktorí sú liečení bortezomibom a súčasne inými liekmi, boli zriedkavo hlásené prípady hepatálneho zlyhania. Ďalšie hlásené pečeňové reakcie zahŕňajú zvýšenie pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémiu a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

Syndróm z rozpadu nádoru

Pretože bortezomib je cytotoxická látka a môže rýchlo ničiť malígne plazmatické bunky a bunky MCL, môžu sa vyskytnúť komplikácie syndrómu z rozpadu nádoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu z rozpadu nádoru sú tí, ktorí mali veľké ložisko nádoru pred začatím liečby. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať a majú byť urobené vhodné opatrenia.

Súbežne podávané lieky

Pacienti sa majú starostlivo monitorovať, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi. Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa bortezomib kombinuje s CYP3A4- alebo CYP2C19 substrátmi (pozri časť 4.5).

Normálna funkcia pečene sa má potvrdiť a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú perorálne antidiabetiká (pozri časť 4.5).

Reakcie potenciálne sprostredkované imunokomplexami

Menej často boli hlásené nežiaduce účinky potenciálne súvisiace s tvorbou imunokomplexom, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Podávanie bortezomibu sa má prerušiť, ak sa vyskytnú závažné reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie ukazujú, že bortezomib je slabý inhibítor izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Na základe obmedzeného podielu (7 %) CYP2D6 na metabolizme bortezomibu sa nepredpokladá vplyv fenotypu slabého metabolizéra CYP2D6 na celkovú dispozíciu bortezomibu.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), preukázala priemerný nárast AUC borteomibu o 35 % (CI_{90%} [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať, ak sa im podáva borteomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok omeprazolu, silného CYP2C19 inhibítora, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), sa nezaznamenal žiaden významný účinok na farmakokinetiku borteomibu na základe údajov od 17 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), potvrdila priemernú redukciu AUC borteomibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné používanie borteomibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) sa neodporúča, pretože sa môže znížiť účinnosť.

V tej istej interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok dexametazónu, slabšieho induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku borteomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalánu-prednizónu na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC borteomibu na základe údajov od 21 pacientov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Počas klinických skúšaní sa u diabetických pacientov, ktorí užívali perorálne antidiabetiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami a borteomibom môže byť potrebné starostlivé monitorovanie hladiny glukózy v krvi a upravenie dávkovania antidiabetík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Muži a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku borteomibu. Teratogénny potenciál borteomibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal borteomib žiadny vplyv na embryonálny/fetálny vývoj u potkanov a králikov pri najvyšších tolerovaných dávkach v tehotenstve. Nerealizovali sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili vplyv borteomibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Borteomib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu borteomibom.

Ak sa borteomib podáva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Talidomid je známe liečivo s teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje život ohrozujúce vrodené anomálie. Talidomid je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ak nie sú dodržané podmienky programu prevencie gravidity pre talidomid. Pacientky dostávajúce borteomib spolu s talidomidom sa majú riadiť programom prevencie gravidity pre talidomid. Pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností obsahom talidomidu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa borteomib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov sa má dojčenie počas liečby borteomibom prerušiť.

Fertilita

Nevykonalni sa štúdie s bortezomibom zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bortezomib môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby bortezomibom sa môže vyskytnúť veľmi často únava, často závrat, menej často synkopa a často ortostatická/posturálna hypotenzia alebo rozmazané videnie. Preto pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov a upozornení, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi závažné nežiaduce reakcie hlásené menej často počas liečby bortezomibom patrí zlyhanie srdca, syndróm z rozpadu nádoru, pľúcna hypertenzia, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie, akútne difúzne infiltrčné ochorenia pľúc a zriedkavo autonómna neuropatia. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby bortezomibom sú nauzea, diareja, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopénia, anémia, neutropénia, periférna neuropatia (vrátane senzorickej), bolesť hlavy, parestézia, znížená chuť do jedla, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Mnohopočetný myelóm

Pri nežiaducich účinkoch v tabuľke 7 investigátori predpokladali minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 5 476 pacientov, z ktorých bolo 3 996 pacientov liečených dávkou 1,3 mg/m² bortezomibu a uvádzajú sa v tabuľke 7.

Celkovo sa bortezomib podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 3 974 pacientom.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 7 bola vytvorená použitím verzie 14.1 MedDRA.

Zaradené sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sa neobjavili v klinických skúšaníach.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom v klinických skúšaníach a všetky nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu[#]

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, herpes simplex*, plesňové infekcie*
	Menej časté	infekcia*, bakteriálna infekcia*, vírusová infekcia*, sepsa (vrátane septického šoku)*, bronchopneumónia, infekcia herpes vírusom*, herpetická meningoencefalitída [#] , bakteriémia (vrátane stafylokokovej), hordeolum, chrípka, celulitída, infekcia súvisiaca so zariadením, kožná infekcia*, infekcia ucha*, stafylokoková infekcia*, infekcia zubov*
	Zriedkavé	meningitída (vrátane bakteriálnej), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, genitálny herpes, tonzilitída,

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		mastoiditída, postvírusový únavový syndróm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	malígne nádory, plazmocytná leukémia, karcinóm renálnych buniek, hmota, plesňové mykózy, benígne nádory*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia*
	Časté	leukopénia*, lymfopénia*
	Menej časté	pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymfadenopatia, hemolytická anémia [#]
	Zriedkavé	diseminovaná intravaskulárna koagulácia, trombocytóza*, syndróm hyperviskozity, bližšie nešpecifikovaná porucha krvných doštičiek, trombotická mikroangiopatia (vrátane trombocytopenickej purpury) [#] , bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov
Poruchy imunitného systému	Menej časté	angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Zriedkavé	anafylaktický šok, amyloidóza, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Cushingov syndróm*, hypertyroidizmus*, neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu
	Zriedkavé	hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znižená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, hypokaliémia*, hyponatriémia*, abnormálne hladiny glukózy v krvi*, hypokalciémia*, abnormalita enzýmov*
	Menej časté	syndróm z rozpadu nádoru, nedostatočné prospievanie*, hypomagneziémia*, hypofosfatémia*, hyperkaliémia*, hyperkalciémia*, hypernatriémia*, abnormálna hladina kyseliny močovej*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Zriedkavé	hypermagneziémia*, acidóza, nerovnováha elektrolytov*, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, hypovolémia, hyperchlorémia*, hyperfosfatémia*, metabolická porucha, deficit komplexu vitamínov B, deficit vitamínu B ₁₂ , dna, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	Časté	poruchy nálady*, úzkostné poruchy*, poruchy spánku*
	Menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, psychotické poruchy*, zmätenosť*, nepokoj
	Zriedkavé	samovražedné myšlienky*, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	neuropatie*, periférna senzorická neuropatia, dyzestézia*, neuralgia*
	Časté	motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy),

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		závraty*, dysgeúzia*, letargia, bolesť hlavy*
	Menej časté	tremor, periférna senzomotorická neuropatia, dyskinéza*, poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy*, strata pamäti (s výnimkou demencie)*, encefalopatia*, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie [#] , neurotoxická epilepsia*, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia
	Zriedkavé	cerebrálna hemorágia*, intrakraniálna hemorágia* (vrátane subarachnoidálnej)*, opuch mozgu, tranzitórny ischemický atak, kóma, nerovnováha autonómneho nervového systému, autonómna neuropatia, ochrnutie hlavových nervov*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndróm mozgového kmeňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, kognitívna porucha NOS, motorická dysfunkcia, porucha nervového systému NOS, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia, Guillainov-Barrého syndróm [#] , demyelinizačná polyneuropatia [#]
Poruchy oka	Časté	opuch oka*, poruchy videnia*, konjunktivitída*
	Menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, chalazión [#] , blefaritída [#] , zápal oka*, diplopia, suchosť oka*, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka
	Zriedkavé	lézie rohovky*, exoftalmus, retinitída, skotóm, bližšie nešpecifikované poruchy oka (vrátane očného viečka), získaná dakryoadenitída, fotofóbia, fotopsia, optická neuropatia [#] , rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu*)
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo*
	Menej časté	dysakúzia (vrátane tinitu)*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), ušný diskomfort*
	Zriedkavé	krvácanie ucha, vestibulárna neuronitída, porucha ucha NOS
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	srdcová tamponáda [#] , kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), zlyhanie srdca (vrátane ľavostranného a pravostranného ventrikulárneho zlyhania)*, arytmia*, tachykardia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída* (vrátane perikardiálneho výpotku), kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia
	Zriedkavé	flater predsiení, infarkt myokardu*, atrioventrikulárny blok*, kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku), torsade de pointes, nestabilná angína, poruchy srdcovej chlopne*, insuficiencia koronárnych artérií, zástava sínusového uzla
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia*
	Menej časté	cerebrovaskulárna príhoda [#] , hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie*, hematóm (vrátane perirenálneho)*, nedostatočná periférna cirkulácia*, vaskulitída, hyperémia (vrátane očnej)*
	Zriedkavé	periférna embólia, lymfedém, bledosť, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ*
	Menej časté	pľúcna embólia, pleurálny výpotok, pľúcny edém (vrátane akútneho), pľúcna alveolárna hemorágia#, bronchospazmus, chronická obštrukčná choroba pľúc*, hypoxémia*, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	Zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútnej respiračnej tiesne, apnoe, pneumotorax, atelektáza, pľúcna hypertenzia, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, pľúcna fibróza, bronchiálna porucha*, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, nepriechodnosť hrdla, sucho v hrdle, zvýšená sekrécia horných dýchacích ciest, podráždenie hrdla, syndróm kašľa horných dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	príznaky nauzey a vracania*, diareja*, zápcha
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia ústnej dutiny*, flatulencia
	Menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej)*, hematéméza, opuch pery*, gastrointestinálna obštrukcia (vrátane obštrukcie tenkého čreva, ilea)*, abdominálny diskomfort, ulcerácie v ústnej dutine*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, kolitída (vrátane kolitídy spôsobenej <i>Clostridium difficile</i>)*, ischemická kolitída#, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndróm dráždivého čreva, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, povlak na jazyku, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy*
Zriedkavé	akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, ezofagitída, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análneho sfinktera, fekalóm*, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia*, hypertrofia d'asien, megakolón, výtok z rekta, tvorba pľuzgierov v ústach a hltane*, bolesť pery, periodontitída, análna trhlina, zmena činnosti čriev, proktalgia, nezvyčajná stolica	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	poruchy pečňových enzýmov*
	Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy funkcie pečene), hepatitída*, cholestáza

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, cytomegalovírusová hepatitída, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá koža
	Menej časté	multiformný erytém, urtikária, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, toxická epidermálna nekrolýza#, Stevensov-Johnsonov syndróm#, dermatitída*, ochorenie vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, zdurenie kože*, psoriáza, hyperhidróza, nočné potenie, dekubitálny vred#, akné*, pluzgier*, porucha pigmentácie*
	Zriedkavé	reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltrácia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, studený pot, porucha kože NOS, erytróza, kožný vred, ochorenie nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*
	Časté	svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť
	Menej časté	zášklby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatie*, pocit ťažoby
	Zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeluste, porucha kostí, infekcia a zápal muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva*, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek*
	Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, chronické zlyhanie obličiek*, infekcia močových ciest*, prejavy a príznaky močových ciest, hematúria*, retencia moču, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria
	Zriedkavé	podráždenie močového mechúra
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia
	Zriedkavé	porucha semenníkov*, prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemenníkov, epididymitída, bolesť panvy, ulcerácia vulvy
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Zriedkavé	aplázia, gastrointestinálne malformácie, ichtyóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, nevoľnosť*
	Menej časté	zhoršenie celkového zdravotného stavu*, opuch tváre*, reakcia v mieste podania injekcie*, porucha slizníc*, bolesť na hrudi, porucha chôdze, pocit chladu, extravazácia*, komplikácie súvisiace s katétrom*, zmena v pociťovaní

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		smädu*, hrudníkový diskomfort, pocit zmeny telesnej teploty*, bolesť v mieste podania injekcie*
	Zriedkavé	smrť (vrátane náhleho úmrtia), multiorgánové zlyhanie, krvácanie v mieste podania injekcie*, hernia (vrátane hiátovej)*, zhoršené hojenie*, zápal, flebitída v mieste podania injekcie*, citlivosť, vred, podráždenosť, bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, pocit cudzieho tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zníženie telesnej hmotnosti
	Menej časté	hyperbilirubinémia*, výsledky analýzy proteínov mimo normy*, zvýšenie telesnej hmotnosti, výsledky krvných testov mimo normy*, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	Zriedkavé	hladina plynov v krvi mimo normy*, odchýlky na elektrokardiograme (vrátane predĺženia QT intervalu)*, odchýlky hodnoty INR*, zníženie pH v žalúdku, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, identifikácia vírusu a sérológia*, výsledky analýzy moču mimo normy*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	pád, pomliaždenie
	Zriedkavé	reakcie na transfúziu, zlomeniny*, stuhnutosť*, poranenie tváre, poranenie kĺbov*, popáleniny, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágu

NOS=bližšie nešpecifikované

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

Bezpečnostný profil bortezomibu u 240 pacientov s MCL liečených bortezomibom v dávke 1,3 mg/m² v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) v porovnaní s 242 pacientmi liečenými rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom [R-CHOP] bol relatívne zhodný s profilom pozorovaným u pacientov s mnohopočetným myelómom s hlavnými rozdielmi opísanými nižšie. Ďalšie nežiaduce reakcie na liečivo identifikované ako súvisiace s použitím kombinovanej liečby (BR-CAP) boli infekcia hepatitídy B (< 1 %) a ischémia myokardu (1,3 %). Podobné incidencie týchto prípadov v oboch liečebných skupinách naznačili, že tieto nežiaduce reakcie na liečivo nemožno pripísať samotnému bortezomibu. Medzi významné rozdiely v populácii pacientov s MCL v porovnaní s pacientmi v štúdiách s mnohopočetným myelómom boli ≥ 5 % vyššia incidencia hematologických nežiaducich reakcií (neutropénia, trombocytopenia, leukopénia, anémia, lymfopénia), periférna senzorická neuropatia, hypertenzia, pyrexia, pneumónia, stomatitída a ochorenia vlasov. Nežiaduce reakcie na liečivo identifikované ako tie s ≥ 1 % incidenciou, podobnou alebo vyššou incidenciou v skupine BR-CAP a s minimálnym možným alebo pravdepodobným kauzálnym vzťahom k zložkám použitým v skupine BR-CAP, sú vymenované v tabuľke 8 nižšie. Zahrnuté sú tiež nežiaduce reakcie na liek identifikované v skupine BR-CAP, u ktorých sa skúšajúci na základe historických údajov zo štúdií mnohopočetného myelómu domnievali, že majú minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 8 bola vytvorená použitím verzie 16 MedDRA.

Tabuľka 8: Nežiaduce reakcie u pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených s BR-CAP v klinickom skúšaní

Trieda orgánových systémov	Incidenca	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	pneumónia*
	Časté	sepsa (vrátane septického šoku)*, herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), infekcia herpes vírusom*, bakteriálne infekcie*, infekcia horného/dolného dýchacieho traktu*, plesňová infekcia*, herpes simplex*
	Menej časté	hepatitída B, infekcia*, bronchopneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopenia*, febrilná neutropénia, neutropénia*, leukopénia*, anémia*, lymfopénia*
	Menej časté	pancytopenia*
Poruchy imunitného systému	Časté	hypersenzitivita*
	Menej časté	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	hypokaliémia*, hodnoty glukózy v krvi mimo normy*, hyponatriémia*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Menej časté	syndróm z rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Časté	poruchy spánku a prerušovaný spánok*
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna senzorická neuropatia, dyzestézia*, neuralgia*
	Časté	neuropatie*, motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), encefalopatia*, periférna senzomotorická neuropatia, závrat*, dysgeúzia*, autonómna neuropatia
	Menej časté	nerovnováha autonómneho nervového systému
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	dysakúzia (vrátane tinitu)*
	Menej časté	vertigo*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, zlyhanie srdca (vrátane ľavostranného a pravostranného ventrikulárneho zlyhania)*, ischemia myokardu, ventrikulárna dysfunkcia*
	Menej časté	kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku)
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia*, hypotenzia*, ortostatická

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, kašeľ*, čkanie
	Menej časté	syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcna embólia, pneumonitída, pľúcna hypertenzia, pľúcny edém (vrátane akútneho)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	príznaky nauzey a vracania*, diareja*, stomatitída*, zápcha
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, abdominálna distenzia, dyspepsia, orofaryngeálna bolesť*, gastritída*, ulcerácie v ústnej dutine*, abdominálny diskomfort, dysfágia, gastrointestinálny zápal*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia ústnej dutiny*
	Menej časté	kolitída (vrátane kolitídy spôsobenej <i>Clostridium difficile</i>)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene)
	Menej časté	zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	ochorenie vlasov*
	Časté	pruritus*, dermatitída*, vyrážka*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	svalové spazmy*, muskuloskeletálna bolesť*, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	infekcia močových ciest*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, reakcia v mieste podania injekcie*, nevoľnosť*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	hyperbilirubinémia*, výsledky analýzy proteínov mimo normy*, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia vírusu herpes zoster

Mnohopočetný myelóm

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v skupine B+M+P. Incidencia herpes zoster v skupine B+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

Lymfóm z plášťových buniek

Antivírusová profylaxia bola podávaná 137 z 240 pacientov (57 %) v skupine BR-CAP. V skupine BR-CAP bola incidencia herpesu zoster 10,7 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia v porovnaní s 3,6 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia (pozri časť 4.4).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Lymfóm z pláštových buniek

Infekcia HBV so smrteľnými následkami sa vyskytla u 0,8 % (n = 2) pacientov v skupine neliečenej bortezomibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; R-CHOP) a u 0,4 % (n = 1) pacientov dostávajúcich bortezomib v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP). Celková incidencia infekcií hepatitídy B bola u pacientov liečených s BR-CAP alebo s R-CHOP podobná (0,8 % oproti 1,2 %, v tomto poradí).

Periférna neuropatia v kombinovanej liečbe

Mnohopočetný myelóm

Incidenca periférnej neuropatie v skúšaníach s kombinovanou liečbou, v ktorých bol bortezomib podávaný ako indukčná liečba v kombinácii s dexametazónom (štúdia IFM-2005-01) a dexametazónom-talidomidom (štúdia MMY-3010), sa uvádza v tabuľke nižšie:

Tabuľka 9: Incidenca periférnej neuropatie počas indukčnej liečby podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
Incidenca PN (%)				
Všetky stupne PN	3	15	12	45
≥ 2. stupeň PN	1	10	2	31
≥ 3. stupeň PN	< 1	5	0	5
Prerušenie z dôvodu PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx= vinkristín, doxorubicín, dexametazón; BDx = bortezomib, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametazón; PN = periférna neuropatia

Poznámka: Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia a polyneuropatia.

Lymfóm z pláštových buniek

V tabuľke nižšie sa uvádza incidencia periférnej neuropatie v štúdiu LYM-3002 s kombinovanou liečbou, v ktorej sa bortezomib podával s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CAP).

Tabuľka 10: Incidenca periférnej neuropatie v štúdiu LYM-3002 podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	<u>BR-CAP</u> (n = 240)	<u>R-CHOP</u> (n = 242)
Incidenca PN (%)		
Všetky stupne PN	30	29
≥ 2. stupeň PN	18	9
≥ 3. stupeň PN	8	4
Prerušenie z dôvodu PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; PN = periférna neuropatia

Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna senzorická neuropatia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia a periférna senzomotorická neuropatia.

Starší pacienti s MCL

V skupine BR-CAP malo 42,9 % pacientov vek v rozpätí 65 – 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Napriek tomu, že pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali BR-CAP a R-CHOP, podiel závažných nežiaducich účinkov bol 68 % v skupine BR-CAP v porovnaní s 42 % v skupine R-CHOP.

Opakovaná liečba pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu

V štúdií, v ktorej sa opakovaná liečba bortezomibom podávala 130 pacientom s relapsom mnohopočetného myelómu, ktorí predtým aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, boli najčastejšie nežiaduce udalosti všetkých stupňov vyskytujúce sa u minimálne 25 % pacientov trombocytopenia (55 %), neuropatia (40 %), anémia (37 %), diareja (35 %) a zápcha (28 %). U 40 % pacientov sa pozorovali všetky stupne periférnej neuropatie a periférna neuropatia ≥ 3 . stupňa sa pozorovala u 8,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U pacientov bolo predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopenie s fatálnymi následkami. Pre predklinické farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, pozri časť 5.3.

Pri predávkovaní bortezomibom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú monitorovať životné funkcie pacientov a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť na udržanie krvného tlaku (ako tekutiny, presoriká a/alebo inotropné látky) a telesnej teploty (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XG01.

Mechanizmus účinku

Bortezomib je proteazómový inhibítor. Je špeciálne vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov. Proteazóm 26S je veľký proteínový komplex, ktorý degraduje ubikvitné proteíny. Ubikvitin-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržuje homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielej proteolyze a ovplyvňuje mnohosignálové kaskády vo vnútri bunky, čo nakoniec vedie k smrti nádorovej bunky.

Bortezomib je vysoko selektívny na proteazóm. V koncentráciách 10 μM ($\mu\text{mol/l}$), bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1 500-krát selektívnejší na proteazóm ako na svoj ďalší cieľový enzým. Kinetika proteazómovej inhibície sa sledovala *in vitro* a ukázalo sa, že bortezomib sa uvoľňuje z proteazómu s polčasom ($t_{1/2}$) 20 minút, čím sa demonštrovala reverzibilita proteazómovej inhibície bortezomibom.

Bortezomibom sprostredkovaná proteazómová inhibícia ovplyvňuje nádorové bunky mnohými spôsobmi, zahrňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kappu B (NF-kB). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. Pri myelómoch bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene.

Experimenty ukázali, že bortezomib je cytotoxický pre rôzne typy nádorových buniek a že nádorové bunky sú citlivejšie na proapoptické vplyvy proteazómovej inhibície ako zdravé bunky. Bortezomib

spôsobuje redukciu rastu tumoru *in vivo* v mnohých predklinických modeloch tumorov vrátane mnohopočetného myelómu.

Údaje z modelov *in vitro*, *ex-vivo* a modelov zvierat s bortezomibom potvrdzujú, že bortezomib zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje funkciu osteoklastov. Tieto účinky boli pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom s pokročilým štádiom osteolytického ochorenia.

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom mnohopočetnom myelóme

Vykonala sa prospektívna, medzinárodná, randomizovaná (1:1), otvorená klinická štúdia fázy III (MMY-3002 VISTA) s 682 pacientmi, aby sa zistilo, či bortezomib (1,3 mg/m² podaný intravenózne) v kombinácii s melfalánom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalánom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom. Liečba sa podávala maximálne v 9 cykloch (približne 54 týždňov) a predčasne ukončená bola v prípade progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 71 rokov, 50 % bolo mužov, 88 % bolo belochov a medián výkonnostného stavu pacientov podľa Karnofského bol 80. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/lahkých reťazcov v 63 %/25 %/8 % prípadoch, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek 221,5 x 10⁹/l. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min (3 % v každej skupine).

V čase vopred určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľový ukazovateľ, čas do progresie a pacientom zo skupiny M+P bola ponúknutá liečba B+M+P. Priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiacov. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej B+M+P (pomer rizík = 0,695, p = 0,00043), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze bortezomibu. Medián prežívania pre skupinu liečenú B+M+P bola 56,4 mesiacov v porovnaní so 43,1 pre skupinu liečenú M+P. Výsledky účinnosti sa uvádzajú v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti po záverečnej aktualizácii údajov o prežívaní v štúdiu VISTA

Ukazovateľ účinnosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do progresie Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95 % IS)	20,7 mes (17,6; 24,7)	15,0 mes (14,1; 17,9)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-hodnota ^c	0,000002	
Prežívanie bez progresie Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95 % IS)	18,3 mes (16,6; 21,7)	14,0 mes (11,1; 15,0)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-hodnota ^c	0,00001	
Celkové prežívanie* Udalosti (úmrtia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95 % IS)	56,4 mes (52,8; 60,9)	43,1 mes (35,3; 48,3)
Pomer rizík ^b	0,695	

Ukazovateľ účinnosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
(95 % IS)	(0,567; 0,852)	
p-hodnota ^c	0,00043	
Miera odpovede populácia^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-hodnota ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zníženie sérového M-proteínu populácia^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvej odpovede v CR + PR		
Medián	1,4 mes	4,2 mes
Medián^a trvania odpovede		
CR ^f	24,0 mes	12,8 mes
CR+PR ^f	19,9 mes	13,1 mes
Čas do ďalšej liečby Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95 % IS)	27,0 mes (24,7; 31,1)	19,2 mes (17,0; 21,0)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-hodnota ^c	< 0,000001	

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Odhad pomeru rizík je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory: β₂-mikroglobulín, albumín a región. Pomer rizík menší ako 1 znamená výhodu pre VMP

^c Nominálna p-hodnota založená na rozvrstvenom log-rank teste upravenom pre stratifikačné faktory: β₂-mikroglobulín, albumín a región

^d p-hodnota pre výskyt odpovede (CR+PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrátového testu upraveného pre stratifikačné faktory

^e Populácia s odpoveďou zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie

^f CR = kompletná odpoveď (complete response); PR = čiastočná odpoveď (partial response). EBMT kritérium

^g Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylúčovania

* Aktualizácia údajov o prežívaní na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov

mes: mesiace

IS = interval spoľahlivosti (confidence interval)

Pacienti vhodní na transplantáciu kmeňových buniek

Vykonali sa dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie fázy III (IFM-2005-01, MMY-3010), aby sa preukázala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu v dvoj- a trojkombinácii s inými chemoterapeutickými látkami, ako indukčná liečba pred transplantáciou kmeňových buniek u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom.

V štúdií IFM-2005-01 bol bortezomib kombinovaný s dexametazónom [BDx, n = 240] porovnávaný s vinkristínom-doxorubicínom-dexametazónom [VDDx, n = 242]. Pacienti v skupine s BDx dostali štyri 21-dňové cykly, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný intravenózne dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň) a dexametazónu podávaného perorálne (40 mg/deň v 1. až 4. deň a 9. až 12. deň, v 1. a 2. cykle a 1. až 4. deň v 3. a 4. cykle).

Autológne transplantácie kmeňových buniek boli vykonané u 198 (82 %) pacientov v skupine s VDDx a u 208 (87 %) pacientov v skupine s BDx; väčšina pacientov podstúpila jednu transplantáciu.

V oboch liečebných skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Priemerný vek pacientov v štúdií bol 57 rokov, 55 % bolo mužov a 48 % pacientov malo vysoko rizikóvu cytogenetiku. Priemerné trvanie liečby bolo 13 týždňov pre skupinu VDDx a 11 týždňov pre skupinu BDx. Priemerný počet cyklov podaných v oboch skupinách bol 4 cykly.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti štúdie bola miera post-indukčnej odpovede (CR+nCR).

Štatisticky významné rozdiely CR+nCR boli pozorované v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali post-transplantačné miery odpovede (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie IFM-2005-01

Cieľové ukazovatele	BDx	VDDx	OR; 95 % IS; p-hodnota ^a
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populácia)	n = 242 (ITT populácia)	
<i>RR (post-indukčná)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IS)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (post-transplantačná)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IS)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď (near complete response); ITT = so zámerom liečby (intent to treat), RR = miera odpovede (response rate), B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametazón; VDDx = vinkristín, doxorubicín, dexametazón; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (very good partial response); PR = čiastočná odpoveď; OR = pomer pravdepodobnosti (odds ratio);

* primárny cieľový ukazovateľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

^b Týka sa miery odpovede po druhej transplantácii u pacientov, ktorí dostali druhú transplantáciu (42/240 [18 %] v skupine s BDx a 52/242 [21 %] v skupine s VDDx).

Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu B.

V štúdií MMY-3010 bola indukčná liečba bortezomibom kombinovaným s talidomidom a dexametazónom [BTDx, n = 130] porovnávaná s talidomidom-dexametazónom [TDx, n = 127].

Pacienti v skupine s BTDx dostali šesť 4-týždňových cyklov, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň, po ktorom nasledovala 17-dňová prestávka od 12. do 28. dňa), dexametazónu (40 mg podávaných perorálne v 1. až 4. deň a 8. až 11. deň) a talidomidu (podávaný perorálne v dávke 50 mg denne v 1. - 14. deň, zvýšený na 100 mg v 15. - 28. deň a potom na 200 mg denne).

Jedna autológna transplantácia kmeňových buniek bola vykonaná u 105 (81 %) pacientov v skupine s BTDx a u 78 (61 %) pacientov v skupine s TDx. V oboch liečebných skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Pacienti v skupine s BTDx resp. TDx mali priemerný vek 57 resp. 56 rokov, 99 % resp. 98 % pacientov bolo Kaukazskej rasy

a 58 % resp. 54 % bolo mužov. V skupine BTDX bolo 12 % pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikových z hľadiska cytogenetiky oproti 16 % pacientov v skupine TDx. Priemerná dĺžka liečby bola 24,0 týždňov a priemerný počet podaných liečebných cyklov bol 6,0 a bol zhodný vo všetkých liečebných skupinách.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti štúdie boli post-indukčné a post-transplantačné miery odpovedí (CR+nCR). Štatisticky významný rozdiel v CR+nCR bol pozorovaný v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom a talidomidom. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY-3010

Cieľové ukazovatele	BTDX	TDx	OR; 95 % IS; p-hodnota ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT populácia)	n = 127 (ITT populácia)	
*RR (post-indukčná) CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % IS)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (post-transplantačná) CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % IS)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď; ITT = so zámerom liečby, RR = miera odpovede, B = bortezomib; BTDX = bortezomib, talidomid, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; PR = čiastočná odpoveď, OR = pomer pravdepodobnosti

* primárny cieľový ukazovateľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu. Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu bortezomib.

Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu (podávaný intravenózne) sa hodnotila v 2 štúdiách pri odporúčanej dávke 1,3 mg/m²: v randomizovanej porovnávacej štúdiu fázy III (APEX) s dexametazónom (Dex) u 669 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili 1 – 3 predchádzajúce liečby a v štúdiu fázy II s jednou skupinou u 202 pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 2 predchádzajúce liečby, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej liečbe.

V štúdiu fázy III liečba bortezomibom viedla k signifikantne dlhšiemu času do progresie, k signifikantnému predĺženiu prežívania a k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí v porovnaní s liečbou dexametazónom (pozri tabuľku 14), u všetkých pacientov, ako aj u pacientov, ktorí podstúpili 1 predchádzajúcu terapiu. Na základe výsledkov plánovanej predbežnej analýzy, bola liečba v dexametazónovej skupine podľa odporúčaní komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý bortezomib bez ohľadu na stav ich ochorenia. Kvôli tejto skorej zmene liečby je priemerná dĺžka následného sledovania u prežívajúcich pacientov 8,3 mesiacov. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežívania signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší v skupine s bortezomibom.

Zo 669 pacientov zahrnutých do štúdie bolo 245 (37 %) vo veku 65 rokov alebo starších. Parametre odpovede ako aj TTP boli nezávisle od veku aj naďalej signifikantne lepšie pre bortezomib. Bez ohľadu na začiatkové hladiny β_2 -mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežívanie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené v skupine s bortezomibom.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Medián prežívania všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie < 1 až 36+ mesiacov). Toto prežívanie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežívania očakávaný konzultovanými investigátormi pre podobnú populáciu pacientov. Pri multivariačnej analýze, bol počet odpovedí nezávislý od typu myelómu, výkonnostného stavu, delécie chromozómu 13 alebo od počtu alebo typu predchádzajúcich terapií. Pacienti, ktorí absolvovali 2 až 3 predchádzajúce terapeutické schémy mali mieru odpovede 32 % (10/32) a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém mali mieru odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 14: Súhrn výsledkov liečby zo štúdií fázy III (APEX) a fázy II

	fáza III		fáza III		fáza III		fáza II
	Všetci pacienti		1 predchádzajúca liečba		> 1 predchádzajúca liečba		≥ 2 predchádzajúce liečby
Časovo závislé udalosti	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Čas do progresie (TTP), dni [95 % IS]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 rok prežívania, % [95 % IS]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najlepšia odpoveď (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvania Dni (mesiace)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odpovede CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populácia so zámerom liečby (ITT).

^b p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu; analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby; p < 0,0001

^c Populácia s odpoveďou zahŕňajúca pacientov, ktorí mali merateľné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

^d p-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu prispôbeného pre stratifikačné faktory, analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby.

* CR+PR+MR **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)

NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné

TTP - čas do progresie (Time to Progression)

IS = interval spoľahlivosti

B = bortezomib; Dex = dexametazón

CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď

PR = čiastočná odpoveď; MR = minimálna odpoveď (Minimal response)

Pacienti v štúdiu fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu bortezomibom v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu s bortezomibom. Protokol dovoľoval podávať dexametazón pacientom, u ktorých bola nižšia ako optimálna odpoveď na bortezomib v monoterapii. Celkovo sa 74 hodnoteným pacientom podával dexametazón v kombinácii s bortezomibom. U osemnástich percent pacientov sa dosiahla odpoveď alebo sa zlepšila odpoveď [minimálna odpoveď-MR (11 %) alebo parciálna odpoveď-PR (7 %)] pri kombinovanej liečbe.

Kombinovaná liečba bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (štúdia DOXIL-MMY-3001)

U 646 pacientov sa vykonala randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy III s paralelnou skupinou, ktorá porovnávala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu a pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí neprogredovali počas liečby založenej na antracyklínoch. Primárny cieľ účinnosti bol TTP, pokiaľ sekundárne ciele účinnosti boli OS a ORR (CR+PR), použitím kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu krvi a kostnej drene (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

V protokole definovaná predbežná analýza (na základe 249 prípadov TTP) vyvolala predčasné ukončenie štúdie z dôvodu účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % IS; 29 – 57 %, $p < 0,0001$) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Medián TTP bol 6,5 mesiacov u pacientov dostávajúcich monoterapiu bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Tieto výsledky, hoci nezrelé, predstavovali v protokole definovanú záverečnú analýzu.

Záverečná analýza OS vykonaná po mediáne sledovania 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečebnými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % IS; 25,2 – 36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % IS; 28,9 – 37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomib plus pegylovaný lipozomálny doxorubicín.

Kombinovaná liečba bortezomibom a dexametazónom

Pre absenciu akéhokoľvek priameho porovnania medzi bortezomibom a kombináciou bortezomibu s dexametazónom u pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom sa použila štatistická párová analýza (*matched-pair analysis*) na porovnanie výsledkov z nerandomizovanej skupiny s bortezomibom v kombinácii s dexametazónom (otvorená štúdia fázy II MMY-2045) s výsledkami získanými v skupine s bortezomibom v monoterapii z rôznych randomizovaných štúdií fázy III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) v rovnakej indikácii.

Analýza *matched-pair* je štatistická metóda, v ktorej sú pacienti z liečebnej skupiny (napr. bortezomib v kombinácii s dexametazónom) a pacienti z porovnáwanej skupiny (napr. bortezomib) porovnávaní s ohľadom na súčasne pôsobiace faktory individuálnym spárovaním účastníkov skúšania. To minimalizuje pôsobenie pozorovaných súčasne pôsobiacich faktorov pri odhade účinku liečby pri použití nerandomizovaných údajov.

Bolo identifikovaných stodvadsaťsedem párových zhôd pacientov. Analýza preukázala zlepšenie ORR (CR+PR) (pomer šancí 3,769; 95 % IS 2,045 – 6,947; $p < 0,001$), PFS (pomer rizík 0,511; 95 % IS 0,309 – 0,845; $p = 0,008$), TTP (pomer rizík 0,385; 95 % IS 0,212 – 0,698; $p = 0,001$) pre bortezomib v kombinácii s dexametazónom oproti monoterapii bortezomibom.

Údaje o opakovanej liečbe bortezomibom pri relapse mnohopočetného myelómu sú obmedzené. Štúdia fázy II MMY-2036 (RETRIEVE) bola otvorená štúdia s jednou skupinou na stanovenie účinnosti a bezpečnosti opakovanej liečby bortezomibom. Stotridsať pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) s mnohopočetným myelómom, ktorí aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, bolo opakovane liečených po progresii. Najmenej 6 mesiacov po predchádzajúcej liečbe sa začal bortezomib podávať v poslednej tolerovanej dávke 1,3 mg/m² (n = 93) alebo $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne maximálne 8 cyklov buď v monoterapii alebo spolu

s dexametazónom v súlade s liečebným štandardom. Dexametazón sa podával v kombinácii s bortezomibom 83 pacientom v 1. cykle a ďalší 11 pacienti dostávali dexametazón počas opakovaných liečebných cyklov bortezomibom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola najlepšia potvrdená odpoveď na opakovanú liečbu podľa kritérií EBMT. Celková najlepšia miera odpovede (CR + PR) na opakovanú liečbu u 130 pacientov bola 38,5 % (95 % IS: 30,1; 47,4).

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom lymfóme z plášťových buniek (MCL)

Štúdia LYM-3002 bola randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicínu a prednizónu (BR-CAP; n = 243) s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom (R-CHOP; n = 244) u dospelých pacientov s doteraz neliečeným MCL (štádium II, III alebo IV). Pacienti v liečebnej skupine s BR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; v 1., 4., 8., 11. deň, prestávka v 12. – 21. deň), rituximab 375 mg/m² i.v. v 1. deň; cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. v 1. deň; doxorubicín 50 mg/m² i.v. v 1. deň a prednizón 100 mg/m² perorálne v 1. až 5. deň 21-dňového terapeutického cyklu s bortezomibom. U pacientov s odpoveďou zaznamenanou po prvýkrát v 6. cykle boli podané dva ďalšie terapeutické cykly.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie založené na hodnotení Nezávislej hodnotiacej komisie (IRC). Sekundárne ciele zahŕňali čas do progresie (TTP), čas do ďalšej liečby lymfómu (TNT), trvanie intervalu bez liečby (TFI), celková miera odpovede (ORR) a miera kompletnej odpovede (CR/CRu), celkové prežívanie (OS) a trvanie odpovede.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti medzi oboma liečebnými skupinami vyvážené: stredná hodnota veku pacienta bola 66 rokov, 74 % bolo mužov, 66 % bolo belochov a 32 % aziatov, 69 % pacientov malo pozitívny aspirát kostnej drene a/alebo biopsiu kostnej drene pozitívnu na MCL, 54 % pacientov malo skóre IPI (International Prognostic Index) ≥ 3 a 76 % malo ochorenie v štádiu IV. Trvanie liečby (priemerná hodnota = 17 týždňov) a trvanie doby sledovania (priemerná hodnota = 40 mesiacov) boli porovnateľné v oboch liečebných skupinách. Medián 6 cyklov bolo podaných pacientom v oboch liečebných skupinách, pričom 14 % pacientov v skupine BR-CAP a 17 % pacientov v skupine R-CHOP dostalo ďalšie 2 cykly. Väčšina pacientov v oboch skupinách ukončila liečbu, 80 % v skupine BR-CAP a 82 % v skupine R-CHOP. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 15:

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti zo štúdie LYM-3002

Cieľové ukazovatele účinnosti	BR-CAP	R-CHOP	
n: pacienti ITT	243	244	
Prežívanie bez progresie (IRC)^a			
Udalosti n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % IS) = 0,63 (0,50; 0,79)
Medián ^c (95 % IS) (mesiace)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-hodnota ^d < 0,001
Miera odpovede			
n: pacienti s hodnotiteľnou odpoveďou	229	228	
Celková kompletná odpoveď (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % IS) = 1,688 (1,148; 2,481) p-hodnota ^g = 0,007
Celková odpoveď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % IS) = 1,428 (0,749; 2,722) p-hodnota ^g = 0,275

^a Na základe hodnotenia Nezávislou hodnotiacou komisiou (Independent Review Committee, IRC) (len rádiografické údaje).

^b Odhad pomeru rizík je založený na Coxovom modeli stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia. Pomer rizík < 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^c Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu funkcie prežitia.

^d Na základe log rank testu stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia.

^e Použil sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi. (OR) > 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^f Zahŕňa všetky CR + CRu, podľa IRC, kostnej drene a LDH.

^g P-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi.

^h Zahŕňa všetky rádiografické CR+CRu+PR podľa IRC bez ohľadu na overenie podľa kostnej drene a LDH. CR = kompletná odpoveď; CRu = kompletná odpoveď nepotvrdená; PR = čiastočná odpoveď; IS = interval spoľahlivosti, HR = pomer rizík; OR = pomer šanci; ITT = so zámerom liečby

Medián PFS bola podľa posúdenia skúšajúceho 30,7 mesiacov v skupine BR-CAP a 16,1 mesiacov v skupine R-CHOP (miera rizika [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Štatisticky významný prínos ($p < 0,001$) v prospech skupiny liečenej BR-CAP v porovnaní so skupinou R-CHOP bol pozorovaný pre TTP (medián 30,5 oproti 16,1 mesiacov), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 mesiacov) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 mesiacov). Medián trvania kompletnej odpovede bola 42,1 mesiacov v skupine BR-CAP v porovnaní s 18 mesiacmi v skupine R-CHOP. Trvanie celkovej odpovede bolo o 21,4 mesiacov dlhšie v skupine BR-CAP (medián 36,5 mesiacov oproti 15,1 mesiacov v skupine R-CHOP). Záverečná analýza OS bola vykonaná po mediáne sledovania 82 mesiacov. Medián OS bol 90,7 mesiacov pre skupinu BR-CAP v porovnaní s 55,7 mesiacov pre skupinu R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). Pozorovaný konečný medián rozdielu v OS medzi dvoma uvedenými liečebnými skupinami bol 35 mesiacov.

Pacienti, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain)

Vykonala sa otvorená nerandomizovaná klinická štúdia fázy I/II na stanovenie bezpečnosti a účinnosti bortezomibu u pacientov, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain). Počas štúdie sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné riziká a hlavne bortezomib nezhoršoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). V exploračnej analýze účinnosti u 49 hodnotených pacientov, ktorým sa podávala maximálna povolená dávka 1,6 mg/m² jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m² dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá 67,3 % miera odpovede (vrátane 28,6 % miery kompletnej odpovede (CR)) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bola miera kombinovaného 1-ročné prežívania 88,1 %.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bortezomibom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre indikáciu mnohopočetný myelóm a lymfóm z plášťových buniek (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Štúdia fázy II s jednou skupinou sledujúca aktivitu, bezpečnosť a farmakokinetiku, ktorú vykonala Children's Oncology Group, hodnotila aktivitu spôsobenú pridaním bortezomibu k opakovanej indukčnej chemoterapii viacerými látkami u pediatických a dospelých pacientov s lymfoidnými malignitami (pre-B bunková akútna lymfoblastická leukémia [ALL], T-bunková ALL a T-bunkový lymfoblastický lymfóm [LL]). Účinný reindukčný kombinovaný chemoterapeutický režim bol podávaný v 3 blokoch. Bortezomib bol podávaný iba v Blokoch 1 a 2, aby sa predišlo potenciálnemu prekrytiu toxicít so súčasne podávanými liekmi v Bloku 3.

Kompletná odpoveď (CR) bola hodnotená na konci Bloku 1. U pacientov s B-ALL s relapsom do 18 mesiacov od diagnózy ($n = 27$) bola miera CR 67 % (95 % IS: 46, 84); miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 44 % (95 % IS: 26, 62). U pacientov s B-ALL s relapsom 18 – 36 mesiacov od diagnózy ($n = 33$) bola miera CR 79 % (95 % IS: 61, 91) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 73 % (95 % IS: 54, 85). Miera CR u pacientov s prvým relapsom T-bunkovej ALL ($n = 22$) bola 68 % (95 % IS: 45, 86) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 67 % (95 % IS: 42, 83). Hlásené údaje o účinnosti sa považujú za nepreukázateľné (pozri časť 4.2).

140 pacientov s ALL alebo LL bolo zaradených a hodnotených z hľadiska bezpečnosti; medián veku 10 rokov (rozpätie 1 až 26). Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné riziká, keď sa bortezomib pridal k štandardnému pediatickému základnému režimu chemoterapie pre pre-B bunkovú ALL. Nasledovné nežiaduce reakcie (≥ 3 . stupňa) boli pozorované s vyššou incidenciou v liečebnom režime

obsahujúcom bortezomib v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou, v ktorej sa základný režim podával samostatne: v Bloku 1 periférna senzorická neuropatia (3 % oproti 0 %); ileus (2,1 % oproti 0 %); hypoxia (8 % oproti 2 %). V tejto štúdii neboli k dispozícii žiadne informácie o možných následkoch alebo mierach vymiznutia periférnej neuropatie. Vyššie incidencie boli tiež zaznamenané v prípade infekcií s neutropéniou ≥ 3 . stupňa (24 % oproti 19 % v Bloku 1 a 22 % oproti 11 % v Bloku 2), zvýšenia ALT (17 % oproti 8 % v Bloku 2), hypokaliémie (18 % oproti 6 % v Bloku 1 a 21 % oproti 12 % v Bloku 2) a hyponatriémie (12 % oproti 5 % v Bloku 1 a 4 % oproti 0 v Bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom boluse 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² dávky 11 pacientom s mnohopočetným myelómom a hodnotami klírensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min, boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne plazmatické koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri dávke 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pri dávke 1,3 mg/m².

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1 659 l do 3 294 l po jednorazovom alebo opakovanom intravenóznom podaní 1,0 mg/m² alebo 1,3 mg/m² pacientom s mnohopočetným myelómom. To svedčí o tom, že sa bortezomib výrazne distribuuje do periférnych tkanív. V rozmedzí koncentrácie bortezomibu od 0,01 do 1,0 μ g/ml bola väzba na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* priemerne 82,9 %. Časť bortezomibu naviazaného na plazmatické proteíny nezávisela od koncentrácie.

Biotransformácia

In vitro štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudskej cDNA, ktorá indukuje izoenzýmy cytochrómu P450 naznačujú, že bortezomib je primárne metabolizovaný oxidáciou prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, 3A4, 2C19 a 1A2. Hlavnou metabolickou cestou je deboronácia na dva deboronované metabolity, ktoré sa následne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2}$) bortezomibu sa po viacnásobnej dávke pohyboval medzi 40 – 193 hodinami. Bortezomib je eliminovaný rýchlejšie po prvej dávke v porovnaní s nasledujúcimi dávkami. Priemerný celkový telesný klírens po prvej dávke bol 102 l/h pre dávku 1,0 mg/m² a 112 l/h pre dávku 1,3 mg/m² a pohyboval sa v rozpätí od 15 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,0 mg/m² a od 18 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,3 mg/m².

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bortezomibu bol sledovaný v štúdii fázy I počas prvého liečebného cyklu, ktorá zahŕňala 61 pacientov najmä so solídnymi tumormi a s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene s dávkami bortezomibu v rozsahu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, mierna porucha funkcie pečene nezmenila AUC bortezomibu pri normalizovanej dávke. Hodnoty AUC pri normalizovanej dávke však boli zvýšené o približne 60 % u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia začiatková dávka a týchto pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časť 4.2, tabuľku 6).

Porucha funkcie obličiek

Vykonala sa štúdia farmakokinetiky u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klírensu kreatinínu (CrCL) do nasledovných skupín: normálne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mierne (CrCL = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), stredne závažné (CrCL = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a závažné (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Do štúdie bola tiež zaradená skupina dialyzovaných pacientov (n = 8), ktorí dostali dávku po dialýze. Pacienti

dostávali intravenózne dávky 0,7 až 1,3 mg/m² bortezomibu dvakrát týždenne. Expozičia bortezomibu (dávkaou normalizovaná AUC a C_{max}) bola porovnateľná vo všetkých skupinách (pozri časť 4.2).

Vek

Farmakokinetika bortezomibu bola sledovaná po intravenóznom bolusovom podaní dávok 1,3 mg/m² dvakrát týždenne 104 pediatrickým pacientom (vo veku 2 – 16 rokov) s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) alebo akútnou myeloidnou leukémiou (AML). Na základe analýzy farmakokinetiky podľa populácie sa klírens bortezomibu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela (body surface area, BSA). Geometrický priemer (% CV) klírensu bol 7,79 (25 %) l/hod/m², distribučný objem v ustálenom stave bol 834 (39 %) l/m² a eliminačný polčas bol 100 (44 %) hodín. Po korekcii vplyvu BSA nemali ďalšie demografické ukazovatele ako vek, telesná hmotnosť a pohlavie klinicky významný vplyv na klírens bortezomibu. BSA-normalizovaný klírens bortezomibu u pediatrických pacientov bol podobný ako klírens pozorovaný u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v *in vitro* štúdiách hodnotiacich chromozómové aberácie ovariálnych buniek čínskych škrečkov (Chinese hamster ovary, CHO) pri nízkych koncentráciách ako je 3,125 µg/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol genotoxický pri *in vitro* teste mutagenity (Amesov test) a pri *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach.

Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch ukázali embryo-fetálnu letalitu pri maternálne toxických dávkach, ale nezistila sa priama embryo-fetálna toxicita pri dávkach nižších ako maternálne toxických. Neuskutočnili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa uskutočnilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdií na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch aj vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie neboli vykonané.

Vo viaccyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarey; hematopoetické a lymfatické tkanivo s prejavom cytopénie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickou hypocelularitou kostnej drene; periférna neuropatia (pozorovaná na opiciach, myšiach a psoch) zahŕňajúca senzitivne nervové axóny a mierne zmeny na obličkách. Po ukončení liečby bolo možné u všetkých týchto cieľových orgánov pozorovať parciálnu až kompletnú úpravu.

Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že prienik bortezomibu hematoencefalickou bariérou je obmedzený, ak k nemu vôbec dôjde, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti na opiciach a psoch ukázali, že po intravenózných dávkach približne dvoj až trojnásobne vyšších ako odporúčaná klinická dávka v mg/m² sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie, znížením kontraktility, hypotenziou a úmrtím. U psov znížená srdcová kontraktilita a hypotenzia vyvolala akútnu odpoveď pozitívne inotropných alebo presorických látok. Okrem toho, v štúdiách na psoch bolo pozorované mierne zvýšenie upraveného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

2 roky

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčnú liekovku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml číra sklenená injekčná liekovka typu I so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením so zeleným odklápacím viečkom s obsahom 1 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka sa zabalí do zmršťovacieho obalu (bez zásobníka) alebo sa vloží do zásobníka s krytom. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave bortezomibu. Na ochranu pred kontaktom s kožou používajte rukavice a iný ochranný odev.

Aseptické techniky sa musia prísne dodržiavať pri zaobchádzaní s bortezomibom, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie, zatiaľ čo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sú určené na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib sa nemá podávať intratekálne.

Pokyny na rekonštitúciu

Bortezomib musí rekonštituovať zdravotnícky pracovník.

Každá 5 ml injekčná liekovka s Bortezomibom Fresenius Kabi 1 mg práškom na injekčný roztok sa musí dôkladne rekonštituovať s 1 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použitia injekčnej striekačky zodpovedajúcej veľkosti bez odstránenia zátky z injekčnej liekovky. Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je zafarbený. Ak je zafarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Likvidácia

Bortezomib je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1397/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na subkutánnu injekciu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na intravenóznou injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bortezomib je v monoterapii alebo v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom alebo s dexametazónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib sa v kombinácii s melfalánom a prednizónom indikuje na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib je v kombinácii s dexametazónom alebo s dexametazónom a talidomidom indikovaný na indukčnú liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib je v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou onkologických pacientov. Podávať bortezomib však môže zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s podávaním chemoterapeutík. Bortezomib musí byť zdravotníckym pracovníkom rekonštituovaný (pozri časť 6.6).

Dávkovanie pri liečbe progresívneho mnohopočetného myelómu (pacienti, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu)

Monoterapia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali 2 terapeutické cykly s bortezomibom po potvrdení kompletnej terapeutickojej odpovede. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby bortezomibom. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Úprava dávkovania počas liečby a reinicializácia liečby pri monoterapii

Liečba bortezomibom sa musí prerušiť pri objavení sa akejkoľvek nehematologickej toxicity 3. stupňa alebo hematologickej toxicity 4. stupňa, s výnimkou neuropatie, ako je popísané nižšie (pozri tiež časť 4.4). Po ústupe príznakov toxicity je možné opäť začať liečbu bortezomibom v dávke zredukovanej o 25 % (1,3 mg/m² redukovaná na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² redukovaná na 0,7 mg/m²). Ak príznaky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavia aj pri najnižšej dávke, musí sa zväžiť prerušenie liečby bortezomibom, okrem prípadov keď prínos liečby výrazne prevyšuje jej riziko.

Neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých v súvislosti s liečbou bortezomibom došlo k vzniku neuropatickej bolesti a/alebo k periférnej neuropatii, sa majú liečiť podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou závažnou neuropatiou môžu byť liečení bortezomibom len po starostlivom zvážení pomeru rizika/prínosu liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané zmeny dávkovania bortezomibu v súvislosti s neuropatiou*

Stupeň neuropatie	Zmena dávkovania
1. stupeň (asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia) bez bolesti alebo straty funkcie	Žiadna
1. stupeň s bolesťou alebo 2. stupeň (stredne závažné príznaky; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (Activities of Daily Living, (ADL)**))	Znížiť dávku bortezomibu na 1,0 mg/m ² alebo Zmeniť liečbu bortezomibom na 1,3 mg/m ² jedenkrát týždenne.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné príznaky; limitujúce sebestačnosť v ADL***))	Prerušiť liečbu bortezomibom do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu bortezomibom a znížiť dávku na 0,7 mg/m ² jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce následky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo závažná autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu bortezomibom.

* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Klasifikácia založená na Všeobecných kritériách toxicity CTCAE verzia 4.0 podľa NCI.

** *Inštrumentálne ADL*: týkajú sa prípravy jedla, nakupovania potravín alebo oblečenia, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi a pod.

*** *Sebestačné ADL*: týkajú sa kúpania, obliekania a vyzliekania, samostatného príjmu potravy, používania toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

Kombinovaná liečba s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa podáva v dávke 30 mg/m² v 4. deň terapeutického cyklu s bortezomibom ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná po injekcii bortezomibu.

Môže sa podať až 8 cyklov tejto kombinovanej liečby, pokiaľ pacient neprogredoval a toleroval liečbu. Pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú odpoveď, môžu pokračovať v liečbe najmenej 2 cyklami po prvom zaznamenaní kompletnej odpovede, aj keď to vyžaduje liečbu dlhšiu ako 8 cyklov. Pacienti, ktorým sa hladiny paraproteínov po 8 cykloch naďalej znižujú, môžu tiež pokračovať, pokiaľ tolerujú liečbu a naďalej na ňu odpovedajú.

Pre ďalšie informácie o pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Kombinácia s dexametazónom

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Pacienti, ktorí dosiahnu odpoveď alebo sa ich ochorenie stabilizuje po 4 cykloch tejto kombinovanej liečby, môžu naďalej dostávať rovnakú kombináciu najviac 4 ďalšie cykly.

Pre ďalšie informácie o dexametazóne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky pri kombinovanej liečbe pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom

Pre úpravu dávky bortezomibu pri kombinovanej liečbe sa riadte zásadami pre zmenu dávky opísanými vyššie v časti monoterapia.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

Kombinovaná liečba s melfalánom a prednizónom

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v kombinácii s perorálnym melfalánom a perorálnym prednizónom tak, ako sa uvádza v tabuľke 2. 6-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. V 1. – 4. cykle sa bortezomib podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa bortezomib podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Melfalán a prednizón sa podávajú perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého terapeutického cyklu s bortezomibom.

Podáva sa deväť terapeutických cyklov tejto kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre bortezomib v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Bortezomib dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	---	---	4. deň	8. deň	11. deň	pauza	22. deň	25. deň	29. deň	32. deň	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
Bortezomib jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	---	---	---	8. deň		pauza	22. deň		29. deň		pauza
M (9 mg/m ²)	1.	2.	3.	4.	---		pauza	---				pauza

Bortezomib dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)									
Týždeň	1				2	3	4	5	6
P (60 mg/m ²)	deň	deň	deň	deň					

B = bortezomib; M = melfalán; P = prednizón

Úpravy dávky počas liečby a po opätovnom začatí liečby pri kombinovanej liečbe s melfalánom a prednizónom

Pred začatím nového cyklu liečby:

- počet krvných doštičiek má byť $\geq 70 \times 10^9/l$ a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- nehematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo na začiatočnú úroveň

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov liečby bortezomibom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Toxicita	Úprava dávkovania alebo odloženie liečby
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopénie alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopénia s krvácaním 	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalánu o 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> • Ak je počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$ alebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v deň, kedy má byť podaný bortezomib (iný ako 1. deň) 	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<ul style="list-style-type: none"> • Ak nie je podaných niekoľko dávok bortezomibu v cykle (≥ 3 dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo ≥ 2 dávky počas podávania jedenkrát týždenne) 	Dávka bortezomibu sa má znížiť o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , alebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<i>Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, pokiaľ sa príznaky toxicity nezmiernia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu bortezomibom znovu začať so znížením o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 alebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku bortezomibu tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Ďalšie informácie o melfaláne a prednizóne pozri v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (indukčná liečba)

Kombinovaná liečba s dexametazónom

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke $1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinovanej liečby.

Kombinovaná liečba s dexametazónom a talidomidom

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 28 dní. Toto 4-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Talidomid sa podáva perorálne v dávke 50 mg denne v 1. – 14. deň a ak ho pacient toleruje, dávka sa potom zvýši na 100 mg denne v 15. – 28. deň, a potom sa môže ďalej zvýšiť na 200 mg denne od 2. cyklu (pozri tabuľku 4).

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinácie. Odporúča sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou dostali ďalšie 2 cykly.

Tabuľka 4: Dávkovanie pre kombinovanú liečbu s bortezomibom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

B+Dx	Cykly 1až 4			
	Týždeň	1	2	3
B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň		8., 11. deň	pauza
Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň		8., 9., 10., 11. deň	-

B+Dx+T	Cyklus 1				
	Týždeň	1	2	3	4
B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza		pauza
T 50 mg	denne	denne	-	-	-
T 100 mg ^a	-	-	denne		denne
Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-	-

Cykly 2 až 4^b				
B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	pauza
T 200 mg ^a	denne	denne	denne	denne
Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametazón; T = talidomid

^a Dávka talidomidu sa zvyšuje na 100 mg od 3. týždňa 1. cyklu, iba ak pacient toleruje dávku 50 mg a na 200 mg od 2. cyklu, ak toleruje 100 mg.

^b Pacientom, ktorí po 4. cykloch dosiahnu aspoň čiastočnú odpoveď, možno podať až 6 cyklov

Úpravy dávky u pacientov vhodných na transplantáciu

Pri úprave dávok bortezomibu sa má postupovať podľa pokynov na úpravy dávky uvedených pre monoterapiu.

Okrem toho, ak sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, treba v prípade toxicity zvážiť vhodné zníženie dávky týchto liekov podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL)

Kombinovaná liečba s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP)

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň, po čom nasleduje 10-dňová prestávka v dňoch 12 – 21. Toto 3-

týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa šesť cyklov s bortezomibom, pacientom s odpoveďou zaznamenanou prvýkrát v 6. cykle sa však môžu podať ďalšie dva cykly bortezomibu. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Nasledujúce lieky sa podávajú intravenóznymi infúziami v 1. deň každého 3-týždňového terapeutického cyklu s bortezomibom: rituximab 375 mg/m², cyklofosamid 750 mg/m² a doxorubicín 50 mg/m².

Prednizón sa podáva perorálne v dávke 100 mg/m² v 1., 2., 3., 4. a 5. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom.

Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Pred začatím nového cyklu liečby:

- počet krvných doštičiek má byť $\geq 100\ 000$ buniek/ μ l a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1\ 500$ buniek/ μ l,
- počet krvných doštičiek má byť $\geq 75\ 000$ buniek/ μ l u pacientov s infiltráciou kostnej drene alebo sekvestráciou v slezine,
- hemoglobín ≥ 8 g/dl,
- nehematologické toxicity sa majú zmierniť na 1. stupeň alebo začiatočnú úroveň.

Liečba bortezomibom sa musí odložiť pri objavení sa nehematologických toxicít ≥ 3 . stupňa považovaných za súvisiace s bortezomibom (okrem neuropatie) alebo hematologických toxicít ≥ 3 . stupňa (pozri tiež časť 4.4). Úpravy dávky si pozrite nižšie v tabuľke 5.

Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov. Keď je to klinicky vhodné, má sa pri liečbe trombocytopénie zvážiť transfúzia krvných doštičiek.

Tabuľka 5: Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Toxicita	Úprava dávkovania alebo odloženie liečby
<i>Hematologická toxicita</i>	
- Neutropénia ≥ 3 . stupňa s horúčkou, neutropénia 4. stupňa trvajúca viac ako 7 dní, počet krvných doštičiek $< 10\ 000$ buniek/ μ l	Liečba bortezomibom sa má odložiť na 2 týždne, kým pacient nemá ANC ≥ 750 buniek/ μ l a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/ μ l. - Ak po odložení liečby bortezomibom toxicita neustúpi tak, ako je definované vyššie, potom sa liečba bortezomibom musí ukončiť. - Ak toxicita ustúpi, t.j. pacient má ANC ≥ 750 buniek/ μ l a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/ μ l, liečbu bortezomibom možno znovu začať dávkou zníženou o jednu úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²).
- Ak je počet krvných doštičiek $< 25\ 000$ buniek/ μ l alebo ANC < 750 buniek/ μ l v deň, kedy má byť podaný bortezomib (iný ako 1. deň každého cyklu)	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<i>Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa považované za súvisiace s bortezomibom</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, pokiaľ sa príznaky toxicity nezmiernia na 2. stupeň alebo nižší. Potom možno liečbu bortezomibom znovu začať dávkou zníženou o jednu úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku

Toxicita	Úprava dávkovania alebo odloženie liečby
	bortezomibu tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Navyše, keď sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, má sa v prípade toxicít zvážiť vhodná úprava dávky týchto liekov, podľa odporúčaní v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné dôkazy o potrebe úpravy dávkovania u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo s lymfómom z plášťových buniek starších ako 65 rokov.

Neboli vykonané žiadne štúdie s použitím bortezomibu u starších pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek. Preto nie je možné stanoviť v tejto populácii odporúčanie pre dávkovanie.

V štúdiu u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek malo 42,9 % pacientov liečených bortezomibom vek v rozpätí 65 – 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali oba režimy, BR-CAP ako aj R-CHOP (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky a majú byť liečení odporúčanou dávkou. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou bortezomibu zníženou na $0,7 \text{ mg/m}^2$ na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť následné zvýšenie na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v závislosti od tolerancie liečby pacientom (pozri tabuľku 6 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 6: Odporúčaná úprava začiatkovej dávky bortezomibu u pacientov s poruchou funkcie pečene

Stupeň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava začiatkovej dávky
Mierna	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žiadna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Každá	Žiadna
Stredne závažná	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Každá	Znížte dávku bortezomibu na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v nasledujúcich cykloch v závislosti od tolerancie liečby pacientom.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Každá	

Skratky: SGOT = sérová glutamátalacetátaminotransferáza (serum glutamic oxaloacetic transaminase); AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normy (upper limit of the normal range).

* Na základe klasifikácie pracovnej skupiny pre poruchy orgánov NCI (National Cancer Institute) pre kategórie porúch funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či je farmakokinetika bortezomibu ovplyvnená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez dialýzy ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, bortezomib sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu u detí vo veku mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1, ale nie je možné odporučiť dávkovanie.

Spôsob podávania

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podávanie.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo subkutánne podávanie.

Bortezomib 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo subkutánne podávanie.

Bortezomib sa nesmie podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

Intravenózna injekcia

Rekonštituovaný roztok bortezomibu sa podáva ako 3 - 5 sekundový bolus vo forme intravenózne injekcie cez periférny alebo centrálny intravenózne katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť minimálne 72 hodín.

Subkutánna injekcia

Rekonštituovaný roztok bortezomibu sa podáva subkutánne do stehna (pravého alebo ľavého) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo). Roztok sa má vpichnúť subkutánne pod 45 – 90° uhlom. Miesta vpichu injekcie sa majú striedať.

Ak sa po subkutánnom podaní injekcie bortezomibu vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať bortezomib buď s nižšou koncentráciou subkutánne (bortezomib rekonštituovaný na 1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml) alebo prejsť na podávanie vo forme intravenózne injekcie.

Keď sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, pozrite si pokyny na podávanie v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na bór alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Akútna difúzna infiltračná pľúcna a perikardiálna choroba.

V prípade, že sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, prečítajte si súhrny charakteristických vlastností daných liekov pre ďalšie informácie o kontraindikáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade, že sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby bortezomibom je potrebné pozrieť si súhrny charakteristických vlastností týchto liekov. Ak sa používa talidomid, pozornosť treba venovať obzvlášť tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri časť 4.6).

Intratekálne podanie

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie, zatiaľ čo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sú určené na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib sa nemá podávať intratekálne.

Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálna toxicita, zahŕňajúca nauzeu, diareu, vracanie a zápchu, sa veľmi často vyskytuje počas liečby bortezomibom. Menej často sa zaznamenali prípady ilea (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí majú problémy s obštipáciou, majú byť starostlivo sledovaní.

Hematologická toxicita

Liečba bortezomibom sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopenia, neutropénia a anémia). V štúdiách u pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu liečených bortezomibom a u pacientov s doteraz neliečeným MCL liečených bortezomibom v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) bola jednou z najčastejších hematologických toxicít tranzitórna trombocytopenia. Počet krvných doštičiek bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopenia. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % východiskovej hodnoty v štúdiách mnohopočetného myelómu s jedným liekom a 50 % v štúdiu MCL. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopenie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov < 75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet ≤ 25 000/μl, vrátane 14 % pacientov s < 10 000/μl, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov > 75 000/μl, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet ≤ 25 000/μl.

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola vyššia incidencia (56,7 % oproti 5,8 %) trombocytopenie ≥ 3. stupňa v skupine liečenej bortezomibom (BR-CAP) v porovnaní so skupinou neliečenou bortezomibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón [R-CHOP]). Dve liečebné skupiny boli podobné s ohľadom na celkovú incidencia prípadov krvácania všetkých stupňov (6,3 % v skupine BR-CAP a 5,0 % v skupine R-CHOP) ako aj prípadov krvácania 3. a vyššieho stupňa (BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). V skupine BR-CAP, 22,5 % pacientov dostalo transfúzie krvných doštičiek v porovnaní s 2,9 % pacientov v skupine R-CHOP.

V súvislosti s liečbou bortezomibom bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie a krvácanie do mozgu. Z toho dôvodu sa má sledovať počet trombocytov pred každou dávkou bortezomibu. Ak je počet trombocytov < 25 000/μl alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalánom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/μl, liečba bortezomibom sa má zastaviť (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť potenciálny prínos liečby oproti riziku, predovšetkým v prípade stredne závažnej až závažnej trombocytopenie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby bortezomibom sa má často monitorovať celkový krvný obraz (complete blood counts, CBC) spolu s diferenciálnym krvným obrazom, vrátane počtu krvných doštičiek. Keď je to klinicky vhodné, má sa zvážiť transfúzia krvných doštičiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s MCL sa pozorovala tranzitórna neutropénia, ktorá bola reverzibilná medzi cyklami, bez dôkazu kumulatívnej neutropénie. Počet neutrofilov bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. V štúdiu LYM-3002 bola podpora faktorom stimulujúcim kolónie podaná 78 % pacientov v skupine BR-CAP a 61 % pacientov v skupine s R-CHOP. Keďže u pacientov s neutropéniou existuje zvýšené riziko infekcií, majú sa u nich sledovať prejavy a príznaky infekcií a ihneď liečiť. Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (pozri časť 4.2).

Reaktivácia vírusu herpes zoster

U pacientov liečených bortezomibom sa odporúča antivírusová profylaxia.

V štúdiu fázy III u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom bola celková incidencia reaktivácie herpesu zoster častejšia u pacientov liečených kombináciou bortezomib+melfalán+prednizón v porovnaní s kombináciou melfalán+prednizón (14 % oproti 4 %). U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola incidencia infekcie herpesom zoster 6,7 % v skupine s BR-CAP a 1,2 % v skupine s R-CHOP (pozri časť 4.8).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Keď sa rituximab používa v kombinácii s bortezumibom, má sa u pacientov s rizikom infekcie HBV urobiť vždy pred začatím liečby vyšetrenie na HBV. U nositeľov hepatitídy B a pacientov s hepatitídou B v anamnéze sa musia starostlivo sledovať klinické a laboratórne prejavy aktívnej infekcie HBV počas a po kombinovanej liečbe rituximabom a bortezumibom. Má sa zväžiť antivírusová profylaxia. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností rituximabu.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených bortezumibom boli veľmi zriedkavo hlásené prípady infekcie John Cunninghamovým (JC) vírusom s neznámou kauzalitou, čo malo za následok PML a smrť. Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná PML, podstúpili predtým alebo súčasne imunosupresívnu liečbu. Väčšina prípadov PML bola diagnostikovaná do 12 mesiacov od prvej dávky bortezumibu. U pacientov je potrebné v pravidelných intervaloch v rámci diferenciálnej diagnostiky CNS ťažkostí sledovať výskyt nových alebo zhoršenie existujúcich neurologických príznakov alebo prejavov, ktoré by mohli svedčiť o PML. Ak existuje podozrenie na diagnózu PML, pacientov treba odoslať k odborníkovi na PML a iniciovať vhodný diagnostický proces zameraný na PML. Ak sa diagnostikuje PML, ukončíte liečbu bortezumibom.

Periférna neuropatia

Liečba bortezumibom je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzorická. Napriek tomu boli hlásené prípady závažnej motorickej neuropatie so senzoricou periférnou neuropatiou alebo bez senzorickej periférnej neuropatie. Výskyt periférnej neuropatie sa zvyšuje na začiatku liečby a vrchol bol pozorovaný počas 5. cyklu.

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať príznaky neuropatie ako je pocit pálenia, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, diskomfort, neuropatická bolesť alebo slabosť.

V štúdií fázy III porovnávajúcej podávanie bortezumibu intravenózne oproti subkutánnemu podaniu, bol výskyt prípadov periférnej neuropatie ≥ 2 . stupňa u 24 % v skupine so subkutánnou injekciou a 41 % v skupine podávanej formou intravenózne injekcie ($p = 0,0124$). Periférna neuropatia ≥ 3 . stupňa sa vyskytla u 6 % pacientov liečených subkutánne v porovnaní so 16 % v skupine liečenej intravenózne ($p = 0,0264$). V štúdiách vykonaných v minulosti bol výskyt všetkých stupňov periférnej neuropatie pri liečbe bortezumibom podávaným intravenózne nižší ako v štúdií MMY-3021 s intravenózne podávaným bortezumibom.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky, schémy podávania alebo spôsobu podávania na subkutánne (pozri časť 4.2). Neuropatia sa zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou.

U pacientov dostávajúcich bortezumib v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s neuropatiou (napr. talidomid), sa má zväžiť skoré a pravidelné sledovanie príznakov neuropatie vyplývajúcej z liečby s neurologickým posúdením a treba zväžiť vhodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim reakciám ako je posturálna hypotenzia a ťažká obštipácia s ileom. Informácie o autonómnej neuropatii a jej vzťahu k týmto nežiaducim účinkom sú však obmedzené.

Záchvaty

Záchvaty sa menej často zaznamenali u pacientov, u ktorých neboli v anamnéze zaznamenané záchvaty alebo epilepsia. Špeciálna starostlivosť sa vyžaduje u liečených pacientov s akýmikoľvek rizikovými faktormi vzniku záchvatov.

Hypotenzia

Liečba bortezumibom je často spojená s ortostatickou/posturálnou hypotenziou. Väčšina nežiaducich reakcií je miernej až stredne závažnej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby bortezumibom (podávaným intravenózne), nemali

prejavy ortostatickej hypotenzie pred liečbou bortezomibom. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali prípady synkopy. Vznik ortostatickej/posturálnej hypotenzie nebol akútne spojený s podaním bolusu infúzie bortezomibu. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s bortezomibom alebo bortezomib môže zhoršovať základné ochorenie, ako napríklad diabetickú alebo amyloidnú neuropatiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so známou anamnézou synkopy spojenou s užívaním liekov spôsobujúcich hypotenziu alebo u pacientov dehydratovaných v dôsledku opakujúcej sa diarey alebo vracania. Liečba ortostatickej/posturálnej hypotenzie môže zahŕňať úpravu antihypertenzívnych liekov, rehydratáciu alebo podávanie mineralokortikoidov a/alebo sympatomimetík. Pacienti majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia príznaky ako závrat, točenie hlavy alebo strata vedomia.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

U pacientov liečených bortezomibom boli hlásené prípady PRES. PRES je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatom, hypertenziou, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa zobrazovacie vyšetrenie mozgu, najmä magnetická rezonancia (MRI). U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRES, treba ukončiť podávanie bortezomibu.

Zlyhanie srdca

Akútny rozvoj alebo zhoršenie kongestívneho zlyhania srdca a/alebo nový pokles ejekčnej frakcie ľavej komory boli hlásené počas liečby bortezomibom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom prejavov a príznakov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca alebo s už existujúcim ochorením srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

Vyšetrenie elektrokardiogramom

V klinických štúdiách boli pozorované ojedinelé prípady predĺženia QT-intervalu, príčina nebola objasnená.

Plúcne poruchy

U pacientov liečených bortezomibom bola v zriedkavých prípadoch hlásená akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS) (pozri časť 4.8). Niektoré z týchto príhod boli smrteľné. Pred začiatkom liečby sa odporúča vykonať röntgen hrudníka, ktorý bude slúžiť ako východisko v prípade zmien na pľúcach po ukončení liečby.

Pri výskyte nových alebo zhoršených pľúcnych príznakov (napr. kašeľ, dyspnoe) sa má okamžite stanoviť diagnóza a pacienti sa majú podrobiť vhodnej liečbe. Pred pokračovaním liečby bortezomibom sa má zvážiť pomer jej prínosu/rizika.

V klinickom skúšaní dvaja pacienti (z dvoch), ktorým sa podávala vysoká dávka cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín s daunorubicínom a bortezomibom z dôvodu relapsu akútnej myeloidnej leukémie, zomreli na ARDS v počiatočnom štádiu liečby a skúšanie sa ukončilo. Z toho dôvodu sa táto špecifická liečba so súčasne podávanou vysokou dávkou cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mnohopočetným myelómom sú renálne komplikácie časté. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôsledne sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bortezomib je metabolizovaný pečeňovými enzýmami. Expozícia bortezomibu je zvýšená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene; títo pacienti sa majú liečiť zníženými dávkami bortezomibu a starostlivo sledovať z dôvodu toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Reakcie pečene

U pacientov vo vážnom stave, ktorí sú liečení bortezomibom a súčasne inými liekmi, boli zriedkavo hlásené prípady hepatálneho zlyhania. Ďalšie hlásené pečenevé reakcie zahŕňajú zvýšenie pečenevých enzýmov, hyperbilirubinému a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

Syndróm z rozpadu nádoru

Pretože bortezomib je cytotoxická látka a môže rýchlo ničiť malígne plazmatické bunky a bunky MCL, môžu sa vyskytnúť komplikácie syndrómu z rozpadu nádoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu z rozpadu nádoru sú tí, ktorí mali veľké ložisko nádoru pred začatím liečby. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať a majú byť urobené vhodné opatrenia.

Súbežne podávané lieky

Pacienti sa majú starostlivo monitorovať, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi. Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa bortezomib kombinuje s CYP3A4- alebo CYP2C19 substrátmi (pozri časť 4.5).

Normálna funkcia pečene sa má potvrdiť a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú perorálne antidiabetiká (pozri časť 4.5).

Reakcie potenciálne sprostredkované imunokomplexami

Menej často boli hlásené nežiaduce účinky potenciálne súvisiace s tvorbou imunokomplexom, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Podávanie bortezomibu sa má prerušiť, ak sa vyskytnú závažné reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie ukazujú, že bortezomib je slabý inhibítor izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Na základe obmedzeného podielu (7 %) CYP2D6 na metabolizme bortezomibu sa nepredpokladá vplyv fenotypu slabého metabolizéra CYP2D6 na celkovú dispozíciu bortezomibu.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózne), preukázala priemerný nárast AUC bortezomibu o 35 % (CI_{90%} [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto sa majú pacienti starostlivo monitorovať, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdií, ktorá hodnotila účinok omeprazolu, silného CYP2C19 inhibítora, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózne), sa nezaznamenal žiaden významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 17 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózne), potvrdila priemernú redukciu AUC bortezomibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné používanie bortezomibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) sa neodporúča, pretože sa môže znížiť účinnosť.

V tej istej interakčnej štúdií, ktorá hodnotila účinok dexametazónu, slabšieho induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalánu-prednizónu na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC bortezomibu na základe údajov od 21 pacientov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Počas klinických skúšaní sa u diabetických pacientov, ktorí užívali perorálne antidiabetiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami a bortezumibom môže byť potrebné starostlivé monitorovanie hladiny glukózy v krvi a upravenie dávkovania antidiabetík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Muži a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bortezumibu. Teratogénny potenciál bortezumibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal bortezumib žiadny vplyv na embryonálny/fetálny vývoj u potkanov a králikov pri najvyšších tolerovaných dávkach v tehotenstve. Nerealizovali sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili vplyv bortezumibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Bortezumib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu bortezumibom.

Ak sa bortezumib podáva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Talidomid je známe liečivo s teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje život ohrozujúce vrodené anomálie. Talidomid je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ak nie sú dodržané podmienky programu prevencie gravidity pre talidomid. Pacientky dostávajúce bortezumib spolu s talidomidom sa majú riadiť programom prevencie gravidity pre talidomid. Pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností obsahom talidomidu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bortezumib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov sa má dojčenie počas liečby bortezumibom prerušiť.

Fertilita

Nevykonalí sa štúdie s bortezumibom zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bortezumib môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby bortezumibom sa môže vyskytnúť veľmi často únava, často závrat, menej často synkopa a často ortostatická/posturálna hypotenzia alebo rozmazané videnie. Preto pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov a upozornení, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi závažné nežiaduce reakcie hlásené menej často počas liečby bortezumibom patrí zlyhanie srdca, syndróm z rozpadu nádoru, pľúcna hypertenzia, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie, akútne difúzne infiltračné ochorenia pľúc a zriedkavo autonómna neuropatia. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby bortezumibom sú nauzea, diarea, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopenia, anémia, neutropénia, periférna neuropatia (vrátane senzorickej), bolesť hlavy, parestézia, znížená chuť do jedla, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Mnohopočetný myelóm

Pri nežiaducich účinkoch v tabuľke 7 investigátori predpokladali minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 5 476 pacientov, z ktorých bolo 3 996 pacientov liečených dávkou 1,3 mg/m² bortezomibu a uvádzajú sa v tabuľke 7.

Celkovo sa bortezomib podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 3 974 pacientom.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 7 bola vytvorená použitím verzie 14.1 MedDRA. Zaradené sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sa neobjavili v klinických skúšaníach.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom v klinických skúšaníach a všetky nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu[#]

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, herpes simplex*, plesňové infekcie*
	Menej časté	infekcia*, bakteriálna infekcia*, vírusová infekcia*, sepsa (vrátane septického šoku)*, bronchopneumónia, infekcia herpes vírusom*, herpetická meningoencefalitída [#] , bakteriémia (vrátane stafylokokovej), hordeolum, chrípka, celulitída, infekcia súvisiaca so zariadením, kožná infekcia*, infekcia ucha*, stafylokoková infekcia*, infekcia zubov*
	Zriedkavé	meningitída (vrátane bakteriálnej), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, genitálny herpes, tonzilitída, mastoiditída, postvírusový únavový syndróm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	malígne nádory, plazmocytárna leukémia, karcinóm renálnych buniek, hmota, plesňové mykózy, benígne nádory*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia*
	Časté	leukopénia*, lymfopénia*
	Menej časté	pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymfadenopatia, hemolytická anémia [#]
	Zriedkavé	diseminovaná intravaskulárna koagulácia, trombocytóza*, syndróm hyperviskozity, bližšie nešpecifikovaná porucha krvných doštičiek, trombotická mikroangiopatia (vrátane trombocytopenickej purpury) [#] , bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov
Poruchy imunitného systému	Menej časté	angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Zriedkavé	anafylaktický šok, amyloidóza, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Cushingov syndróm*, hypertyroidizmus*, neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu
	Zriedkavé	hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, hypokaliémia*, hyponatriémia*, abnormálne hladiny glukózy v krvi*, hypokalciémia*, abnormalita enzýmov*
	Menej časté	syndróm z rozpadu nádoru, nedostatočné prospievanie*, hypomagneziémia*, hypofosfatémia*, hyperkaliémia*, hyperkalciémia*, hypernatriémia*, abnormálna hladina kyseliny močovej*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Zriedkavé	hypermagneziémia*, acidóza, nerovnováha elektrolytov*, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, hypovolémia, hyperchlorémia*, hyperfosfatémia*, metabolická porucha, deficit komplexu vitamínov B, deficit vitamínu B ₁₂ , dna, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	Časté	poruchy nálady*, úzkostné poruchy*, poruchy spánku*
	Menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, psychotické poruchy*, zmätenosť*, nepokoj
	Zriedkavé	samovražedné myšlienky*, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	neuropatie*, periférna senzorická neuropatia, dyzestézia*, neuralgia*
	Časté	motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), závraty*, dysgeúzia*, letargia, bolesť hlavy*
	Menej časté	tremor, periférna senzomotorická neuropatia, dyskinéza*, poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy*, strata pamäti (s výnimkou demencie)*, encefalopatia*, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie [#] , neurotoxická epilepsia*, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia
	Zriedkavé	cerebrálna hemorágia*, intrakraniálna hemorágia* (vrátane subarachnoidálnej)*, opuch mozgu, tranzitórny ischemický atak, kóma, nerovnováha autonómneho nervového systému, autonómna neuropatia, ochrnutie hlavových nervov*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndróm mozgového kmeňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, kognitívna porucha NOS, motorická dysfunkcia, porucha nervového systému NOS, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia, Guillainov-Barrého syndróm [#] , demyelinizačná polyneuropatia [#]
Poruchy oka	Časté	opuch oka*, poruchy videnia*, konjunktivitída*

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, chalazión#, blefaritída#, zápal oka*, diplopia, suchosť oka*, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka
	Zriedkavé	lézie rohovky*, exoftalmus, retinitída, skotóm, bližšie nešpecifikované poruchy oka (vrátane očného viečka), získaná dakryoadenitída, fotofóbia, fotopsia, optická neuropatia#, rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu*)
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo*
	Menej časté	dysakúzia (vrátane tinitu)*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), ušný diskomfort*
	Zriedkavé	krvácanie ucha, vestibulárna neuronitída, porucha ucha NOS
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	srdcová tamponáda#, kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), zlyhanie srdca (vrátane ľavostranného a pravostranného ventrikulárneho zlyhania)*, arytmia*, tachykardia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída* (vrátane perikardiálneho výpotku), kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia
	Zriedkavé	flater predsiení, infarkt myokardu*, atrioventrikulárny blok*, kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku), torsade de pointes, nestabilná angína, poruchy srdcovej chlopne*, insuficiencia koronárnych artérií, zástava sínusového uzla
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia*
	Menej časté	cerebrovaskulárna príhoda#, hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie*, hematóm (vrátane perirenálneho)*, nedostatočná periférna cirkulácia*, vaskulitída, hyperémia (vrátane očnej)*
	Zriedkavé	periférna embólia, lymfedém, bledosť, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ*
	Menej časté	pľúcna embólia, pleurálny výpotok, pľúcny edém (vrátane akútneho), pľúcna alveolárna hemorágia#, bronchospazmus, chronická obštrukčná choroba pľúc*, hypoxémia*, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	Zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútnej respiračnej tiesne, apnoe, pneumotorax, atelektáza, pľúcna hypertenzia, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, pľúcna fibróza, bronchiálna porucha*, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, nepriechodnosť hrdla, sucho v hrdle, zvýšená sekrécia horných dýchacích ciest, podráždenie

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		hrdla, syndróm kašľa horných dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	príznaky nauzey a vracania*, diarea*, zápcha
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia ústnej dutiny*, flatulencia
	Menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej)*, hemateméza, opuch pery*, gastrointestinálna obštrukcia (vrátane obštrukcie tenkého čreva, ilea)*, abdominálny diskomfort, ulcerácie v ústnej dutine*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, kolitída (vrátane kolitídy spôsobenej <i>Clostridium difficile</i>)*, ischemická kolitída#, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndróm dráždivého čreva, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, povlak na jazyku, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy*
	Zriedkavé	akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, ezofagitída, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análneho sfinktera, fekalóm*, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia*, hypertrofia d'asien, megakolón, výtok z rekta, tvorba pľuzgierov v ústach a hltane*, bolesť pery, periodontitída, análna trhlina, zmena činnosti čriev, proktalgia, nezvyčajná stolica
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	poruchy pečňových enzýmov*
	Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy funkcie pečene), hepatitída*, cholestáza
	Zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, cytomegalovírusová hepatitída, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá koža
	Menej časté	multiformný erytém, urtikária, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, toxická epidermálna nekrolýza#, Stevenson-Johnsonov syndróm#, dermatitída*, ochorenie vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, zdureníe kože*, psoriáza, hyperhidróza, nočné potenie, dekubitálny vred#, akné*, pľuzgier*, porucha pigmentácie*
	Zriedkavé	reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltrácia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, studený pot, porucha kože NOS, erytróza, kožný vred, ochorenie nechto
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*
	Časté	svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
a spojivového tkaniva	Menej časté	zášklby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatie*, pocit ťažoby
	Zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeluste, porucha kostí, infekcia a zápaly muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva*, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek*
	Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, chronické zlyhanie obličiek*, infekcia močových ciest*, prejavy a príznaky močových ciest, hematúria*, retencia moču, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria
	Zriedkavé	podráždenie močového mechúra
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia
	Zriedkavé	porucha semenníkov*, prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemenníkov, epididymitída, bolesť panvy, ulcerácia vulvy
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Zriedkavé	aplázia, gastrointestinálne malformácie, ichtyóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, nevoľnosť*
	Menej časté	zhoršenie celkového zdravotného stavu*, opuch tváre*, reakcia v mieste podania injekcie*, porucha slizníc*, bolesť na hrudi, porucha chôdze, pocit chladu, extravazácia*, komplikácie súvisiace s katétrom*, zmena v pociťovaní smädu*, hrudníkový diskomfort, pocit zmeny telesnej teploty*, bolesť v mieste podania injekcie*
	Zriedkavé	smrť (vrátane náhleho úmrtia), multiorgánové zlyhanie, krvácanie v mieste podania injekcie*, hernia (vrátane hiátovej)*, zhoršené hojenie*, zápal, flebitída v mieste podania injekcie*, citlivosť, vred, podráždenosť, bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, pocit cudzieho tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zníženie telesnej hmotnosti
	Menej časté	hyperbilirubinémia*, výsledky analýzy proteínov mimo normy*, zvýšenie telesnej hmotnosti, výsledky krvných testov mimo normy*, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	Zriedkavé	hladina plynov v krvi mimo normy*, odchýlky na elektrokardiograme (vrátane predĺženia QT intervalu)*, odchýlky hodnoty INR*, zníženie pH v žalúdku, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, identifikácia vírusu a sérológia*, výsledky analýzy moču mimo normy*
Úrazy, otravy	Menej časté	pád, pomliaždenie

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
a komplikácie liečebného postupu	Zriedkavé	reakcie na transfúziu, zlomeniny*, stuhnutosť*, poranenie tváre, poranenie kĺbov*, popáleniny, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágu

NOS=blížšie nešpecifikované

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

Bezpečnostný profil bortezomibu u 240 pacientov s MCL liečených bortezomibom v dávke 1,3 mg/m² v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) v porovnaní s 242 pacientmi liečenými rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom [R-CHOP] bol relatívne zhodný s profilom pozorovaným u pacientov s mnohopočetným myelómom s hlavnými rozdielmi opísanými nižšie. Ďalšie nežiaduce reakcie na liečivo identifikované ako súvisiace s použitím kombinovanej liečby (BR-CAP) boli infekcia hepatitídy B (< 1 %) a ischémia myokardu (1,3 %). Podobné incidencie týchto prípadov v oboch liečebných skupinách naznačili, že tieto nežiaduce reakcie na liečivo nemožno pripísať samotnému bortezomibu. Medzi významné rozdiely v populácii pacientov s MCL v porovnaní s pacientmi v štúdiách s mnohopočetným myelómom boli ≥ 5 % vyššia incidencia hematologických nežiaducich reakcií (neutropénia, trombocytopenia, leukopénia, anémia, lymfopénia), periférna senzorická neuropatia, hypertenzia, pyrexia, pneumónia, stomatitída a ochorenia vlasov.

Nežiaduce reakcie na liečivo identifikované ako tie s ≥ 1 % incidenciou, podobnou alebo vyššou incidenciou v skupine BR-CAP a s minimálnym možným alebo pravdepodobným kauzálnym vzťahom k zložkám použitým v skupine BR-CAP, sú vymenované v tabuľke 8 nižšie. Zahrnuté sú tiež nežiaduce reakcie na liek identifikované v skupine BR-CAP, u ktorých sa skúšajúci na základe historických údajov zo štúdií mnohopočetného myelómu domnievali, že majú minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 8 bola vytvorená použitím verzie 16 MedDRA.

Tabuľka 8: Nežiaduce reakcie u pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených s BR-CAP v klinickom skúšaní

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	pneumónia*
	Časté	sepsa (vrátane septického šoku)*, herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), infekcia herpes vírusom*, bakteriálne infekcie*, infekcia horného/dolného dýchacieho traktu*, plesňová infekcia*, herpes simplex*
	Menej časté	hepatitída B, infekcia*, bronchopneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopenia*, febrilná neutropénia, neutropénia*, leukopénia*, anémia*, lymfopénia*
	Menej časté	pancytopénia*

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Časté	hypersenzitivita*
	Menej časté	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	hypokaliémia*, hodnoty glukózy v krvi mimo normy*, hyponatriémia*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Menej časté	syndróm z rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Časté	poruchy spánku a prerušovaný spánok*
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna senzorická neuropatia, dyzestézia*, neuralgia*
	Časté	neuropatie*, motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), encefalopatia*, periférna senzomotorická neuropatia, závrat*, dysgeúzia*, autonómna neuropatia
	Menej časté	nerovnováha autonómneho nervového systému
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	dysakúzia (vrátane tinitu)*
	Menej časté	vertigo*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, zlyhanie srdca (vrátane ľavostranného a pravostranného ventrikulárneho zlyhania)*, ischemia myokardu, ventrikulárna dysfunkcia*
	Menej časté	kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku)
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia*, hypotenzia*, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, kašeľ*, čkanie
	Menej časté	syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcna embólia, pneumonitída, pľúcna hypertenzia, pľúcny edém (vrátane akútneho)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	príznaky nauzey a vracania*, diareá*, stomatitída*, zápcha
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, abdominálna distenzia, dyspepsia, orofaryngeálna bolesť*, gastritída*, ulcerácie v ústnej dutine*, abdominálny diskomfort, dysfágia, gastrointestinálny zápal*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia ústnej dutiny*
	Menej časté	kolitída (vrátane kolitídy spôsobenej <i>Clostridium difficile</i>)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene)
	Menej časté	zlyhanie pečene

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	ochorenie vlasov*
	Časté	pruritus*, dermatitída*, vyrážka*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	svalové spazmy*, muskuloskeletálna bolesť*, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	infekcia močových ciest*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, reakcia v mieste podania injekcie*, nevoľnosť*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	hyperbilirubinémia*, výsledky analýzy proteínov mimo normy*, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia vírusu herpes zoster

Mnohopočetný myelóm

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v skupine B+M+P. Incidencia herpes zoster v skupine B+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

Lymfóm z plášťových buniek

Antivírusová profylaxia bola podávaná 137 z 240 pacientov (57 %) v skupine BR-CAP. V skupine BR-CAP bola incidencia herpesu zoster 10,7 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia v porovnaní s 3,6 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia (pozri časť 4.4).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Lymfóm z plášťových buniek

Infekcia HBV so smrteľnými následkami sa vyskytla u 0,8 % (n = 2) pacientov v skupine neliečenej bortezomibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; R-CHOP) a u 0,4 % (n = 1) pacientov dostávajúcich bortezomib v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP). Celková incidencia infekcií hepatitídy B bola u pacientov liečených s BR-CAP alebo s R-CHOP podobná (0,8 % oproti 1,2 %, v tomto poradí).

Periférna neuropatia v kombinovanej liečbe

Mnohopočetný myelóm

Incidenca periférnej neuropatie v skúšaníach s kombinovanou liečbou, v ktorých bol bortezomib podávaný ako indukčná liečba v kombinácii s dexametazónom (štúdia IFM-2005-01) a dexametazónom-talidomidom (štúdia MMY-3010), sa uvádza v tabuľke nižšie:

Tabuľka 9: Incidenca periférnej neuropatie počas indukčnej liečby podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
Incidenca PN (%)				
Všetky stupne PN	3	15	12	45
≥ 2. stupeň PN	1	10	2	31

≥ 3. stupeň PN	< 1	5	0	5
Prerušenie z dôvodu PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx= vinkristín, doxorubicín, dexametazón; BDx = bortezomib, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametazón; PN = periférna neuropatia

Poznámka: Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia a polyneuropatia.

Lymfóm z pláštových buniek

V tabuľke nižšie sa uvádza incidencia periférnej neuropatie v štúdií LYM-3002 s kombinovanou liečbou, v ktorej sa bortezomib podával s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CAP).

Tabuľka 10: Incidencia periférnej neuropatie v štúdií LYM-3002 podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Incidenca PN (%)		
Všetky stupne PN	30	29
≥ 2. stupeň PN	18	9
≥ 3. stupeň PN	8	4
Prerušenie z dôvodu PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; PN = periférna neuropatia

Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna senzorická neuropatia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia a periférna senzomotorická neuropatia.

Starší pacienti s MCL

V skupine BR-CAP malo 42,9 % pacientov vek v rozpätí 65 – 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Napriek tomu, že pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali BR-CAP a R-CHOP, podiel závažných nežiaducich účinkov bol 68 % v skupine BR-CAP v porovnaní s 42 % v skupine R-CHOP.

Významné rozdiely v bezpečnostnom profile bortezomibu podávanom subkutánne v porovnaní s intravenóznym podávaním v monoterapii

V štúdií fázy III, pacienti, ktorí dostávali bortezomib subkutánne mali v porovnaní s intravenóznym podaním o 13 % nižšiu celkovú incidenciu nežiaducich reakcií vyplývajúcich z liečby, ktoré boli 3. alebo vyššieho stupňa závažnosti v toxicite a o 5 % nižšiu incidenciu ukončenia liečby bortezomibom. Celková incidencia diarey, gastrointestinálnej alebo abdominálnej bolesti, asténie, infekcií horného dýchacieho traktu a periférnych neuropatií bola o 12 % - 15 % nižšia v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním. Okrem toho bola v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním o 10 % nižšia incidencia periférnych neuropatií 3. alebo vyššieho stupňa a o 8 % nižšia miera ukončenia liečby z dôvodu periférnych neuropatií.

U šiestich percent pacientov boli hlásené prípady lokálnych nežiaducich reakcií na subkutánne podanie, prevažne začervenanie. Prípady odzneli v priemere za 6 dní, u dvoch pacientov bola potrebná úprava dávky. Dvaja (1 %) pacienti mali závažné reakcie; v 1 prípade pruritus a v 1 prípade začervenanie.

Incidenca úmrtia na liečbu bola 5 % v skupine so subkutánnym podaním a 7 % v skupine s intravenóznym podaním. Úmrtnosť v dôsledku „progresie ochorenia“ bola 18 % v skupine so subkutánnym podaním a 9 % v skupine s intravenóznym podaním.

Opakovaná liečba pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu

V štúdií, v ktorej sa opakovaná liečba bortezomibom podávala 130 pacientom s relapsom mnohopočetného myelómu, ktorí predtým aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, boli najčastejšie nežiaduce udalosti všetkých stupňov vyskytujúce sa u minimálne 25 % pacientov trombocytopenia (55 %), neuropatia (40 %), anémia (37 %), diarea (35 %) a zápcha (28 %). U 40 % pacientov sa pozorovali všetky stupne periférnej neuropatie a periférna neuropatia ≥ 3 . stupňa sa pozorovala u 8,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U pacientov bolo predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopenie s fatálnymi následkami. Pre predklinické farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, pozri časť 5.3.

Pri predávkovaní bortezomibom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú monitorovať životné funkcie pacientov a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť na udržanie krvného tlaku (ako tekutiny, presoriká a/alebo inotropné látky) a telesnej teploty (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XG01.

Mechanizmus účinku

Bortezomib je proteazómový inhibítor. Je špeciálne vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov. Proteazóm 26S je veľký proteínový komplex, ktorý degraduje ubikvitné proteíny. Ubikvitin-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržiava homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielej proteolýze a ovplyvňuje mnohosignálové kaskády vo vnútri bunky, čo nakoniec vedie k smrti nádorovej bunky.

Bortezomib je vysoko selektívny na proteazóm. V koncentráciách 10 μM ($\mu\text{mol/l}$), bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1 500-krát selektívnejší na proteazóm ako na svoj ďalší cieľový enzým. Kinetika proteazómovej inhibície sa sledovala *in vitro* a ukázalo sa, že bortezomib sa uvoľňuje z proteazómu s polčasom ($t_{1/2}$) 20 minút, čím sa demonštrovala reverzibilita proteazómovej inhibície bortezomibom.

Bortezomibom sprostredkovaná proteazómová inhibícia ovplyvňuje nádorové bunky mnohými spôsobmi, zahrňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kappu B (NF-kB). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. Pri myelómoch bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene.

Experimenty ukázali, že bortezomib je cytotoxický pre rôzne typy nádorových buniek a že nádorové bunky sú citlivejšie na proapoptotické vplyvy proteazómovej inhibície ako zdravé bunky. Bortezomib spôsobuje redukciu rastu tumoru *in vivo* v mnohých predklinických modeloch tumorov vrátane mnohopočetného myelómu.

Údaje z modelov *in vitro*, *ex-vivo* a modelov zvierat s bortezomibom potvrdzujú, že bortezomib zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje funkciu osteoklastov. Tieto účinky boli pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom s pokročilým štádiom osteolytického ochorenia.

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom mnohopočetnom myelóme

Vykonal sa prospektívna, medzinárodná, randomizovaná (1:1), otvorená klinická štúdia fázy III (MMY-3002 VISTA) s 682 pacientmi, aby sa zistilo, či bortezomib (1,3 mg/m² podaný intravenózne) v kombinácii s melfalánom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalánom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom. Liečba sa podávala maximálne v 9 cykloch (približne 54 týždňov) a predčasne ukončená bola v prípade progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 71 rokov, 50 % bolo mužov, 88 % bolo belochov a medián výkonnostného stavu pacientov podľa Karnofského bol 80. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/lahkých reťazcov v 63 %/25 %/8 % prípadoch, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek 221,5 x 10⁹/l. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min (3 % v každej skupine).

V čase vopred určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľový ukazovateľ, čas do progresie a pacientom zo skupiny M+P bola ponúknutá liečba B+M+P. Priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiacov. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej B+M+P (pomer rizík = 0,695, p = 0,00043), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze bortezomibu. Medián prežívania pre skupinu liečenú B+M+P bola 56,4 mesiacov v porovnaní so 43,1 pre skupinu liečenú M+P. Výsledky účinnosti sa uvádzajú v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti po záverečnej aktualizácii údajov o prežívaní v štúdiu VISTA

Ukazovateľ účinnosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do progresie Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95 % IS)	20,7 mes (17,6; 24,7)	15,0 mes (14,1; 17,9)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-hodnota ^c	0,000002	
Prežívanie bez progresie Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95 % IS)	18,3 mes (16,6; 21,7)	14,0 mes (11,1; 15,0)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-hodnota ^c	0,00001	
Celkové prežívanie* Udalosti (úmrtia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95 % IS)	56,4 mes (52,8; 60,9)	43,1 mes (35,3; 48,3)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,695 (0,567; 0,852)	

Ukazovateľ účinnosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
p-hodnota ^c	0,00043	
Miera odpovede populácia^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-hodnota ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zníženie sérového M-proteínu populácia^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvej odpovede v CR + PR		
Medián	1,4 mes	4,2 mes
Medián^a trvania odpovede		
CR ^f	24,0 mes	12,8 mes
CR+PR ^f	19,9 mes	13,1 mes
Čas do ďalšej liečby Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95 % IS)	27,0 mes (24,7; 31,1)	19,2 mes (17,0; 21,0)
Pomer rizík ^b (95 % IS)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-hodnota ^c	< 0,000001	

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Odhad pomeru rizík je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory: β₂-mikroglobulín, albumín a región. Pomer rizík menší ako 1 znamená výhodu pre VMP

^c Nominálna p-hodnota založená na rozvrstvenom log-rank teste upravenom pre stratifikačné faktory: β₂-mikroglobulín, albumín a región

^d p-hodnota pre výskyt odpovede (CR+PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrátového testu upraveného pre stratifikačné faktory

^e Populácia s odpoveďou zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie

^f CR = kompletná odpoveď (complete response); PR = čiastočná odpoveď (partial response). EBMT kritérium

^g Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylúčovania

* Aktualizácia údajov o prežívaní na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiace

mes: mesiace

IS = interval spoľahlivosti (confidence interval)

Pacienti vhodní na transplantáciu kmeňových buniek

Vykonali sa dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie fázy III (IFM-2005-01, MMY-3010), aby sa preukázala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu v dvoj- a trojkombinácii s inými chemoterapeutickými látkami, ako indukčná liečba pred transplantáciou kmeňových buniek u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom.

V štúdií IFM-2005-01 bol bortezomib kombinovaný s dexametazónom [BDx, n = 240] porovnávaný s vinkristínom-doxorubicínom-dexametazónom [VDDx, n = 242]. Pacienti v skupine s BDx dostali

štyri 21-dňové cykly, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný intravenózne dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň) a dexametazónu podávaného perorálne (40 mg/deň v 1. až 4. deň a 9. až 12. deň, v 1. a 2. cykle a 1. až 4. deň v 3. a 4. cykle).

Autológne transplantácie kmeňových buniek boli vykonané u 198 (82 %) pacientov v skupine s VDDx a u 208 (87 %) pacientov v skupine s BDx; väčšina pacientov podstúpila jednu transplantáciu.

V oboch liečebných skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 57 rokov, 55 % bolo mužov a 48 % pacientov malo vysoko rizikóvu cytogenetiku. Priemerné trvanie liečby bolo 13 týždňov pre skupinu VDDx a 11 týždňov pre skupinu BDx. Priemerný počet cyklov podaných v oboch skupinách bol 4 cykly.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti štúdie bola miera post-indukčnej odpovede (CR+nCR).

Štatisticky významné rozdiely CR+nCR boli pozorované v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali post-transplantačné miery odpovede (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie IFM-2005-01

Cieľové ukazovatele	BDx	VDDx	OR; 95 % IS; p-hodnota ^a
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populácia)	n = 242 (ITT populácia)	
<i>RR (post-indukčná)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IS)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (post-transplantačná)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % IS)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď (near complete response); ITT = so zámerom liečby (intent to treat), RR = miera odpovede (response rate), B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametazón; VDDx = vinkristín, doxorubicín, dexametazón; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (very good partial response); PR = čiastočná odpoveď; OR = pomer pravdepodobnosti (odds ratio);

* primárny cieľový ukazovateľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

^b Týka sa miery odpovede po druhej transplantácii u pacientov, ktorí dostali druhú transplantáciu (42/240 [18 %] v skupine s BDx a 52/242 [21 %] v skupine s VDDx).

Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu B.

V štúdiu MMY-3010 bola indukčná liečba bortezomibom kombinovaným s talidomidom a dexametazónom [BTDx, n = 130] porovnávaná s talidomidom-dexametazónom [TDx, n = 127].

Pacienti v skupine s BTDx dostali šesť 4-týždňových cyklov, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň, po ktorom nasledovala 17-dňová prestávka od 12. do 28. dňa), dexametazónu (40 mg podávaných perorálne v 1. až 4. deň a 8. až 11. deň) a talidomidu (podávaný perorálne v dávke 50 mg denne v 1. - 14. deň, zvýšený na 100 mg v 15. - 28. deň a potom na 200 mg denne).

Jedna autológna transplantácia kmeňových buniek bola vykonaná u 105 (81 %) pacientov v skupine s BTDx a u 78 (61 %) pacientov v skupine s TDx. V oboch liečebných skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Pacienti v skupine s BTDx resp. TDx mali priemerný vek 57 resp. 56 rokov, 99 % resp. 98 % pacientov bolo Kaukazskej rasy a 58 % resp. 54 % bolo mužov. V skupine BTDx bolo 12 % pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikových z hľadiska cytogenetiky oproti 16 % pacientov v skupine TDx. Priemerná dĺžka liečby bola

24,0 týždňov a priemerný počet podaných liečebných cyklov bol 6,0 a bol zhodný vo všetkých liečebných skupinách.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti štúdie boli post-indukčné a post-transplantačné miery odpovedí (CR+nCR). Štatisticky významný rozdiel v CR+nCR bol pozorovaný v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom a talidomidom. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY-3010

Cieľové ukazovatele	BTDx	TDx	OR; 95 % IS; p-hodnota ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT populácia)	n = 127 (ITT populácia)	
*RR (post-indukčná) CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % IS)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (post-transplantačná) CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % IS)			

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď; ITT = so zámerom liečby, RR = miera odpovede, B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; PR = čiastočná odpoveď, OR = pomer pravdepodobnosti

* primárny cieľový ukazovateľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu. Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu bortezomib.

Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu (podávaný intravenózne) sa hodnotila v 2 štúdiách pri odporúčanej dávke 1,3 mg/m²: v randomizovanej porovnávacej štúdii fázy III (APEX) s dexametazónom (Dex) u 669 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili 1 – 3 predchádzajúce liečby a v štúdii fázy II s jednou skupinou u 202 pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 2 predchádzajúce liečby, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej liečbe.

V štúdii fázy III liečba bortezomibom viedla k signifikantne dlhšiemu času do progresie, k signifikantnému predĺženiu prežívania a k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí v porovnaní s liečbou dexametazónom (pozri tabuľku 14), u všetkých pacientov, ako aj u pacientov, ktorí podstúpili 1 predchádzajúcu terapiu. Na základe výsledkov plánovanej predbežnej analýzy, bola liečba v dexametazónovej skupine podľa odporúčaní komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý bortezomib bez ohľadu na stav ich ochorenia. Kvôli tejto skorej zmene liečby je priemerná dĺžka následného sledovania u prežívajúcich pacientov 8,3 mesiacov. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežívania signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší v skupine s bortezomibom.

Zo 669 pacientov zahrnutých do štúdie bolo 245 (37 %) vo veku 65 rokov alebo starších. Parametre odpovede ako aj TTP boli nezávisle od veku aj naďalej signifikantne lepšie pre bortezomib. Bez ohľadu na začiatkové hladiny β_2 -mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežívanie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené v skupine s bortezomibom.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Medián prežívania všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie < 1 až 36+ mesiacov). Toto prežívanie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežívania očakávaný konzultovanými investigátormi pre podobnú populáciu pacientov. Pri multivariačnej analýze, bol počet odpovedí nezávislý od typu myelómu, výkonnostného stavu, delécie chromozómu 13 alebo od počtu alebo typu predchádzajúcich terapií. Pacienti, ktorí absolvovali 2 až 3 predchádzajúce terapeutické schémy mali mieru odpovede 32 % (10/32) a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém mali mieru odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 14: Súhrn výsledkov liečby zo štúdií fázy III (APEX) a fázy II

	fáza III		fáza III		fáza III		fáza II
	Všetci pacienti		1 predchádzajúca liečba		> 1 predchádzajúca liečba		≥ 2 predchádzajúce liečby
Časovo závislé udalosti	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
Čas do progresie (TTP), dni [95 % IS]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 rok prežívania, % [95 % IS]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najlepšia odpoveď (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvania Dni (mesiace)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odpovede CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populácia so zámerom liečby (ITT).

^b p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu; analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby; p < 0,0001

^c Populácia s odpoveďou zahŕňajúca pacientov, ktorí mali merateľné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

^d p-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu prispôbeného pre stratifikačné faktory, analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby.

* CR+PR+MR **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)

NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné

TTP - čas do progresie (Time to Progression)

IS = interval spoľahlivosti

B = bortezomib; Dex = dexametazón

CR = kompletná odpoveď; nCR = takmer kompletná odpoveď

PR = čiastočná odpoveď; MR = minimálna odpoveď (Minimal response)

Pacienti v štúdií fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu bortezomibom v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu s bortezomibom. Protokol dovoľoval podávať dexametazón pacientom, u ktorých bola nižšia ako optimálna odpoveď na bortezomib v monoterapii. Celkovo sa 74 hodnoteným pacientom podával dexametazón v kombinácii s bortezomibom. U osemnástich percent pacientov sa dosiahla odpoveď alebo sa zlepšila odpoveď [minimálna odpoveď-MR (11 %) alebo parciálna odpoveď-PR (7 %)] pri kombinovanej liečbe.

Klinická účinnosť pri subkutánnom podaní bortezomibu u pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom

Otvorená randomizovaná štúdia non-inferiority fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť subkutánneho oproti intravenóznemu podaniu bortezomibu. Táto štúdia zahŕňala 222 pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí boli randomizovaní v pomere 2:1, a dostávali 1,3 mg/m² bortezomibu buď subkutánnou alebo intravenóznou cestou v 8 cykloch. Pacienti, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď (menej ako kompletná odpoveď) na liečbu samotným bortezomibom, mohli po 4 cykloch dostať dexametazón 20 mg denne v deň podania a jeden deň po podaní bortezomibu. Pacienti s východiskovou periférnou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo počtom krvných doštičiek < 50 000/ μ l boli vylúčení. Odpoveď bola hodnotená celkovo u 218 pacientov.

Táto štúdia splnila svoj primárny cieľ, non-inferioritu pre mieru odpovede (CR+PR) po 4 cykloch monoterapie bortezomibom pre subkutánnu aj intravenóznou cestu, 42 % v oboch skupinách. Rovnako sekundárne ciele účinnosti, odpoveď a doba vzťahujúca sa k účinku boli konzistentné pre subkutánne a intravenózne podanie (tabuľka 15).

Tabuľka 15: Súhrn analýz účinnosti porovnávajúci subkutánne a intravenózne podanie bortezomibu

	Skupina s bortezomibom intravenózne	Skupina s bortezomibom subkutánne
Populácia s hodnotenou odpoveďou	n = 73	n = 145
Miera odpovede po 4 cykloch n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-hodnota ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Miera odpovede po 8 cykloch n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-hodnota ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populácia so zámerom liečby^b	n = 74	n = 148
TTP, mesiace	9,4	10,4
(95 % IS)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Pomer rizík (95 % IS) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-hodnota ^d	0,38657	
Prežívanie bez progresie, mesiace	8,0	10,2

	Skupina s bortezomibom intravenózne	Skupina s bortezomibom subkutánne
Populácia s hodnotenou odpoveďou	n = 73	n = 145
(95 % IS)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Pomer rizík (95 % IS) ^c p-hodnota ^d	0,824 (0,574; 1,183) 0,295	
Celkové prežívanie 1 rok (%)^e	76,7	72,6
(95 % IS)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-hodnota je pre hypotézu non-inferiority, že s.c. skupina si udrží aspoň 60 % z pomeru odpovedí v i.v. skupine.

^b Do štúdie bolo zaradených 222 osôb; 221 osôb bolo liečených bortezomibom

^c Odhad pomeru rizík je založený na Coxovom modeli upravenom pre stratifikačné faktory: ISS štádium (International Staging System) a počet predchádzajúcich línií liečby.

^d Log rank test upravený pre stratifikačné faktory: ISS štádium a počet predchádzajúcich línií liečby.

^e Medián sledovania je 11,8 mesiacov

Kombinovaná liečba bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (štúdia DOXIL-MMY-3001)

U 646 pacientov sa vykonala randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy III s paralelnou skupinou, ktorá porovnávala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu a pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí neprogredovali počas liečby založenej na antracyklínoch. Primárny cieľ účinnosti bol TTP, pokiaľ sekundárne ciele účinnosti boli OS a ORR (CR+PR), použitím kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu krvi a kostnej drene (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

V protokole definovaná predbežná analýza (na základe 249 prípadov TTP) vyvolala predčasné ukončenie štúdie z dôvodu účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % IS; 29 – 57 %, $p < 0,0001$) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Medián TTP bol 6,5 mesiacov u pacientov dostávajúcich monoterapiu bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Tieto výsledky, hoci nezrelé, predstavovali v protokole definovanú záverečnú analýzu.

Záverečná analýza OS vykonaná po mediáne sledovania 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečebnými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % IS; 25,2 – 36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % IS; 28,9 – 37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomib plus pegylovaný lipozomálny doxorubicín.

Kombinovaná liečba bortezomibom a dexametazónom

Pre absenciu akéhokoľvek priameho porovnania medzi bortezomibom a kombináciou bortezomibu s dexametazónom u pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom sa použila štatistická párová analýza (*matched-pair analysis*) na porovnanie výsledkov z nerandomizovanej skupiny s bortezomibom v kombinácii s dexametazónom (otvorená štúdia fázy II MMY-2045) s výsledkami získanými v skupine s bortezomibom v monoterapii z rôznych randomizovaných štúdií fázy III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) v rovnakej indikácii.

Analýza *matched-pair* je štatistická metóda, v ktorej sú pacienti z liečebnej skupiny (napr. bortezomib v kombinácii s dexametazónom) a pacienti z porovnáwanej skupiny (napr. bortezomib) porovnávaní s ohľadom na súčasne pôsobiace faktory individuálnym spárovaním účastníkov skúšania. To minimalizuje pôsobenie pozorovaných súčasne pôsobiacich faktorov pri odhade účinku liečby pri použití nerandomizovaných údajov.

Bolo identifikovaných stodvadsaťsedem párových zhôd pacientov. Analýza preukázala zlepšenie ORR (CR+PR) (pomer šancí 3,769; 95 % IS 2,045 – 6,947; $p < 0,001$), PFS (pomer rizík 0,511; 95 % IS

0,309 – 0,845; p = 0,008), TTP (pomer rizík 0,385; 95 % IS 0,212 – 0,698; p = 0,001) pre bortezomib v kombinácii s dexametazónom oproti monoterapii bortezomibom.

Údaje o opakovanej liečbe bortezomibom pri relapse mnohopočetného myelómu sú obmedzené. Štúdia fázy II MMY-2036 (RETRIEVE) bola otvorená štúdia s jednou skupinou na stanovenie účinnosti a bezpečnosti opakovanej liečby bortezomibom. Stotridsať pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) s mnohopočetným myelómom, ktorí aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, bolo opakovane liečených po progresii. Najmenej 6 mesiacov po predchádzajúcej liečbe sa začal bortezomib podávať v poslednej tolerovanej dávke 1,3 mg/m² (n = 93) alebo $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne maximálne 8 cyklov buď v monoterapii alebo spolu s dexametazónom v súlade s liečebným štandardom. Dexametazón sa podával v kombinácii s bortezomibom 83 pacientom v 1. cykle a ďalší 11 pacienti dostávali dexametazón počas opakovaných liečebných cyklov bortezomibom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola najlepšia potvrdená odpoveď na opakovanú liečbu podľa kritérií EBMT. Celková najlepšia miera odpovede (CR + PR) na opakovanú liečbu u 130 pacientov bola 38,5 % (95 % IS: 30,1; 47,4).

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom lymfóme z plášťových buniek (MCL)

Štúdia LYM-3002 bola randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicínu a prednizónu (BR-CAP; n = 243) s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom (R-CHOP; n = 244) u dospelých pacientov s doteraz neliečeným MCL (štádium II, III alebo IV). Pacienti v liečebnej skupine s BR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; v 1., 4., 8., 11. deň, prestávka v 12. – 21. deň), rituximab 375 mg/m² i.v. v 1. deň; cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. v 1. deň; doxorubicín 50 mg/m² i.v. v 1. deň a prednizón 100 mg/m² perorálne v 1. až 5. deň 21-dňového terapeutického cyklu s bortezomibom. U pacientov s odpoveďou zaznamenanou po prvýkrát v 6. cykle boli podané dva ďalšie terapeutické cykly.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie založené na hodnotení Nezávislej hodnotiacej komisie (IRC). Sekundárne ciele zahŕňali čas do progresie (TTP), čas do ďalšej liečby lymfómu (TNT), trvanie intervalu bez liečby (TFI), celková miera odpovede (ORR) a miera kompletnej odpovede (CR/CRu), celkové prežívanie (OS) a trvanie odpovede.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti medzi oboma liečebnými skupinami vyvážené: stredná hodnota veku pacienta bola 66 rokov, 74 % bolo mužov, 66 % bolo belochov a 32 % aziatov, 69 % pacientov malo pozitívny aspirát kostnej drene a/alebo biopsiu kostnej drene pozitívnu na MCL, 54 % pacientov malo skóre IPI (International Prognostic Index) ≥ 3 a 76 % malo ochorenie v štádiu IV. Trvanie liečby (priemerná hodnota = 17 týždňov) a trvanie doby sledovania (priemerná hodnota = 40 mesiacov) boli porovnateľné v oboch liečebných skupinách. Medián 6 cyklov bolo podaných pacientom v oboch liečebných skupinách, pričom 14 % pacientov v skupine BR-CAP a 17 % pacientov v skupine R-CHOP dostalo ďalšie 2 cykly. Väčšina pacientov v oboch skupinách ukončila liečbu, 80 % v skupine BR-CAP a 82 % v skupine R-CHOP. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 16:

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo štúdie LYM-3002

Ukazovateľ účinnosti	BR-CAP	R-CHOP	
n: pacienti ITT	243	244	
Prežívanie bez progresie (IRC)^a			
Udalosti n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % IS) = 0,63 (0,50; 0,79) p-hodnota ^d < 0,001
Medián ^c (95 % IS) (mesiace)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Miera odpovede			
n: pacienti s hodnotiteľnou odpoveďou	229	228	
Celková kompletná	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % IS) =

Ukazovateľ účinnosti	BR-CAP	R-CHOP	
odpoveď (CR+CRu) ^f n(%)			1,688 (1,148; 2,481) p-hodnota ^g = 0,007
Celková odpoveď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % IS) = 1,428 (0,749; 2,722) p-hodnota ^g = 0,275

^a Na základe hodnotenia Nezávislou hodnotiacou komisiou (Independent Review Committee, IRC) (len rádiografické údaje).

^b Odhad pomeru rizík je založený na Coxovom modeli stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia. Pomer rizík < 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^c Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu funkcie prežitia.

^d Na základe log rank testu stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia.

^e Použil sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného pomeru pravdepodobnosti pre stratifikované tabuľky, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi. (OR) > 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^f Zahŕňa všetky CR + CRu, podľa IRC, kostnej drene a LDH.

^g P-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi.

^h Zahŕňa všetky rádiografické CR+CRu+PR podľa IRC bez ohľadu na overenie podľa kostnej drene a LDH. CR = kompletná odpoveď; CRu = kompletná odpoveď nepotvrdená; PR = čiastočná odpoveď; IS = interval spoľahlivosti, HR = pomer rizík; OR = pomer šanci; ITT = so zámerom liečby

Medián PFS bola podľa posúdenia skúšajúceho 30,7 mesiacov v skupine BR-CAP a 16,1 mesiacov v skupine R-CHOP (miera rizika [HR] = 0,51; p < 0,001). Štatisticky významný prínos (p < 0,001) v prospech skupiny liečenej BR-CAP v porovnaní so skupinou R-CHOP bol pozorovaný pre TTP (medián 30,5 oproti 16,1 mesiacov), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 mesiacov) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 mesiacov). Medián trvania kompletnej odpovede bola 42,1 mesiacov v skupine BR-CAP v porovnaní s 18 mesiacmi v skupine R-CHOP. Trvanie celkovej odpovede bolo o 21,4 mesiacov dlhšie v skupine BR-CAP (medián 36,5 mesiacov oproti 15,1 mesiacov v skupine R-CHOP). Záverečná analýza OS bola vykonaná po mediáne sledovania 82 mesiacov. Medián OS bol 90,7 mesiacov pre skupinu BR-CAP v porovnaní s 55,7 mesiacov pre skupinu R-CHOP (HR = 0,66; p = 0,001). Pozorovaný konečný medián rozdielu v OS medzi dvoma uvedenými liečebnými skupinami bol 35 mesiacov.

Pacienti, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain)

Vykonala sa otvorená nerandomizovaná klinická štúdia fázy I/II na stanovenie bezpečnosti a účinnosti bortezomibu u pacientov, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain). Počas štúdie sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné riziká a hlavne bortezomib nezhoršoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). V exploračnej analýze účinnosti u 49 hodnotených pacientov, ktorým sa podávala maximálna povolená dávka 1,6 mg/m² jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m² dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá 67,3 % miera odpovede (vrátane 28,6 % miery kompletnej odpovede (CR)) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bola miera kombinovaného 1-ročné prežívania 88,1 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bortezomibom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre indikáciu mnohopočetný myelóm a lymfóm z plášťových buniek (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Štúdia fázy II s jednou skupinou sledujúca aktivitu, bezpečnosť a farmakokinetiku, ktorú vykonala Children's Oncology Group, hodnotila aktivitu spôsobenú pridaním bortezomibu k opakovanej indukčnej chemoterapii viacerými látkami u pediatrických a dospelých pacientov s lymfoidnými malignitami (pre-B bunková akútne lymfoblastická leukémia [ALL], T-bunková ALL a T-bunkový lymfoblastický lymfóm [LL]). Účinný reindukčný kombinovaný chemoterapeutický režim bol podávaný v 3 blokoch. Bortezomib bol podávaný iba v Blokoch 1 a 2, aby sa predišlo potenciálnemu prekrytiu toxicít so súčasne podávanými liekmi v Bloku 3.

Kompletná odpoveď (CR) bola hodnotená na konci Bloku 1. U pacientov s B-ALL s relapsom do 18 mesiacov od diagnózy (n = 27) bola miera CR 67 % (95 % IS: 46, 84); miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 44 % (95 % IS: 26, 62). U pacientov s B-ALL s relapsom 18 – 36 mesiacov od diagnózy (n = 33) bola miera CR 79 % (95 % IS: 61, 91) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 73 % (95 % IS: 54, 85). Miera CR u pacientov s prvým relapsom T-bunkovej ALL (n = 22) bola 68 % (95 % IS: 45, 86) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 67 % (95 % IS: 42, 83). Hlásené údaje o účinnosti sa považujú za nepreukázateľné (pozri časť 4.2).

140 pacientov s ALL alebo LL bolo zaradených a hodnotených z hľadiska bezpečnosti; medián veku 10 rokov (rozpätie 1 až 26). Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné riziká, keď sa bortezomib pridal k štandardnému pediatrickému základnému režimu chemoterapie pre pre-B bunkovú ALL. Nasledovné nežiaduce reakcie (≥ 3 . stupňa) boli pozorované s vyššou incidenciou v liečebnom režime obsahujúcom bortezomib v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou, v ktorej sa základný režim podával samostatne: v Bloku 1 periférna senzorická neuropatia (3 % oproti 0 %); ileus (2,1 % oproti 0 %); hypoxia (8 % oproti 2 %). V tejto štúdii neboli k dispozícii žiadne informácie o možných následkoch alebo mierach vymiznutia periférnej neuropatie. Vyššie incidencie boli tiež zaznamenané v prípade infekcií s neutropéniou ≥ 3 . stupňa (24 % oproti 19 % v Bloku 1 a 22 % oproti 11 % v Bloku 2), zvýšenia ALT (17 % oproti 8 % v Bloku 2), hypokaliémie (18 % oproti 6 % v Bloku 1 a 21 % oproti 12 % v Bloku 2) a hyponatriémie (12 % oproti 5 % v Bloku 1 a 4 % oproti 0 v Bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom boluse 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² dávky 11 pacientom s mnohopočetným myelómom a hodnotami klírensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min, boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne plazmatické koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri dávke 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pri dávke 1,3 mg/m².

Po intravenóznom boluse alebo subkutánnej injekcii 1,3 mg/m² dávky pacientom s mnohopočetným myelómom (n = 14 v intravenóznej skupine, n = 17 v subkutánnej skupine), úplná systémová expozícia po podávaní opakovanej dávky (AUC_{last}) bola ekvivalentná pre subkutánne a intravenózne podania. C_{max} po subkutánnom podaní (20,4 ng/ml) bola nižšia ako po intravenóznom podaní (223 ng/ml). Geometrický priemer AUC_{last} bol 0,99 a 90 % a intervaly spoľahlivosti boli 80,18 % – 122,80 %.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1 659 l do 3 294 l po jednorazovom alebo opakovanom intravenóznom podaní 1,0 mg/m² alebo 1,3 mg/m² pacientom s mnohopočetným myelómom. To svedčí o tom, že sa bortezomib výrazne distribuuje do periférnych tkanív. V rozmedzí koncentrácie bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml bola väzba na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* priemerne 82,9 %. Časť bortezomibu naviazaného na plazmatické proteíny nezávisela od koncentrácie.

Biotransformácia

In vitro štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudskej cDNA, ktorá indukuje izoenzýmy cytochrómu P450 naznačujú, že bortezomib je primárne metabolizovaný oxidáciou prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, 3A4, 2C19 a 1A2. Hlavnou metabolickou cestou je deboronácia na dva deboronované metabolity, ktoré sa následne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas (t_{1/2}) bortezomibu sa po viacnásobnej dávke pohyboval medzi 40 – 193 hodinami. Bortezomib je eliminovaný rýchlejšie po prvej dávke v porovnaní s nasledujúcimi dávkami. Priemerný celkový telesný klírens po prvej dávke bol 102 l/h pre dávku 1,0 mg/m² a 112 l/h pre dávku 1,3 mg/m² a pohyboval sa v rozpätí od 15 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,0 mg/m² a od 18 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,3 mg/m².

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bortezomibu bol sledovaný v štúdií fázy I počas prvého liečebného cyklu, ktorá zahŕňala 61 pacientov najmä so solídnymi tumormi a s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene s dávkami bortezomibu v rozsahu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, mierna porucha funkcie pečene nezmenila AUC bortezomibu pri normalizovanej dávke. Hodnoty AUC pri normalizovanej dávke však boli zvýšené o približne 60 % u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia začiatková dávka a týchto pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časť 4.2, tabuľku 6).

Porucha funkcie obličiek

Vykonala sa štúdia farmakokinetiky u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klírensu kreatinínu (CrCL) do nasledovných skupín: normálne (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mierne (CrCL = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), stredne závažné (CrCL = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a závažné (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Do štúdie bola tiež zaradená skupina dialyzovaných pacientov (n = 8), ktorí dostali dávku po dialýze. Pacienti dostávali intravenózne dávky 0,7 až 1,3 mg/m² bortezomibu dvakrát týždenne. Expozičia bortezomibu (dávka normalizovaná AUC a C_{max}) bola porovnateľná vo všetkých skupinách (pozri časť 4.2).

Vek

Farmakokinetika bortezomibu bola sledovaná po intravenóznom bolusovom podaní dávok 1,3 mg/m² dvakrát týždenne 104 pediatrickým pacientom (vo veku 2 – 16 rokov) s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) alebo akútnou myeloidnou leukémiou (AML). Na základe analýzy farmakokinetiky podľa populácie sa klírens bortezomibu zvyšoval so zvyšujúcou sa plochou povrchu tela (body surface area, BSA). Geometrický priemer (% CV) klírensu bol 7,79 (25 %) l/hod/m², distribučný objem v ustálenom stave bol 834 (39 %) l/m² a eliminačný polčas bol 100 (44 %) hodín. Po korekcii vplyvu BSA nemali ďalšie demografické ukazovatele ako vek, telesná hmotnosť a pohlavie klinicky významný vplyv na klírens bortezomibu. BSA-normalizovaný klírens bortezomibu u pediatrických pacientov bol podobný ako klírens pozorovaný u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v *in vitro* štúdiách hodnotiacich chromozómové aberácie ovariálnych buniek čínskych škrečkov (Chinese hamster ovary, CHO) pri nízkych koncentráciách ako je 3,125 µg/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol genotoxický pri *in vitro* teste mutagenity (Amesov test) a pri *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach.

Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch ukázali embryo-fetálnu letalitu pri maternálne toxických dávkach, ale nezistila sa priama embryo-fetálna toxicita pri dávkach nižších ako maternálne toxických. Neuskutočnili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa uskutočnilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdií na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch aj vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie neboli vykonané.

Vo viaccyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarey; hematopoetické a lymfatické tkanivo s prejavom cytopénie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickou hypocelularitou kostnej drene; periférna neuropatia (pozorovaná na opiciach, myšiach a psoch) zahŕňajúca senzitivne nervové axóny a mierne zmeny na obličkách. Po ukončení liečby bolo možné u všetkých týchto cieľových orgánov pozorovať parciálnu až kompletnú úpravu.

Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že prienik bortezomibu hematoencefalickou bariérou je obmedzený, ak k nemu vôbec dôjde, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti na opiciach a psoch ukázali, že po intravenózných dávkach približne dvoj až trojnásobne vyšších ako odporúčaná klinická dávka v mg/m² sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie, znížením kontraktility, hypotenziou a úmrtím. U psov znížená srdcová kontraktilita a hypotenzia vyvolala akútnu odpoveď pozitívne inotropných alebo presorických látok. Okrem toho, v štúdiách na psoch bolo pozorované mierne zvýšenie upraveného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

2 roky

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml a 2,5 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok

10 ml číra sklenená injekčná liekovka typu I so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením so žltým odklápacím viečkom s obsahom 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

10 ml číra sklenená injekčná liekovka typu I so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením s modrým odklápacím viečkom s obsahom 3,5 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka sa zabalí do zmršťovacieho obalu (bez zásobníka) alebo sa vloží do zásobníka s krytom. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave bortezomibu. Na ochranu pred kontaktom s kožou používajte rukavice a iný ochranný odev.

Aseptické techniky sa musia prísne dodržiavať pri zaobchádzaní s bortezomibom, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie, zatiaľ čo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášok na injekčný roztok sú určené na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib sa nemá podávať intratekálne.

Pokyny na rekonštitúciu

Bortezomib musí rekonštituovať zdravotnícky pracovník.

Intravenózna injekcia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 prášok na injekčný roztok

Každá 10 ml injekčná liekovka s Bortezomibom Fresenius Kabi 2,5 mg práškom na injekčný roztok sa musí dôkladne rekonštituovať s 2,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použitia injekčnej striekačky zodpovedajúcej veľkosti bez odstránenia zátky z injekčnej liekovky. Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je zafarbený. Ak je zafarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 prášok na injekčný roztok

Každá 10 ml injekčná liekovka s Bortezomibom Fresenius Kabi 3,5 mg práškom na injekčný roztok sa musí dôkladne rekonštituovať s 3,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použitia injekčnej striekačky zodpovedajúcej veľkosti bez odstránenia zátky z injekčnej liekovky. Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je zafarbený. Ak je zafarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Subkutánna injekcia

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 prášok na injekčný roztok

Každá 10 ml injekčná liekovka s Bortezomibom Fresenius Kabi 2,5 mg práškom na injekčný roztok sa musí dôkladne rekonštituovať s 1 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použitia injekčnej striekačky zodpovedajúcej veľkosti bez odstránenia zátky z injekčnej liekovky. Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je zafarbený. Ak je zafarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 prášok na injekčný roztok

Každá 10 ml injekčná liekovka s Bortezomibom Fresenius Kabi 3,5 mg práškom na injekčný roztok sa musí dôkladne rekonštituovať s 1,4 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použitia injekčnej striekačky zodpovedajúcej veľkosti bez odstránenia zátky z injekčnej liekovky. Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je zafarbený. Ak je zafarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Likvidácia

Bortezomib je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJUCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemecko

alebo

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poľsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

Intravenózne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický.

Pri zaobchádzaní buďte opatrní.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1397/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg

6. INÉ

Cytotoxický
Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

Subkutánne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 2,5 mg/ml pridajte 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Intravenózne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 2,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický.

Pri zaobchádzaní buďte opatrní.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1397/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib
s.c. alebo i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,5 mg

6. INÉ

Cytotoxický
Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol (E421)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

Subkutánne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 2,5 mg/ml pridajte 1,4 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Intravenózne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 3,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický.

Pri zaobchádzaní buďte opatrní.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1397/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib
s.c. alebo i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3,5 mg

6. INÉ

Cytotoxický
Môže spôsobiť smrť, ak sa podá inými cestami.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášok na injekčný roztok bortezomib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bortezomib Fresenius Kabi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bortezomib Fresenius Kabi
3. Ako používať Bortezomib Fresenius Kabi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bortezomib Fresenius Kabi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bortezomib Fresenius Kabi a na čo sa používa

Tento liek obsahuje liečivo bortezomib, takzvaný „proteazómový inhibítor“. Proteazómy zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrole funkcie a rastu buniek. Bortezomib môže ničiť rakovinové bunky narušením ich funkcie.

Bortezomib sa používa na liečbu mnohopočetného myelómu (rakovina kostnej drene) u pacientov starších ako 18 rokov:

- samostatne alebo spolu s liekmi obsahujúcimi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón u pacientov, u ktorých sa ochorenie zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, a u ktorých nebola transplantácia krvotvorných kmeňových buniek úspešná alebo nie je vhodná.
- v kombinácii s liekmi obsahujúcimi melfalán a prednizón u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo, a ktorí nie sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek.
- v kombinácii s liekmi obsahujúcimi dexametazón alebo dexametazón spolu s talidomidom u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo a predtým dostávali vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (indukčná liečba).

Bortezomib sa používa na liečbu lymfómu z plášťových buniek (druh rakoviny postihujúci lymfatické uzliny) u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších v kombinácii s liekmi obsahujúcimi rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón u pacientov, u ktorých ochorenie nebolo doteraz liečené, a ktorí nie sú vhodní na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bortezomib Fresenius Kabi

Nepoužívajte bortezomib:

- ak ste alergický na bortezomib, bór alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte určité závažné pľúcne alebo srdcové problémy.

Upozornenia a opatrenia

Musíte povedať svojmu lekárovi, ak máte niečo z nasledovného:

- nízky počet červených alebo bielych krviniek,

- problémy s krvácaním a/alebo nízky počet krvných doštičiek v krvi,
- hnačka, zápcha, nevoľnosť alebo vracanie,
- v minulosti ste mali problémy so stratou vedomia, závratmi alebo točením hlavy,
- problémy s obličkami,
- stredne závažné až závažné problémy s pečeňou,
- v minulosti ste mali problémy so znečítlivením, trpnutím alebo ste mali bolesti rúk alebo nôh (neuropatia),
- problémy so srdcom alebo s krvným tlakom,
- dýchavičnosť alebo kašeľ,
- záchvaty,
- pásový opar (lokalizovaný v okolí očí alebo roztrúsený po tele),
- príznaky syndrómu z rozpadu nádoru ako napríklad svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata zraku alebo poruchy zraku a dýchavičnosť,
- strata pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti pri chôdzi alebo strata zraku. Môžu to byť prejavy závažnej infekcie mozgu a váš lekár môže navrhnúť ďalšie vyšetrenie a sledovanie.

Budete musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby bortezomibom kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek.

Ak máte lymfóm z plášťových buniek a dostávate liek obsahujúci rituximab spolu s bortezomibom, musíte povedať svojmu lekárovi:

- ak si myslíte, že máte infekčný zápal pečene (hepatitídu) teraz, alebo že ste ju mali v minulosti. V niekoľkých prípadoch sa u pacientov, ktorí už mali hepatitídu B, opakovane vyskytla hepatitída, čo môže mať smrteľné následky. Ak ste boli v minulosti infikovaní hepatitídou B, váš lekár vás pozorne vyšetří na prejavy aktívnej hepatitídy B.

Pred začatím liečby bortezomibom si musíte prečítať písomné informácie pre používateľa všetkých liekov, ktoré budete užívať spolu s bortezomibom, pre získanie informácií o týchto liekoch. V prípade, že sa užíva talidomid, treba venovať zvláštnu pozornosť tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ v tejto časti).

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je známe, ako bude u nich účinkovať.

Iné lieky a bortezomib

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojmu lekárovi predovšetkým oznámte, ak užívate lieky obsahujúce nasledovné liečivá:

- ketokonazol, na liečbu plesňových infekcií,
- ritonavir, na liečbu infekcie HIV,
- rifampicín, antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital na liečbu epilepsie,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) používaný na depresiu alebo iné stavy,
- perorálne (užívané ústami) antidiabetiká.

Tehotenstvo a dojčenie

Nesmiete používať tento liek, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Muži a ženy liečení bortezomibom musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení. Ak napriek tomu otehotníte, okamžite informujte svojho lekára.

Počas liečby bortezomibom nesmiete dojčiť. Poradte sa so svojím lekárom, kedy je bezpečné znovu začať s dojčením po ukončení liečby.

Talidomid spôsobuje vrodené anomálie (poruchy) a úmrtie plodu. Ak sa bortezomib podáva spolu s talidomidom, musíte sa riadiť programom prevencie tehotenstva pri lieku talidomid (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre lieky s obsahom talidomidu).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bortezomib môže spôsobiť únavu, závraty, stratu vedomia alebo rozmazané videnie. Nevedzte vozidlá a nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky; dokonca aj keď ste ich nepocítili, musíte byť stále opatrný.

3. Ako používať Bortezomib Fresenius Kabi

Lekár stanoví vašu dávku bortezomibu na základe vašej výšky a telesnej hmotnosti (povrchu tela). Zvyčajná začiatková dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne. Lekár môže zmeniť dávku a celkový počet liečebných cyklov v závislosti od odpovede vášho organizmu na liečbu, od výskytu niektorých vedľajších účinkov a od vášho zdravotného stavu (napr. problémy s pečeňou).

Progresívny mnohopočetný myelóm

Keď sa bortezomib podáva samostatne, dostanete 4 dávky bortezomibu vnútrožilovo (intravenózne) v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe. Toto obdobie trvajúce 21 dní (3 týždne) predstavuje jeden liečebný cyklus. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Bortezomib vám môžu podávať aj spolu s liekmi obsahujúcimi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón.

Keď sa bortezomib podáva spolu s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, bude vám bortezomib podávaný intravenózne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a pegylovaný lipozomálny doxorubicín v dávke 30 mg/m² sa podá v 4. deň liečebného cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní vo forme intravenózneho infúzie po podaní injekcie bortezomibu. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Keď sa bortezomib podáva spolu s dexametazónom, dostanete bortezomib intravenózne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a dexametazón v dávke 20 mg sa podá cez ústa v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený mnohopočetný myelóm

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a nie ste vhodný na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek, bortezomib vám bude podávaný intravenózne v kombinácii s dvoma ďalšími liečivami, melfalánom a prednizónom.

V tomto prípade trvá cyklus 42 dní (6 týždňov). Dostanete 9 cyklov (54 týždňov).

- V 1. – 4. cykle sa bortezomib podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň.
- V 5. – 9. cykle sa bortezomib podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň.

Melfalán (9 mg/m²) a prednizón (60 mg/m²) sa užívajú cez ústa v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu.

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a ste vhodný na transplantáciu krvných kmeňových buniek, bortezomib vám bude podávaný intravenózne s liekmi obsahujúcimi dexametazón alebo dexametazón a talidomid ako indukčná liečba.

Keď sa bortezomib podáva spolu s dexametazónom, bortezomib vám bude podávaný intravenózne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a dexametazón v dávke 40 mg sa podá cez ústa v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň liečebného cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní. Dostanete 4 cykly (12 týždňov).

Keď sa bortezumib podáva spolu s talidomidom a dexametazónom, dĺžka liečebného cyklu je 28 dní (4 týždne).

Dexametazón v dávke 40 mg sa užíva cez ústa v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň liečebného cyklu s bortezumibom trvajúceho 28 dní a talidomid sa podá cez ústa v dávke 50 mg denne až do 14. dňa prvého cyklu a ak je dobre znášaný, dávka talidomidu sa zvýši na 100 mg v 15. – 28. deň, a môže sa následne ďalej zvýšiť na 200 mg denne od druhého cyklu.

Môžete dostať až 6 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený lymfóm z plášťových buniek

Ak ste sa ešte neliečili na lymfóm z plášťových buniek, dostanete bortezumib intravenózne spolu s liekmi obsahujúcimi rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón.

Bortezumib sa podáva intravenózne v 1., 4., 8. a 11. deň, po čom nasleduje „prestávka“ bez liečby. Dĺžka liečebného cyklu je 21 dní (3 týždne). Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Nasledovné liečivá sa podávajú v 1. deň každého 21-dňového liečebného cyklu s bortezumibom vo forme intravenózných infúzií:

Rituximab v dávke 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² a doxorubicín 50 mg/m².

Prednizón sa podáva cez ústa v dávke 100 mg/m² v 1., 2., 3., 4. a 5. deň liečebného cyklu s bortezumibom.

Ako sa bortezumib podáva

Tento liek je len na intravenózne (do žily) použitie. Bortezumib vám podá zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických liekov.

Bortezumib prášok sa pred podaním musí rozpustiť. Urobí to odborný zdravotnícky pracovník.

Výsledný roztok sa potom rýchlo podá do žily počas 3 až 5 sekúnd.

Ak dostanete viac bortezumibu, ako máte

Keďže tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa.

V prípade náhodného predávkovania vás bude váš lekár sledovať kvôli výskytu vedľajších účinkov.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné.

Ak dostávate bortezumib na liečbu mnohopočetného myelómu alebo lymfómu z plášťových buniek, ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak zaznamenáte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov:

- svalové kŕče, svalová slabosť,
- zmätenosť, strata alebo poruchy zraku, slepota, záchvaty, bolesť hlavy,
- dýchavičnosť, opuch nôh alebo zmeny v tlkote vášho srdca, vysoký krvný tlak, únava, mdloby,
- kašeľ a ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudi.

Liečba bortezumibom môže veľmi často spôsobiť pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek vo vašej krvi. Budete preto musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby bortezumibom kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek. Môžete zaznamenať zníženie počtu:

- krvných doštičiek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na tvorbu podliatin alebo sa môže objaviť krvácanie bez zjavného poranenia (napr. krvácanie z čriev, žalúdka, úst a ďasien, krvácanie do mozgu alebo krvácanie z pečene),
- červených krviniek, čo môže spôsobiť málokrvnosť (anémia) s príznakmi ako je únava a bledosť,
- bielych krviniek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na infekcie alebo príznaky podobné chrípke.

Ak dostávate bortezomib na liečbu mnohopočetného myelómu, vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť, sú uvedené nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- citlivosť, zncitlivenie, trpnutie alebo pálenie kože alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov,
- zníženie počtu červených a/alebo bielych krviniek (pozri vyššie),
- horúčka,
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie, strata chuti do jedla,
- zápcha s nadúvaním alebo bez neho (môže byť závažná),
- hnačka: ak sa vyskytne, je dôležité, aby ste pili viac vody ako zvyčajne; váš lekár vám môže predpísať ďalší liek na kontrolu hnačky,
- únava (vyčerpanie), pocit slabosti,
- bolesť svalov, bolesť kostí.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízky tlak krvi, náhle zníženie krvného tlaku pri postavení sa, ktoré môže spôsobiť mdloby,
- vysoký tlak krvi,
- znížená funkčnosť vašich obličiek,
- bolesť hlavy,
- celkový pocit choroby, bolesť, závrat, točenie hlavy, pocit slabosti alebo strata vedomia,
- triaška,
- infekcie vrátane pneumónie (zápal pľúc), infekcií dýchacích ciest, zápalu priedušiek, plesňových infekcií, kašľa s hlienom, ochorenia podobného chrípke,
- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele).
- bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť spojená s námahou,
- rôzne druhy vyrážky,
- svrbenie kože, hrčky na koži alebo suchá koža,
- sčervenanie tváre alebo popraskanie drobných cievok,
- sčervenanie kože,
- dehydratácia,
- pálenie záhy, nadúvanie, grganie, plynatosť, bolesť brucha, krvácanie z čriev alebo zo žalúdka,
- zmena fungovania pečene,
- bolesť v ústach alebo na perách, suchosť úst, vriedky v ústach alebo bolesť hrdla,
- strata hmotnosti, strata chuti do jedla,
- stuhnutosť svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesti končatín
- rozmazané videnie,
- infekcia vonkajšej vrstvy oka a vnútorného povrchu viečka (konjunktivitída),
- krvácanie z nosa,
- ťažkosti alebo problémy so spánkom, potenie, strach, zmeny nálady, depresívna nálada, nepokoj alebo agitácia (rozrušenie), zmeny duševného stavu, dezorientácia,
- opuch tela, vrátane okolia očí a iných častí tela.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity na hrudi, zvýšený alebo znížený srdcový tep,
- zlyhanie obličiek,
- zápal žíl, tvorba krvných zrazenín v žilách a pľúcach,
- problémy so zrážaním krvi,
- nedostatočný krvný obeh,
- zápal výstelky okolo vášho srdca (osrdcovníka) alebo tekutina okolo vášho srdca,

- infekcie, vrátane infekcií močových ciest, chrípky, infekcií spôsobených herpes vírusom, infekcií ucha a celulitídy,
- krvavá stolica alebo krvácanie zo slizníc, napr. úst, pošvy,
- mozgovocievne poruchy,
- znecitlivenie (paralýza), záchvaty, mdloby, porucha hybnosti, neprirodzené, zmenené alebo znížené zmyslové vnímanie (hmat, sluch, chuť, čuch), porucha pozornosti, triaška, záškľby,
- zápal kĺbov (artritída), vrátane zápalu kĺbov prstov na rukách, nohách a čeluste,
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabraňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka; niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, namáhavým alebo sa zastaví, sipot,
- čkanie, poruchy reči,
- zvýšená alebo znížená tvorba moču (v dôsledku poškodenia obličiek), bolestivé močenie alebo krv/bielkoviny v moči, zadržiavanie tekutín,
- zmeny vedomia, zmätenosť, porucha alebo strata pamäti,
- precitlivenosť,
- strata sluchu, hluchota alebo zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach,
- hormonálna nerovnováha, ktorá môže ovplyvniť vstrebávanie solí a vody,
- nadmerná činnosť štítnej žľazy,
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia (odolnosť) na normálnu hladinu inzulínu,
- podráždené alebo zapálené oči, nadmerná tvorba slz, bolesť očí, suché oči, očné infekcie, hrčka v očnom viečku (chalazión), červené a opuchnuté očné viečka, výtok z očí, poruchy videnia, krvácanie z očí,
- opuch lymfatických uzlín,
- stuhnutosť kĺbov alebo svalov, pocit ťažoby, bolesť v slabínach,
- vypadávanie vlasov a zhoršená kvalita vlasov,
- alergické reakcie,
- začervenanie alebo bolesť v mieste podania injekcie,
- bolesť v ústach,
- infekcie alebo zápal v ústach, tvorba vredov v ústach, pažeráku, žalúdku a črevách, niekedy spojené s bolesťou alebo krvácaním, spomalená činnosť čriev (vrátane nepriechodnosti), bolesť brucha alebo pažeráka, ťažkosti s prehĺtaním, vracanie krvi,
- kožné infekcie,
- bakteriálne a vírusové infekcie,
- infekcie zubov,
- zápal pankreasu (podžalúdková žľaza), upchatie žlčovodu,
- bolesť pohlavných orgánov, problém s dosiahnutím erekcie,
- nárast telesnej hmotnosti,
- smäd,
- hepatitída (zápal pečene),
- ťažkosti súvisiace s podaním injekcie v mieste podania,
- kožné reakcie a poruchy kože (ktoré môžu byť závažné a život ohrozujúce), vredy na koži,
- modriny, pády a poranenia
- zápal alebo krvácanie ciev, ktoré sa môže prejaviť ako malé červené alebo fialové bodky (obvykle na nohách) až ako rozsiahle škvrny podobné modrine pod kožou alebo tkanivom,
- nezhubné cysty,
- závažné stavy mozgu, ktoré po liečbe vymiznú, ako sú záchvaty, vysoký krvný tlak, bolesti hlavy, únava, zmätenosť, slepota alebo iné ťažkosti s videním.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- problémy so srdcom zahŕňajúce srdcový infarkt, angínu,

- závažný zápal nervov, ktorý môže spôsobiť paralýzu a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm)
- návaly horúčavy,
- zmena sfarbenia žíl,
- zápal miechového nervu,
- ťažkosti s uchom, krvácanie z ucha,
- znížená funkcia štítnej žľazy,
- Buddov-Chiariho syndróm (klinické príznaky spôsobené upchatím ciev pečene),
- zmeny alebo poruchy funkcie čriev,
- krvácanie do mozgu,
- žlté sfarbenie očí a kože (žltáčka),
- závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť na hrudi alebo tlak na hrudi a/alebo závraty/mdloby, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps,
- ochorenia prsníkov,
- trhliny v pošve,
- opuch pohlavných orgánov,
- neznášanlivosť konzumácie alkoholu,
- chudnutie alebo pokles telesnej hmotnosti,
- zvýšená chuť do jedla,
- fistula (odvodný kanálik z hnisavého ložiska),
- hromadenie tekutiny v kĺboch,
- cysty vo výstelke kĺbov (synoviálne cysty),
- zlomenina,
- rozpad svalových vlákien, ktoré vedú k iným komplikáciám,
- opuch pečene, krvácanie z pečene,
- rakovina obličiek,
- psoriáze podobné ochorenie kože,
- rakovina kože,
- zblednutie kože,
- zvýšenie počtu krvných doštičiek alebo plazmatických buniek (typ bielych krviniek) v krvi,
- krvná zrazenina v malých cievach (trombotická mikroangiopatia),
- neprirodzená reakcia po transfúzii krvi,
- čiastočná alebo úplná strata zraku,
- pokles sexuálnej túžby,
- slinenie,
- vydutie očí,
- precitlivosť na svetlo,
- dýchavičnosť,
- bolesť v okolí konečníka,
- žlčové kamene,
- pruh (hernia),
- poranenia,
- lámavé alebo slabé nechty,
- poruchy zásob bielkovín vo vašich životne dôležitých orgánoch,
- kóma,
- vredy v črevách,
- zlyhanie viacerých orgánov,
- smrť.

Ak dostávate bortezomib spolu s inými liekmi na liečbu lymfómu z plášťových buniek, vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť, sú uvedené nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc,
- strata chuti do jedla,
- citlivosť, znecitlivenie, trpnutie alebo pálenie kože alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov,
- nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie,
- hnačka,
- vredy v ústach,
- zápcha,
- bolesť svalov, bolesť kostí,
- vypadávanie vlasov alebo neprirodzená kvalita vlasov,
- únava (vyčerpanie), pocit slabosti,
- horúčka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele),
- infekcie herpes vírusom,
- bakteriálne a vírusové infekcie,
- infekcie dýchacích ciest, zápal priedušiek (bronchitída), kašeľ s hlienom, ochorenie podobné chrípke,
- plesňové infekcie,
- precitlivenosť (alergická reakcia),
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia (odolnosť) na normálnu hladinu inzulínu,
- zadržiavanie tekutín,
- ťažkosti alebo problémy so spánkom,
- strata vedomia,
- porucha vedomia, zmätenosť,
- závrat,
- rýchly tlkot vášho srdca, vysoký krvný tlak, potenie,
- poruchy videnia, rozmazané videnie,
- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity na hrudi, zvýšený alebo znížený srdcový tep,
- vysoký alebo nízky tlak krvi,
- náhly pokles krvného tlaku po postavení sa, ktorý môže spôsobiť mdloby,
- dýchavičnosť spojená s námahou,
- kašeľ,
- čkanie,
- zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach,
- krvácanie z čriev alebo žalúdka,
- pálenie záhy,
- bolesť žalúdka, nadúvanie,
- ťažkosti s prehĺtaním,
- infekcia alebo zápal žalúdka a čriev,
- bolesť žalúdka,
- bolestivé ústa alebo pery, bolesť hrdla,
- zmena funkcie pečene,

- svrbenie kože,
- začervenanie kože,
- vyrážka,
- svalové kŕče,
- infekcia močových ciest,
- bolesti končatín,
- opuch tela, vrátane očí a iných častí tela,
- triaška,
- začervenanie a bolesť v mieste podania injekcie,
- celkový pocit choroby,
- strata telesnej hmotnosti,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hepatitída (zápal pečene),
- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť na hrudi alebo tlak na hrudi a/alebo závrat/pocit mdloby, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps,
- poruchy pohybu, ochrnutie (paralýza), záškľby svalov,
- závrat,
- strata sluchu, hluchota,
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabraňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka; niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, namáhavým alebo sa zastaví, sipot,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach,
- žlté zafarbenie očí a kože (žltacka),
- hrčka v očnom viečku (chalazión), červené a opuchnuté očné viečka.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- krvná zrazenina v malých cievach (trombotická mikroangiopatia),
- závažný zápal nervov, ktorý môže spôsobiť ochrnutie a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bortezomib Fresenius Kabi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatuľke po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

Bortezomib je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bortezomib Fresenius Kabi obsahuje

- Liečivo je bortezomib.
Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (vo forme esteru kyseliny boritej s manitolom). Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na intravenóznú injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.
- Ďalšia zložka je manitol (E421).

Ako vyzerá Bortezomib Fresenius Kabi a obsah balenia

Bortezomib prášok na injekčný roztok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

Každé balenie Bortezomibu 1 mg prášku na injekčný roztok obsahuje 5 ml injekčnú liekovku z číreho skla so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením so zeleným odklápacím viečkom, s obsahom 1 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka sa zabalí do zmršťovacieho obalu (bez zásobníka) alebo sa vloží do zásobníka s krytom. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

Výrobca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Nemecko

alebo

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. REKONŠTITÚCIA NA INTRAVENÓZNU INJEKCIU

Poznámka: Bortezomib je cytotoxická látka. Preto musíte byť opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou sa odporúča používať rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S BORTEZOMIBOM, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

1.1 **Príprava 1 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 1 ml** sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok bortezomib pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti bez odstránenia zátky liekovky. Rozpustenie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Koncentrácia výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

1.2 Pred podaním vizuálne skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok sa musí zlikvidovať. Ubezpečte sa, že sa podáva správna dávka pre **intravenózne** podanie (1 mg/ml).

1.3 Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovej plochy povrchu tela.
- Pred použitím si skontrolujte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená na intravenózne podanie).
- Podajte roztok do žily ako 3 – 5 sekundový bolus intravenózne injekcie do periférneho alebo centrálného intravenózneho katétra.
- Prepláchnite periférny alebo intravenózny katéter sterilným 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného.

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg JE IBA NA INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

bortezomib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bortezomib Fresenius Kabi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bortezomib Fresenius Kabi
3. Ako používať Bortezomib Fresenius Kabi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bortezomib Fresenius Kabi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bortezomib Fresenius Kabi a na čo sa používa

Tento liek obsahuje liečivo bortezomib, takzvaný „proteazómový inhibítor“. Proteazómy zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrole funkcie a rastu buniek. Bortezomib môže ničiť rakovinové bunky narušením ich funkcie.

Bortezomib sa používa na liečbu mnohopočetného myelómu (rakovina kostnej drene) u pacientov starších ako 18 rokov:

- samostatne alebo spolu s liekmi obsahujúcimi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón u pacientov, u ktorých sa ochorenie zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, a u ktorých nebola transplantácia krvotvorných kmeňových buniek úspešná alebo nie je vhodná.
- v kombinácii s liekmi obsahujúcimi melfalán a prednizón u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo, a ktorí nie sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek.
- v kombinácii s liekmi obsahujúcimi dexametazón alebo dexametazón spolu s talidomidom u pacientov, u ktorých sa ochorenie doteraz neliečilo a predtým dostávali vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (indukčná liečba).

Bortezomib sa používa na liečbu lymfómu z plášťových buniek (druh rakoviny postihujúci lymfatické uzliny) u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších v kombinácii s liekmi obsahujúcimi rituximab, cyklofosamid, doxorubicín a prednizón u pacientov, u ktorých ochorenie nebolo doteraz liečené, a ktorí nie sú vhodní na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bortezomib Fresenius Kabi

Nepoužívajte bortezomib:

- ak ste alergický na bortezomib, bór alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte určité závažné pľúcne alebo srdcové problémy.

Upozornenia a opatrenia

Musíte povedať svojmu lekárovi, ak máte niečo z nasledovného:

- nízky počet červených alebo bielych krviniek,
- problémy s krvácaním a/alebo nízky počet krvných doštičiek v krvi,
- hnačka, zápcha, nevoľnosť alebo vracanie,
- v minulosti ste mali problémy so stratou vedomia, závratmi alebo točením hlavy,
- problémy s obličkami,
- stredne závažné až závažné problémy s pečeňou,
- v minulosti ste mali problémy so znecitlivením, trpnutím alebo ste mali bolesti rúk alebo nôh (neuropatia),
- problémy so srdcom alebo s krvným tlakom,
- dýchavičnosť alebo kašeľ,
- záchvaty,
- pásový opar (lokalizovaný v okolí očí alebo roztrúsený po tele),
- príznaky syndrómu z rozpadu nádoru ako napríklad svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata zraku alebo poruchy zraku a dýchavičnosť,
- strata pamäti, ťažkosti s myslením, ťažkosti pri chôdzi alebo strata zraku. Môžu to byť prejavy závažnej infekcie mozgu a váš lekár môže navrhnúť ďalšie vyšetrenie a sledovanie.

Budete musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby bortezomibom kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek.

Ak máte lymfóm z plášťových buniek a dostávate liek obsahujúci rituximab spolu s bortezomibom, musíte povedať svojmu lekárovi:

- ak si myslíte, že máte infekčný zápal pečene (hepatitídu) teraz alebo že ste ju mali v minulosti. V niekoľkých prípadoch sa u pacientov, ktorí už mali hepatitídu B, opakovane vyskytla hepatitída, čo môže mať smrteľné následky. Ak ste boli v minulosti infikovaní hepatitídou B, váš lekár vás pozorne vyšetří na prejavy aktívnej hepatitídy B.

Pred začatím liečby bortezomibom si musíte prečítať písomné informácie pre používateľa všetkých liekov, ktoré budete užívať spolu s bortezomibom, pre získanie informácií o týchto liekoch. V prípade, že sa užíva talidomid, treba venovať zvláštnu pozornosť tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri „Tehotenstvo a dojčenie“ v tejto časti).

Deti a dospelí

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospelých, pretože nie je známe, ako bude u nich účinkovať.

Iné lieky a bortezomib

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojmu lekárovi predovšetkým oznámte, ak užívate lieky obsahujúce nasledovné liečivá:

- ketokonazol, na liečbu plesňových infekcií,
- ritonavir, na liečbu infekcie HIV,
- rifampicín, antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital na liečbu epilepsie,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) používaný na depresiu alebo iné stavy,
- perorálne (užívané ústami) antidiabetiká.

Tehotenstvo a dojčenie

Nesmiete používať tento liek, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Muži a ženy liečení bortezomibom musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po jej ukončení. Ak napriek tomu otehotníte, okamžite informujte svojho lekára.

Počas liečby bortezomibom nesmiete dojčiť. Poradte sa so svojím lekárom, kedy je bezpečné znovu začať s dojčením po ukončení liečby.

Talidomid spôsobuje vrodené anomálie (poruchy) a úmrtie plodu. Ak sa bortezomib podáva spolu s talidomidom, musíte sa riadiť programom prevencie tehotenstva pri lieku talidomid (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre lieky s obsahom talidomidu).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bortezomib môže spôsobiť únavu, závraty, stratu vedomia alebo rozmazané videnie. Nevedzte vozidlá a nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky; dokonca aj keď ste ich nepocítili, musíte byť stále opatrný.

3. Ako používať Bortezomib Fresenius Kabi

Lekár stanoví vašu dávku bortezomibu na základe vašej výšky a telesnej hmotnosti (povrchu tela). Zvyčajná začiatková dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne. Lekár môže zmeniť dávku a celkový počet liečebných cyklov v závislosti od odpovede vášho organizmu na liečbu, od výskytu niektorých vedľajších účinkov a od vášho zdravotného stavu (napr. problémy s pečeňou).

Progresívny mnohopočetný myelóm

Keď sa bortezomib podáva samostatne, dostanete 4 dávky bortezomibu vnútrožilovo (intravenózne) alebo podkožne (subkutánne) v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe. Toto obdobie trvajúce 21 dní (3 týždne) predstavuje jeden liečebný cyklus. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Bortezomib vám môžu podávať aj spolu s liekmi obsahujúcimi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón.

Keď sa bortezomib podáva spolu s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, bude vám bortezomib podávaný intravenózne alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a pegylovaný lipozomálny doxorubicín v dávke 30 mg/m² sa podá v 4. deň liečebného cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní vo forme intravenózneho infúzie po podaní injekcie bortezomibu. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Keď sa bortezomib podáva spolu s dexametazónom, dostanete bortezomib intravenózne alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a dexametazón v dávke 20 mg sa podá cez ústa v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený mnohopočetný myelóm

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a nie ste vhodný na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek, bortezomib vám bude podávaný intravenózne v kombinácii s dvoma ďalšími liečivami, melfalánom a prednizónom.

V tomto prípade trvá cyklus 42 dní (6 týždňov). Dostanete 9 cyklov (54 týždňov).

- V 1. – 4. cykle sa bortezomib podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň.
- V 5. – 9. cykle sa bortezomib podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň.

Melfalán (9 mg/m²) a prednizón (60 mg/m²) sa užívajú cez ústa v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu.

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a ste vhodný na transplantáciu krvných kmeňových buniek, bortezomib vám bude podávaný intravenózne alebo subkutánne s liekmi obsahujúcimi dexametazón alebo dexametazón a talidomid ako indukčná liečba.

Keď sa bortezomib podáva spolu s dexametazónom, bortezomib vám bude podávaný intravenózne alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní a dexametazón v dávke 40 mg sa podá cez ústa v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň liečebného cyklu s bortezomibom trvajúceho 21 dní. Dostanete 4 cykly (12 týždňov).

Keď sa bortezomib podáva spolu s talidomidom a dexametazónom, dĺžka liečebného cyklu je 28 dní (4 týždne).

Dexametazón v dávke 40 mg sa užíva cez ústa v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň liečebného cyklu s bortezomibom trvajúceho 28 dní a talidomid sa podá cez ústa v dávke 50 mg denne až do 14. dňa prvého cyklu a ak je dobre znášaný, dávka talidomidu sa zvýši na 100 mg v 15. – 28. deň, a môže sa následne ďalej zvýšiť na 200 mg denne od druhého cyklu.

Môžete dostať až 6 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený lymfóm z plášťových buniek

Ak ste sa ešte neliečili na lymfóm z plášťových buniek, dostanete bortezomib intravenózne alebo subkutánne spolu s liekmi obsahujúcimi rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón.

Bortezomib sa podáva intravenózne v 1., 4., 8. a 11. deň, po čom nasleduje „prestávka“ bez liečby. Dĺžka liečebného cyklu je 21 dní (3 týždne). Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Nasledovné liečivá sa podávajú v 1. deň každého 21-dňového liečebného cyklu s bortezomibom vo forme intravenózných infúzií:

Rituximab v dávke 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² a doxorubicín 50 mg/m².

Prednizón sa podáva cez ústa v dávke 100 mg/m² v 1., 2., 3., 4. a 5. deň liečebného cyklu s bortezomibom.

Ako sa bortezomib podáva

Tento liek je len na intravenózne (do žily) alebo subkutánne (pod kožu) použitie. Bortezomib vám podá zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických liekov.

Bortezomib prášok sa pred podaním musí rozpustiť. Urobí to odborný zdravotnícky pracovník.

Výsledný roztok sa potom podáva do žily alebo pod kožu. Injekcia do žily je rýchla, podanie trvá 3 až 5 sekúnd. Injekcia pod kožu sa podáva buď do stehna alebo do brucha.

Ak dostanete viac bortezomibu, ako máte

Keďže tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa.

V prípade náhodného predávkovania vás bude váš lekár sledovať kvôli výskytu vedľajších účinkov.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné.

Ak dostávate bortezomib na liečbu mnohopočetného myelómu alebo lymfómu z plášťových buniek, ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak zaznamenáte ktorýkoľvek z nasledovných príznakov:

- svalové kŕče, svalová slabosť,
- zmätenosť, strata alebo poruchy zraku, slepota, záchvaty, bolesť hlavy,
- dýchavičnosť, opuch nôh alebo zmeny v tlkote vášho srdca, vysoký krvný tlak, únava, mdloby,
- kašeľ a ťažkosti s dýchaním alebo tlak na hrudi.

Liečba bortezomibom môže veľmi často spôsobiť pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek vo vašej krvi. Budete preto musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby bortezomibom kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek. Môžete zaznamenať zníženie počtu:

- krvných doštičiek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na tvorbu podliatin alebo sa môže objaviť krvácanie bez zjavného poranenia (napr. krvácanie z čriev, žalúdku, úst a ďasien, krvácanie do mozgu alebo krvácanie z pečene),
- červených krviniek, čo môže spôsobiť málokrvnosť (anémia) s príznakmi ako je únava a bledosť,

- bielych krviniek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na infekcie alebo príznaky podobné chrípke.

Ak dostávate bortezomib na liečbu mnohopočetného myelómu, vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť, sú uvedené nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- citlivosť, znečítlivenie, trpnutie alebo pálenie kože alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov,
- zníženie počtu červených a/alebo bielych krviniek (pozri vyššie),
- horúčka,
- pocit nevoľnosti (nauzea) alebo vracanie, strata chuti do jedla,
- zápcha s nadúvaním alebo bez neho (môže byť závažná),
- hnačka: ak sa vyskytne, je dôležité, aby ste pili viac vody ako zvyčajne; váš lekár vám môže predpísať ďalší liek na kontrolu hnačky,
- únava (vyčerpanie), pocit slabosti,
- bolesť svalov, bolesť kostí.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízky tlak krvi, náhle zníženie krvného tlaku pri postavení sa, ktoré môže spôsobiť mdloby,
- vysoký tlak krvi,
- znížená funkčnosť vašich obličiek,
- bolesť hlavy,
- celkový pocit choroby, bolesť, závrat, točenie hlavy, pocit slabosti alebo strata vedomia,
- triaška,
- infekcie vrátane pneumónie (zápal pľúc), infekcií dýchacích ciest, zápalu priedušiek, plesňových infekcií, kašľa s hlienom, ochorenia podobného chrípke,
- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele).
- bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť spojená s námahou,
- rôzne druhy vyrážky,
- svrbenie kože, hrčky na koži alebo suchá koža,
- sčervenanie tváre alebo popraskanie drobných cievok,
- sčervenanie kože,
- dehydratácia,
- pálenie záhy, nadúvanie, grganie, plynatosť, bolesť brucha, krvácanie z čriev alebo zo žalúdka,
- zmena fungovania pečene,
- bolesť v ústach alebo na perách, suchosť úst, vriedky v ústach alebo bolesť hrdla,
- strata hmotnosti, strata chuti do jedla,
- stuhnutosť svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesti končatín
- rozmazané videnie,
- infekcia vonkajšej vrstvy oka a vnútorného povrchu viečka (konjunktivitída),
- krvácanie z nosa,
- ťažkosti alebo problémy so spánkom, potenie, strach, zmeny nálady, depresívna nálada, nepokoj alebo agitácia (rozrušenie), zmeny duševného stavu, dezorientácia,
- opuch tela, vrátane okolia očí a iných častí tela.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, neprijemné pocity na hrudi, zvýšený alebo znížený srdcový tep,
- zlyhanie obličiek,
- zápal žíl, tvorba krvných zrazenín v žilách a pľúcach,
- problémy so zrážaním krvi,

- nedostatočný krvný obeh,
- zápal výstelky okolo vášho srdca (osrdcovníka) alebo tekutina okolo vášho srdca,
- infekcie, vrátane infekcií močových ciest, chrípky, infekcií spôsobených herpes vírusom, infekcií ucha a celulitídy,
- krvavá stolica alebo krvácanie zo slizníc, napr. úst, pošvy,
- mozgovocievne poruchy,
- znecitlivenie (paralýza), záchvaty, mdloby, porucha hybnosti, neprirodzené, zmenené alebo znížené zmyslové vnímanie (hmat, sluch, chuť, čuch), porucha pozornosti, triaška, záškľby,
- zápal kĺbov (artritída), vrátane zápalu kĺbov prstov na rukách, nohách a čeľuste,
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabraňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka; niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, namáhavým alebo sa zastaví, sipot,
- čkanie, poruchy reči,
- zvýšená alebo znížená tvorba moču (v dôsledku poškodenia obličiek), bolestivé močenie alebo krv/bielkoviny v moči, zadržiavanie tekutín,
- zmeny vedomia, zmätenosť, porucha alebo strata pamäti,
- precitlivenosť,
- strata sluchu, hluchota alebo zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach,
- hormonálna nerovnováha, ktorá môže ovplyvniť vstrebávanie solí a vody,
- nadmerná činnosť štítnej žľazy,
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia (odolnosť) na normálnu hladinu inzulínu,
- podráždené alebo zapálené oči, nadmerná tvorba slz, bolesť očí, suché oči, očné infekcie, hrčka v očnom viečku (chalazión), červené a opuchnuté očné viečka, výtok z očí, poruchy videnia, krvácanie z očí,
- opuch lymfatických uzlín,
- stuhnutosť kĺbov alebo svalov, pocit ťažoby, bolesť v slabínach,
- vypadávanie vlasov a zhoršená kvalita vlasov,
- alergické reakcie,
- začervenanie alebo bolesť v mieste podania injekcie,
- bolesť v ústach,
- infekcie alebo zápal v ústach, tvorba vredov v ústach, pažeráku, žalúdku a črevách, niekedy spojené s bolesťou alebo krvácaním, spomalená činnosť čriev (vrátane nepriechodnosti), bolesť brucha alebo pažeráka, ťažkosti s prehĺtaním, vracanie krvi,
- kožné infekcie,
- bakteriálne a vírusové infekcie,
- infekcie zubov,
- zápal pankreasu (podžalúdková žľaza), upchatie žlčovodu,
- bolesť pohlavných orgánov, problém s dosiahnutím erekcie,
- nárast telesnej hmotnosti,
- smäd,
- hepatitída (zápal pečene),
- ťažkosti súvisiace s podaním injekcie v mieste podania,
- kožné reakcie a poruchy kože (ktoré môžu byť závažné a život ohrozujúce), vredy na koži,
- modriny, pády a poranenia
- zápal alebo krvácanie ciev, ktoré sa môže prejaviť ako malé červené alebo fialové bodky (obvykle na nohách) až ako rozsiahle škvrny podobné modrine pod kožou alebo tkanivom,
- nezhubné cysty,
- závažné stavy mozgu, ktoré po liečbe vymiznú, ako sú záchvaty, vysoký krvný tlak, bolesti hlavy, únava, zmätenosť, slepota alebo iné ťažkosti s videním.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- problémy so srdcom zahŕňajúce srdcový infarkt, angínu,
- závažný zápal nervov, ktorý môže spôsobiť paralýzu a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm)
- návaly horúčavy,
- zmena sfarbenia žíl,
- zápal miechového nervu,
- ťažkosti s uchom, krvácanie z ucha,
- znížená funkcia štítnej žľazy,
- Buddov-Chiariho syndróm (klinické príznaky spôsobené upchatím ciev pečene),
- zmeny alebo poruchy funkcie čriev,
- krvácanie do mozgu,
- žlté sfarbenie očí a kože (žltacka),
- závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť na hrudi alebo tlak na hrudi a/alebo závraty/mdloby, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps,
- ochorenia prsníkov,
- trhliny v pošve,
- opuch pohlavných orgánov,
- neznášanlivosť konzumácie alkoholu,
- chudnutie alebo pokles telesnej hmotnosti,
- zvýšená chuť do jedla,
- fistula (odvodný kanálik z hnisavého ložiska),
- hromadenie tekutiny v kĺboch,
- cysty vo výstelke kĺbov (synoviálne cysty),
- zlomenina,
- rozpad svalových vlákien, ktoré vedú k iným komplikáciám,
- opuch pečene, krvácanie z pečene,
- rakovina obličiek,
- psoriáze podobné ochorenie kože,
- rakovina kože,
- zblednutie kože,
- zvýšenie počtu krvných doštičiek alebo plazmatických buniek (typ bielych krviniek) v krvi,
- krvná zrazenina v malých cievach (trombotická mikroangiopatia),
- neprirodzená reakcia po transfúzii krvi,
- čiastočná alebo úplná strata zraku,
- pokles sexuálnej túžby,
- slinenie,
- vydutie očí,
- precitlivosť na svetlo,
- dýchavičnosť,
- bolesť v okolí konečníka,
- žlčové kamene,
- pruh (hernia),
- poranenia,
- lámavé alebo slabé nechty,
- poruchy zásob bielkovín vo vašich životne dôležitých orgánoch,
- kóma,
- vredy v črevách,

- zlyhanie viacerých orgánov,
- smrť.

Ak dostávate bortezomib spolu s inými liekmi na liečbu lymfómu z plášťových buniek, vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť, sú uvedené nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc,
- strata chuti do jedla,
- citlivosť, znečítlivenie, trpnutie alebo pálenie kože alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov,
- nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie,
- hnačka,
- vredy v ústach,
- zápcha,
- bolesť svalov, bolesť kostí,
- vypadávanie vlasov alebo neprirodzená kvalita vlasov,
- únava (vyčerpanie), pocit slabosti,
- horúčka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele),
- infekcie herpes vírusom,
- bakteriálne a vírusové infekcie,
- infekcie dýchacích ciest, zápal priedušiek (bronchitída), kašeľ s hlienom, ochorenie podobné chrípke,
- plesňové infekcie,
- precitlivenosť (alergická reakcia),
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia (odolnosť) na normálnu hladinu inzulínu,
- zadržiavanie tekutín,
- ťažkosti alebo problémy so spánkom,
- strata vedomia,
- porucha vedomia, zmätenosť,
- závrat,
- rýchly tlkot vášho srdca, vysoký krvný tlak, potenie,
- poruchy videnia, rozmazané videnie,
- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity na hrudi, zvýšený alebo znížený srdcový tep,
- vysoký alebo nízky tlak krvi,
- náhly pokles krvného tlaku po postavení sa, ktorý môže spôsobiť mdloby,
- dýchavičnosť spojená s námahou,
- kašeľ,
- čkanie,
- zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach,
- krvácanie z čriev alebo žalúdka,
- pálenie záhy,
- bolesť žalúdka, nadúvanie,
- ťažkosti s prehĺtaním,
- infekcia alebo zápal žalúdka a čriev,
- bolesť žalúdka,

- bolestivé ústa alebo pery, bolesť hrdla,
- zmena funkcie pečene,
- svrbenie kože,
- začervenanie kože,
- vyrážka,
- svalové kŕče,
- infekcia močových ciest,
- bolesti končatín,
- opuch tela, vrátane očí a iných častí tela,
- triaška,
- začervenanie a bolesť v mieste podania injekcie,
- celkový pocit choroby,
- strata telesnej hmotnosti,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hepatitída (zápal pečene),
- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť na hrudi alebo tlak na hrudi a/alebo závrat/pocit mdloby, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps,
- poruchy pohybu, ochrnutie (paralýza), záškľby svalov,
- závrat,
- strata sluchu, hluchota,
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabraňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka; niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, namáhavým alebo sa zastaví, sipot,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach,
- žlté zafarbenie očí a kože (žltacka),
- hrčka v očnom viečku (chalazión), červené a opuchnuté očné viečka.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- krvná zrazenina v malých cievach (trombotická mikroangiopatia).
- závažný zápal nervov, ktorý môže spôsobiť ochrnutie a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bortezomib Fresenius Kabi

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatuľke po EXP.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml a 2,5 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

Bortezomib je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bortezomib Fresenius Kabi obsahuje

- Liečivo je bortezomib.
- Ďalšia zložka je manitol (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg bortezomibu (vo forme esteru kyseliny boritej s manitolom).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (vo forme esteru kyseliny boritej s manitolom).

Príprava roztoku na intravenózne (vnútrožilové) podanie:

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na intravenóznou injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.

Príprava roztoku na subkutánne (podkožné) podanie:

Po rekonštitúcii 1 ml roztoku na subkutánnu injekciu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Ako vyzerá Bortezomib Fresenius Kabi a obsah balenia

Bortezomib prášok na injekčný roztok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášok na injekčný roztok

Každé balenie Bortezomibu Fresenius Kabi 2,5 mg prášku na injekčný roztok obsahuje 10 ml injekčnú liekovku z číreho skla so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením so žltým odklápacím viečkom, s obsahom 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášok na injekčný roztok

Každé balenie Bortezomibu Fresenius Kabi 3,5 mg prášku na injekčný roztok obsahuje 10 ml injekčnú liekovku z číreho skla so sivým chlórbutylovým gumeným uzáverom a hliníkovým tesnením s modrým odklápacím viečkom, s obsahom 3,5 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka sa zabalí do zmršťovacieho obalu (bez zásobníka) alebo sa vloží do zásobníka s krytom. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemecko

Výrobca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Nemecko

alebo
Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poľsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. REKONŠTITÚCIA NA INTRAVENÓZNU INJEKCIU

Poznámka: Bortezomib je cytotoxická látka. Preto musíte byť opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou sa odporúča používať rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S BORTEZOMIBOM, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

1.1 **Príprava 2,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 2,5 ml** sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok bortezomib pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti bez odstránenia zátky liekovky. Rozpustenie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 3,5 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok bortezomib pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti bez odstránenia zátky liekovky. Rozpustenie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Koncentrácia výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

1.2 Pred podaním vizuálne skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok sa musí zlikvidovať. Ubezpečte sa, že sa podáva správna dávka pre **intravenózne** podanie (1 mg/ml).

1.3 Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml a 2,5 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovej plochy povrchu tela.
- Pred použitím si skontrolujte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená na intravenózne podanie).
- Podajte roztok do žily ako 3 – 5 sekundový bolus intravenózne injekcie do periférneho alebo centrálného intravenózneho katétra.
- Prepláchnite periférny alebo intravenózne katéter sterilným 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg JE NA SUBKUTÁNNE ALEBO INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Iba 2,5 mg a 3,5 mg injekčná liekovka sa môže podávať subkutánne, ako je uvedené nižšie.

1. REKONŠTITÚCIA NA SUBKUTÁNNU INJEKCIU

Poznámka: Bortezomib je cytotoxická látka. Preto musíte byť opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou sa odporúča používať rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S BORTEZOMIBOM, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

1.1 **Príprava 2,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 1 ml** sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok bortezomib pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti bez odstránenia zátky liekovky. Rozpustenie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 1,4 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok bortezomib pomocou injekčnej striekačky vhodnej veľkosti bez odstránenia zátky liekovky. Rozpustenie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Koncentrácia výsledného roztoku bude 2,5 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

1.2 Pred podaním vizuálne skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok sa musí zlikvidovať. Ubezpečte sa, že sa podáva správna dávka pre **subkutánne** podanie (2,5 mg/ml).

1.3 Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná pri koncentráciách 1 mg/ml a 2,5 mg/ml na 96 hodín pri teplote 25 °C a 8 dní pri teplote 2 °C – 8 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním zodpovedá používateľ. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 96 hodín (ak sa uchováva pri 25 °C) a 8 dní (ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C).

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovej plochy povrchu tela.
- Pred použitím si skontrolujte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená na subkutánne podanie).
- Podajte roztok pod kožu (subkutánne) pod 45 – 90° uhlom.
- Rekonštituovaný roztok sa podáva subkutánne do stehna (pravého alebo ľavého) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo).
- Miesta podania injekcie sa musia striedať.
- Ak sa po subkutánnom podaní injekcie bortezomibu vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať bortezomib buď subkutánne s nižšou koncentráciou (1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml) alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg JE NA SUBKUTÁNNE ALEBO INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajú inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O
REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre bortezomib dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry a spontánne hlásenia, vrátane niektorých prípadov s úzkou časovou súvislosťou, pozitívnym de-challenge a vzhľadom na možný mechanizmus účinku podporujúci známu neurotoxicitu bortezomibu, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi bortezomibom a Guillain Barrého syndrómom a demyelinizačnou polyneuropatiou prinajmenšom za odôvodnene možný. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce bortezimib majú byť náležitým spôsobom upravené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre bortezomib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) bortezomib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).