

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu pod kožu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu do žily 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 hmota.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Bortezomib SUN 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 SUN 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 liekom Bortezomib SUN sa musí začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s rakovinou, no môže ju podávať aj zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s podávaním chemoterapeutických látok. Bortezomib SUN musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom (pozri časť 6.6).

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

Monoterapia

Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN po potvrdení kompletnej terapeutickojej odpovede. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby Bortezomib SUN. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

Úpravy dávky počas liečby a reinitializácie liečby pri monoterapii

Liečba Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN 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 známky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavujú aj pri najnižšej dávke, musí sa zvážiť prerušenie liečby Bortezomib SUN, 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, by mali byť liečení podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou ťažkou neuropatiou môžu byť liečení Bortezomib SUN len po starostlivom zvážení pomeru riziko/prínos 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 symptómy; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (z angl. Activities of Daily Living, ADL)**)	Znížiť dávku Bortezomib SUN na 1,0 mg/m ² alebo Zmeniť liečbu Bortezomib SUN na 1,3 mg/m ² jedenkrát za týždeň
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné symptómy; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu Bortezomib SUN do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu Bortezomib SUN, znížiť dávku na 0,7 mg/m ² jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce dôsledky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo ťažká autonómna neuropatia	Zastaviť podávanie Bortezomib SUN

*Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a z post-marketingových skúseností. 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, použitia toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

Kombinovaná liečba s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

Bortezomib SUN 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. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa podáva v dávke 30 mg/m² v 4. deň terapeutického cyklu Bortezomib SUN ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná po injekcii Bortezomib SUN. Môže sa podať až 8 cyklov tejto kombinovanej liečby, pokiaľ pacient neprogradoval 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 SUN 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. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

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

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 Bortezomib SUN 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 melfalanom a prednizónom

Bortezomib SUN sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v kombinácii s perorálnym melfalanom 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 SUN podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa Bortezomib SUN podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

Melfalan a prednizón sa podávajú perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého terapeutického cyklu Bortezomib SUN.

Podáva sa deväť terapeutických cyklov tejto kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre Bortezomib SUN v kombinácii s melfalanom a prednizónom

Bortezomib SUN dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Deň 1	--	--	Deň 4	Deň 8	Deň 11	prestávka	Deň 22	Deň 25	Deň 29	Deň 32	prestávka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	--	--	prestávka	--	--	--	--	prestávka

Bortezomib SUN jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	Deň 1	--	--	--	Deň 8		prestávka	Deň 22		Deň 29		prestávka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	--		prestávka	--				prestávka

Bzmb=Bortezomib SUN, M = melfalan, P = prednizón

Úpravy dávky počas liečby a po obnovení liečby pri kombinovanej liečbe s melfalanom 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 počiatočnú úroveň

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov liečby Bortezomib SUN v kombinácii s melfalanom a prednizónom

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i> - Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopénie, alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopénia s krvácaním	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalanu o 25 %.
- 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 SUN (iný ako 1. deň)	Liečba Bortezomib SUN sa má odložiť
- Ak nie je podaných niekoľko dávok Bortezomib SUN v cykle (≥ 3 dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo ≥ 2 dávky počas podávania jedenkrát týždenne)	Dávka Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN tak, ako sa uvádza v tabuľke 1

Ďalšie informácie o melfalane a prednizóne nájdete 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 SUN sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

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

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinovanej liečby.

Kombinovaná liečba s dexametazónom a talidomidom

Bortezomib SUN sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

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

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. Odporúčajú sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou odpoveďou dostali ďalšie 2 cykly.

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

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

Bzmb = Bortezomib SUN; 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

Pre úpravy dávky lieku Bortezomib SUN sa treba riadiť smernicami pre úpravu dávky pri monoterapii.

Okrem toho, ak sa Bortezomib SUN 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 (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN 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, po čom nasleduje 10-dňová prestávka v dňoch 12-21. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa šesť cyklov Bortezomib SUN, pacientom s odpoveďou zaznamenanou prvýkrát v 6. cykle sa však môžu podať ďalšie dva cykly Bortezomib SUN. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

Nasledujúce lieky sa podávajú intravenóznymi infúziami v 1. deň každého 3-týždňového terapeutického cyklu Bortezomibu SUN: 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 Bortezomibu SUN.

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/ μl a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1\,500$ buniek/ μl
- Počet krvných doštičiek má byť $\geq 75\,000$ buniek/ μl u pacientov s infiltráciou kostnej drene alebo splenickou sekvestraciou
- Hemoglobín ≥ 8 g/dl
- Nehematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo počiatočnú úroveň.

Liečba Bortezomib SUN 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 jej odloženie
<u>Hematologická toxicita</u>	
- Neutropénia ≥ 3 . stupňa s horúčkou, neutropénia 4. stupňa trvajúca viac ako 7 dní, počet krvných doštičiek $< 10\,000$ buniek/ μl	Liečba Bortezomib SUN sa má odložiť na 2 týždne, kým pacient nemá ANC ≥ 750 buniek/ μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\,000$ buniek/ μl . - Ak po odložení liečby Bortezomib SUN toxicita neustúpi tak, ako je definované vyššie, potom sa liečba Bortezomib SUN musí ukončiť. - Ak toxicita ustúpi, t. j. pacient má ANC ≥ 750 buniek/μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\,000$ buniek/μl, liečbu Bortezomib SUN možno znova začať s dávkou zníženou 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 je počet krvných doštičiek $< 25\,000$ buniek/ μl alebo ANC < 750 buniek/ μl v deň, kedy má byť podaný Bortezomib SUN (iný ako 1. deň každého cyklu)	Liečba Bortezomib SUN sa má odložiť
<i>Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa považované za súvisiace s Bortezomib SUN</i>	Liečba Bortezomib SUN sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 2. stupeň alebo nižší. Potom možno liečbu Bortezomib SUN znova začať s dávkou zníženou 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 Bortezomib SUN tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Navyše, keď sa Bortezomib SUN 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 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, BzmbR-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 Bortezomib SUN zníženou na $0,7 \text{ mg/m}^2$ na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť nasledovné zvýšenie na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v závislosti od tolerability pacienta (pozri tabuľku 6 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 6: Odporúčaná úprava úvodnej dávky Bortezomib SUN u pacientov s poruchou funkcie pečene

Úroveň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava úvodnej 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 Bortezomib SUN 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 tolerability pacienta.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Každá	

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

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

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s mierne 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 SUN sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom dávkovania.

Spôsob podania

Bortezomib SUN je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie.

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

Intravenózna injekcia

Bortezomib SUN rekonštituovaný roztok sa podáva ako 3-5 sekundový bolus 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 Bortezomib SUN má uplynúť minimálne 72 hodín.

Subkutánna injekcia

Rekonštituovaný roztok bortezomibu SUN sa podáva subkutánne do stehna (vpravo alebo vľavo) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo). Roztok sa má podať subkutánne, pod 45-90° uhlom. Miesta podania injekcie sa majú striedať.

Ak sa po subkutánnom podaní injekcie Bortezomib SUN vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať Bortezomib SUN buď subkutánne s nižšou koncentráciou (bortezomib 3,5 mg rekonštituovaný na 1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

Ked' sa Bortezomib SUN podáva v kombinácii s inými liekmi, pozrite si návod 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 infiltrácia pľúcna a perikardiálna choroba.

V prípade, že sa Bortezomib SUN podáva v kombinácii s inými liekmi, prečítajte si ich súhrny charakteristických vlastností lieku pre ďalšie informácie o kontraindikáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade, že sa Bortezomib SUN podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby Bortezomib SUN 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 SUN je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib SUN sa nemá podávať intratekálne.

Gastrointestinálna toxicita

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

Hematologická toxicita

Liečba bortezomibom sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopénia, neutropénia a anémia).

V štúdiách u pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu liečených bortezomibom a u pacientov s doteraz neliečeným MCL liečenými bortezomibom v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BzmbR-CAP) bola jednou z najčastejších hematologických toxicít tranzitórna trombocytopénia. Počet krvných doštičiek bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu bortezomibu a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopénia. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % z východiskovej hodnoty v štúdiách mnohopočetného myelómu s jedným liekom a

50 % v štúdiu MCL. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopénie 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 %) trombocytopénie ≥ 3. stupňa v skupine liečenej bortezomibom (BzmbR-CAP) v porovnaní so skupinou neliečenou bortezomibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón [R-CHOP]). Dve liečené skupiny boli podobné s ohľadom na celkovú incidencia prípadov krvácania všetkých stupňov (6,3 % v skupine BzmbR-CAP a 5,0 % v skupine R-CHOP) ako aj prípadov krvácania 3. a vyššieho stupňa (BzmbR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). V skupine BzmbR-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 melfalanom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/l, terapia bortezomibom sa má zastaviť (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť prínos liečby oproti možnému riziku, predovšetkým v prípade strednej až ťažkej trombocytopénie 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 známky kumulatívnej neutropénie. Počet neutrofilov bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu bortezomibu a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. V štúdiu LYM-3002 bola podpora faktorom stimulujúcim kolónie podaná 78 % pacientov v skupine BzmbR-CAP a 61 % pacientov v skupine 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+melfalan+prednizón v porovnaní s kombináciou melfalan+prednizón (14 % verus 4 %).

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola incidencia infekcie herpesom zoster 6,7 % v skupine BzmbR-CAP a 1,2 % v skupine R-CHOP (pozri časť 4.8).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Keď sa rituximab užíva 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 si prečítajte 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 senzorická. Napriek tomu boli hlásené prípady vážnej motorickej neuropatie so senzorickou 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 bortezomib podávaný intravenózne vz. subkutánne bola incidencia prípadov periférnej neuropatie ≥ 2 . stupňa 24 % v skupine so subkutánnou injekciou a 41 % v skupine s intravenóznou injekciou ($p = 0,0124$). Periférna neuropatia ≥ 3 . stupňa sa vyskytla u 6 % pacientov v skupine liečenej subkutánne v porovnaní so 16 % pacientov v skupine liečenej intravenózne ($p = 0,0264$). Incidencia všetkých stupňov periférnej neuropatie s bortezomibom podávaným intravenózne bola nižšia v historických štúdiách s intravenózne podávaným bortezomibom ako v štúdií MMY-3021.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky, schémy alebo cesty podania na subkutánnu (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 zvážiť skoré a pravidelné sledovanie príznakov neuropatie vyplývajúcej z liečby s neurologickým posúdením a treba zvážiť vhodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim účinkom, 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 ťažkej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby bortezomibom (podávaním intravenózne), nemali známky ortostatickej hypotenzie pred liečbou bortezomibom. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali synkopické príhody. 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 diarei alebo vracania. Manažment 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 závraty, omámenosť alebo stratu vedomia.

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)

U pacientov liečených bortezomibom boli hlásené prípady *PRES*. *PRES* je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatmi, hypertenziou, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa snímka mozgu, najmä magnetická rezonancia. 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 sa vyskytli počas liečby bortezomibom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom znakov a symptómov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

Vyšetrenie na elektrokardiograme

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

Pľúcne poruchy

U pacientov liečených bortezomibom (pozri časť 4.8) bola hlásená akútna difúzna infiltrčná pľúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútneho respiračného zlyhania (ARDS). 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 miera 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 štúdia sa ukončila. 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 častejšie. 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 majú byť liečení zníženými dávkami bortezomibu a starostlivo sledovaní 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, bolo zriedkavo hlásené hepatálne zlyhanie. Ďalšie hlásené pečeňové reakcie zahŕňajú zvýšenie pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémiu a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru

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

Súčasné podávanie liekov

Preto majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, 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 musí byť potvrdená a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú perorálne hypoglykemiká (pozri časť 4.5).

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Podávanie bortezomibu sa má prerušiť, ak sa vyskytnú ťažké 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 metabolizéru 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 % (CI90 % [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdii, 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 užívanie bortezomibu 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 bortezomibu (podávaného intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalanu-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 hypoglykemiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami môže byť potrebné starostlivo monitorovať hladiny glukózy v krvi a upraviť dávkovanie antidiabetík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál bortezomibu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinné antikoncepčné opatrenia a vyhnúť sa otehotneniu počas liečby bortezomibom a 8 mesiacov po ukončení liečby. Mužskí pacienti majú používať účinné antikoncepčné opatrenia a majú byť poučení o tom, že počas liečby bortezomibom a 5 mesiacov po jej ukončení nemajú splodiť dieťa (pozri časť 5.3).

Gravidita

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

V neklinických štúdiách nemal bortezomib 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 bortezomibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Bortezomib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu bortezomibom.

Ak sa bortezomib 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 pri lieku talidomid. Pacienti dostávajúci bortezomib spolu s talidomidom sa majú riadiť programom prevencie gravidity pri lieku talidomid. Pre ďalšie informácie si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku pre talidomid.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bortezomib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí má byť dojčenie počas liečby bortezomibom prerušené.

Fertilita

S bortezomibom sa nevykonali štúdie zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na genotoxický potenciál bortezomibu (pozri časť 5.3) majú mužskí pacienti pred začatím liečby vyhľadať poradenstvo týkajúce sa uchovávaní spermií a ženy vo fertilnom veku majú vyhľadať konzultáciu týkajúcu sa kryokonzervácie oocytov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi závažné nežiaduce účinky hlásené menej často počas liečby bortezomibom patrí zlyhanie srdca, syndróm lýzy tumoru, pľúcna hypertenzia, posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm, akútne difúzne infiltratívne ochorenia pľúc a zriedkavo autonómna neuropatia. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky 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.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Mnohopočetný myelóm

U nežiaducich účinkov 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 triedy orgánového systému 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 (nedá sa určiť 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 nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli po uvedení lieku na trh, a ktoré sa neobjavili v klinických skúšaniach.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom v klinických skúšaniach 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*, plesňová infekcia*
	Menej časté	infekcia*, bakteriálne infekcie*, vírusové infekcie*, sepsa (vrátane septického šoku)*, bronchopneumónia, infekcia vírusom herpesu*, herpetická meningoencefalitída [#] , bakterémia (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, malígne nádory a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	Zriedkavé	malígne nádory, plazmocelulárna 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*, nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu
	Zriedkavé	hypotyroidizmus

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	dehydratácia, hypokaliémia*, hyponatriémia, abnormálne hodnoty glukózy v krvi*, hypokalcémia*, abnormalita enzýmov*
	Menej časté	syndróm lýzy tumoru, nedostatočné prospievanie*, hypomagneziémia*, hypofosfatémia*, hyperkaliémia*, hyperkalcémia*, hypernatriémia*, abnormálna hladina kyseliny močovej*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Zriedkavé	hypermagneziémia*, acidóza, nerovnováha elektrolytov*, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, hypovolémia, hyperchlorémia*, hyperfosfatémia*, metabolická porucha, deficit vitamínu B komplex, deficit vitamínu B12, dna, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	Časté	poruchy nálady*, úzkostné poruchy*, poruchy spánku*
	Menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, psychické poruchy*, zmätenosť*, nepokoj
	Zriedkavé	samovražedné myšlienky*, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	neuropatie*, periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*
	Časté	motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), točenie hlavy*, dysgeúzia*, letargia, bolesť hlavy*
	Menej časté	tremor, periférna senzomotorická neuropatia, dyskinézia*, poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy*, strata pamäti (s výnimkou demencie)*, encefalopatia*, posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm#, 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 koreňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, bližšie nešpecifikovaná kognitívna porucha, motorická dysfunkcia, bližšie nešpecifikovaná porucha nervového systému, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia, Guillainov-Barrého syndróm#, demyelinizačná polyneuropatia#
Poruchy oka	Časté	opuch oka*, abnormálne videnie*, konjunktivitída*
	Menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, chalazón#, 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

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		neuropatia#, rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu)*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo*
	Menej časté	dysakúzia (vrátane tinnitu)*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), ušný diskomfort*
	Zriedkavé	krvácanie ucha, vestibulárna neuronitída, bližšie nešpecifikovaná porucha ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	srdcová tamponáda#, kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), zlyhanie srdca (vrátane ľavého a pravého 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, sínusová zástava
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, lymfoedém, 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 pulmonálna choroba*, hypoxémia*, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	Zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútneho respiračného zlyhania, apnoe, pneumotorax, atelektáza, pľúcna hypertenzia, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, pľúcna fibróza, bronchiálna porucha*, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, zúženie hrdla, sucho v krku, zvýšená sekrécia horných dýchacích ciest, podráždenie hrdla, syndróm kašľa asociovaný s ochoreniami horných dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea a príznaky 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 úst*, flatulencia
	Menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej)*, hemateméza, opuch pery*, gastrointestinálna obštrukcia (vrátane obštrukcie

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
		tenkého čreva a ilea)*, abdominálny diskomfort, ulcerácie v ústach*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, kolitída (vrátane kolitídy clostridium difficile)*, 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, povrchová trhlina pri ritnom otvore, zmena činnosti čriev, proktalgia, abnormálna stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	abnormalita pečeneového enzýmu*
	Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy 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#, Stevensov-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, bližšie nešpecifikovaná kožná porucha, 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	záškľby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatie*, pocit ťažoby
	Zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeľuste, porucha kostí, infekcia a zápaly muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva*, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	poškodenie 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

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	porucha semeníkov*, prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemeníkov, 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 v hrudi, porucha pohybu, 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)*, oslabenie liečenia*, 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*, abnormálne výsledky analýzy proteínov*, zvýšenie telesnej hmotnosti, abnormálne výsledky krvných testov*, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	Zriedkavé	abnormálna hladina plynov v krvi*, abnormality na elektrokardiograme (vrátane predĺženia QT intervalu)*, abnormálny Medzinárodný normalizovaný pomer*, zníženie gastrického pH, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, identifikácia vírusu a sérológia*, abnormálne výsledky analýzy moču*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	pád, pomliaždenie
	Zriedkavé	reakcie na transfúziu, zlomeniny*, zimnica*, poranenie tváre, poranenie kĺbov*, popáleniny*, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágu

*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 (BzmbR-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 liek identifikované ako súvisiace s použitím kombinovanej liečby (BzmbR-CAP) boli infekcia hepatitídy B (< 1 %) a ischémia myokardu (1,3 %). Podobné incidencie týchto prípadov v oboch liečených skupinách naznačili, že tieto nežiaduce reakcie na liek nemožno pripísať samotnému bortezomibu. Významné rozdiely v populácii pacientov s MCL v porovnaní s pacientmi v štúdiách s

mnohopočetným myelómom boli $\geq 5\%$ vyššia incidencia hematologických nežiaducich reakcií (neutropénia, trombocytopenia, leukopénia, anémia, lymfopénia), periférna senzorická neuropatia, hypertenzia, pyrexia, pneumónia, stomatitída a ochorenia vlasov.

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

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánového systému 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 (nedá sa určiť 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 BzmbR-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 vírusom herpesu*, 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*, abnormálne hodnoty glukózy v krvi*, hyponatriémia*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	Menej časté	syndróm lýzy tumoru
Psychické poruchy	Časté	poruchy a narušenia spánku*
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*
	Časté	neuropatie*, motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), encefalopatia*, periférna senzomotorická neuropatia, točenie hlavy*, dysgeúzia*, autonómna neuropatia
	Menej časté	nerovnováha autonómneho nervového systému
Poruchy oka	Časté	abnormálne videnie*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	dysakúzia (vrátane tinnitu)*
	Menej časté	vertigo*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, zlyhanie srdca (vrátane ľavého a pravého 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	Časté	dyspnoe*, kašeľ*, čkanie
	Menej časté	syndróm akútneho respiračného zlyhania, pľúca

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
mediastína		embólia, pneumonitída, pľúcna hypertenzia, pľúcny edém (vrátane akútneho)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	nauzea a príznaky vracania*, diareja*, stomatitída*, zápcha
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, abdominálna distenzia, dyspepsia, orofaryngeálna bolesť*, gastritída*, ulcerácie v ústach*, abdominálny diskomfort, dysfágia, gastrointestinálny zápal*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia úst*
	Menej časté	kolitída (vrátane kolitídy clostridium difficile)*
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*, abnormálne výsledky analýzy proteínov*, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Reaktivácia vírusu herpes zoster

Mnohopočetný myelóm

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v ramene Bzmb+M+P. Incidencia herpes zoster v ramene Bzmb+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 podaná 137 z 240 pacientov (57 %) v skupine s BzmbR-CAP. V skupine BzmbR-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 (BzmbR-CAP). Celková incidencia infekcií hepatitídy B bola u pacientov liečených kombináciou BzmbR-CAP alebo kombináciou R-CHOP podobná (0,8 % verzus 1,2 %, v tomto poradí).

Periférna neuropatia v kombinovanej liečbe

Mnohopočetný myelóm

Incidencia periférnej neuropatie v kombinovaných liečbach v štúdiách, 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: Incidencia periférnej neuropatie počas indukčnej liečby podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzmbDx (N=239)	TDx (N=126)	BzmbTDx (N=130)
Incidencia 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; BzmbDx = bortezomib, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; BzmbTDx = 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 pri kombinovaných režimoch v štúdiu LYM-3002, v ktorej sa bortezomib podával s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CAP).

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

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

BzmbR-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

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

Významné rozdiely v bezpečnostnom profile bortezomibu podávanom subkutánne oproti intravenóznemu v monoterapii

V štúdiu 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 diarei, 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 odoznili v priemere za 6 dní, u dvoch pacientov bola potrebná úprava dávky. Iba u dvoch (1 %) pacientov boli hlásené závažné reakcie; v 1 prípade pruritus a v 1 prípade začervenanie.

Incidencia úmrtia počas liečby bola 5 % u subjektov v skupine so subkutánnym podaním a 7 % u subjektov 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 účinky všetkých stupňov vyskytujúce sa u minimálne 25 % pacientov trombocytopénia (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, predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou bolo spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopénie 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: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XG01.

Medchanizmus 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 ubiquitinizované proteíny. Ubiquitin-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržiava homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielennej 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 , bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1500-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, zahŕňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kapa B (NF- κ B). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF- κ B je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. U myelómov 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, u ktorých sa vyskytlo pokročilé osteolytické ochorenie.

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 melfalanom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalanom (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 stredné hodnotenie celkového stavu Karnofsky bolo u pacientov 80. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/lahkých reťazcov u 63 %/25 %/8 % prípadov, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek 221,5x10⁹/l. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min (3 % v každej skupine).

V čase dopredu určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľ, čas do progresie, a pacientom zo skupiny M+P bola ponúknutá liečba Bzmb+M+P. Stredná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe strednej hodnoty dĺžky sledovania 60,1 mesiaca. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej Bzmb+M+P (miera rizika = 0,695, $p = 0,00043$), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze bortezomibu. Stredná hodnota prežívania pre skupinu Bzmb+M+P bola 56,4 mesiaca 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

Výsledná účinnosť	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
Čas do progresie		
Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Miera rizika ^b (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-hodnota ^c	0,000002	
Prežívanie bez progresie		
Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)

Výsledná účinnosť	Bzmb+M+P n=344	M+P n=338
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Miera rizika ^b (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-hodnota ^c	0,00001	
Celkové prežívanie*		
Udalosti (úmrtnia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Miera rizika ^b (95 % CI)	0,695 (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		
Stredná hodnota	1,4 mo	4,2 mo
Stredná hodnota^a trvania odpovede		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Čas do ďalšej liečby		
Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Miera rizika ^b (95 % CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-hodnota ^c	< 0,000001	

^a Kaplanov-Meierov odhad.

^b Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory: β₂-mikroglobulín, albumín a región. Miera rizika menšia 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 mieru odpovede (CR+PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant testu upraveného pre stratifikačné faktory

^e Reagujúca populácia zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie

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

^g Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylučovania

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

mo: mesiace

CI = interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Pacienti vhodní na transplantáciu kmeňových buniek

Vykonal 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 [BzmbDx, n = 240] porovnávaní s vinkristínom-doxorubicínom-dexametazónom [VDDx, n = 242]. Pacienti v skupine BzmbDx 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 perorálneho dexametazónu (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 BzmbDx; väčšina pacientov podstúpila jednu transplantáciu. V oboch liečených 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 rizikovú cytogenetiku. Priemerné trvanie liečby bolo 13 týždňov pre skupinu VDDx a 11 týždňov pre skupinu BzmbDx. Priemerný počet cyklov podaných v oboch skupinách bol 4 cykly. Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bola miera post-indukčnej odpovede (CR+nCR). Štatisticky významný rozdiel v CR+nCR bol pozorovaný v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali post-transplantačné miery odpovedí (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

Ciele	BzmbDx	VDDx	OR; 95 % CI; 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 % CI)	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 % CI)	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

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near complete response); ITT = s úmyslom liečby (z angl. intent to treat); RR = miera odpovede (z angl. response rate); Bzmb = bortezomib; BzmbDx = bortezomib, dexametazón; VDDx = vinkristín, doxorubicín, dexametazón; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (z angl. very good partial response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); OR = pomeru šancí (z angl. odds ratio).

*Primárny cieľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru šancí 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 BzmbDx a 52/242 [21 %] v skupine VDDx).

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

V štúdií MMY-3010 bola indukčná liečba s bortezomibom kombinovaným s talidomidom a dexametazónom [BzmbTDx, n = 130] porovnávaná s talidomidom-dexametazónom [TDx, n = 127]. Pacienti v skupine BzmbTDx 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 BzmbTDx a u 78 (61 %) pacientov v skupine TDx. V oboch liečených skupinách bol podobný demografický profil pacientov, ako aj východiskový charakter ochorenia. Pacienti v skupine

BzmbTDx, resp. TDx, mali priemerný vek 57, resp. 56 rokov, 99 %, resp. 98 %, pacientov bolo Kaukazskej rasy a 58 %, resp. 54 %, bolo mužov. V skupine BzmbTDx bolo 12 % pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikových z hľadiska cytogenetiky verzus 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 liečených skupinách.

Primárne ciele 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 ciele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY-3010

Ciele	BzmbTDx	TDx	OR; 95 % CI; 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 % CI)	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 % CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near complete response); ITT = s úmyslom liečby (z angl. intent to treat); RR = miera odpovede (z angl. response rate); Bzmb = bortezomib; BzmbTDx = bortezomib, talidomid, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial ratio); OR = pomeru šanci (z angl. odds ratio)
*Primárny cieľ

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

Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu Bzmb

Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu (podávanom 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 jednoramennej štúdii fázy II 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 s 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 mesiaca. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežitia signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší v skupine bortezomibu.

Zo 669 zapísaných pacientov 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 počiatočné hladiny β_2 -mikroglobulínu boli všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežitie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené v skupine bortezomibu.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Stredná hodnota prežitia všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie < 1 až 36+ mesiacov). Toto prežitie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežitia 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 a typu predchádzajúcej terapie. Pacienti, ktorí absolvovali 2-3 predchádzajúce terapeutické schémy mali frekvenciu odpovede 32 % (10/32), a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém, mali frekvenciu odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 14: Súhrn výsledkov ochorenia 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	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb n=202 ^a
TTP, mesiace [95 % CI]	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 prežitia, % [95 % CI]	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 (%)	Bzmb n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb 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)**
Stredná dĺžka 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 terapie (ITT)

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

^c Reagujúca populácia zahŕňajúca pacientov, ktorí mali výrazné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

^d p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrant 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 (z angl. Time to Progression)

CI = interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Bzmb = bortezomib; Dx = dexametazón

CR = kompletná odpoveď (z angl. Complete Response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near Complete response)

PR = čiastočná odpoveď (z angl. Partial Response); MR = minimálna odpoveď (z angl. 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 lbortezomibu u pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom

Otvorená randomizovaná štúdia non-inferiority fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť subkutánneho verzus intravenózneho podania 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 subkutánou, alebo intravenóznou cestou v 8 cykloch. Pacienti, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď (menej ako kompletná odpoveď [CR]) 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 $< 50\,000/\mu\text{l}$ 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 bola konzistentná pre subkutánne a intravenózne podanie (tabuľka 15).

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

	Skupina podávania bortezomibu intravenózne		Skupina podávania bortezomibu subkutánne
Populácia s hodnotenou odpoveďou	n=73		n=145
Miera odpovede po 4 cykloch n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
p-hodnota ^a			
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)	0,0001	76 (52)
p-hodnota ^a			
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Populácia so zámerom terapie^b	n = 74		n = 148
TTP, mesiace	9,4		10,4
(95 % CI)	(7,6; 10,6)	0,839 (0,564; 1,249)	(8,5; 11,7)
Miera rizika (95 % CI) ^c			
p-hodnota ^d		0,38657	
Prežívanie bez progresie, mesiace	8,0		10,2
(95 % CI)	(6,7; 9,8)	0,824 (0,574; 1,183)	(8,1; 10,8)
Miera rizika (95 % CI) ^c			
p-hodnota ^d		0,295	
Celkové prežívanie 1 rok (%)^e	76,7		72,6
(95 % CI)	(64,1; 85,4)		(63,1; 80,0)

a p-hodnota je pre hypotézu non-inferiority, že skupina SC si udrží aspoň 60 % z pomeru odpovedí v skupine IV.

b do štúdie bolo zaradených 222 subjektov; 221 subjektov bolo liečených bortezomibom

c Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli upravenom pre stratifikačné faktory: ISS štádium (z angl. International Staging System) a počet predchádzajúcich línii liečby.
d Log rank test upravený pre stratifikačné faktory: ISS štádium (z angl. International Staging System) a počet predchádzajúcich línii liečby.
e Priemerné trvanie sledovania je 11,8 mesiaca

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, kým dostávali liečbu založenú na antracyklínoch. Primárny cieľ účinnosti bol TTP, kým sekundárne ciele účinnosti boli OS a ORR (CR+PR), použitím kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu krvi a kostnej drene (EBMT, z angl. European Group for Blood and Marrow Transplantation).

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 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Stredná hodnota TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov dostávajúcich monoterapiu bortezomibom v porovnaní s 9,3 mesiaca 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 strednom sledovaní 8,6 roka nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečenými skupinami. Stredná hodnota OS bol 30,8 mesiaca (95 % CI; 25,2-36,5 mesiaca) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiaca (95 % CI; 28,9-37,1 mesiaca) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom plus pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom.

Kombinovaná liečba bortezomibom a dexametazónom

Pre absenciu akéhokoľvek priameho porovnania medzi bortezomibom a bortezomibom v kombinácii s dexametazónom u pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom sa použila štatistická párová analýza (matched-pair analýza) 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 liečenej skupiny (napr. bortezomib v kombinácii s dexametazónom) a pacienti z porovnáwanej skupiny (napr. bortezomib) porovnávaní s ohľadom na súčasne pôsobiace faktory (confounding factors) individuálnym spárovaním subjektov. To minimalizuje pôsobenie pozorovaných súčasne pôsobiacich faktorov pri odhade účinku liečby pri použití nerandomizovaných údajov.

Bolo identifikovaných stodvadsaťsedem zodpovedajúcich si párov pacientov. Analýza preukázala zlepšenie ORR (CR+PR) (pomer šancí 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (miera rizika 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (miera rizika 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pre bortezomib v kombinácii s dexametazónom proti monoterapii bortezomibom.

Údaje o opakovanej liečbe bortezomibom pri relapse mnohopočetného myelómu sú obmedzené. Štúdia fázy II MMY-2036 (RETRIEVE) bola jednoskupinová otvorená štúdia 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 bortezomibu.

Primárnym cieľom 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 % CI: 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 (BzmbR-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 liečenej skupine BzmbR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; v 1., 4., 8., 11. deň, prestávka v 12.-21. deň), rituximab 375 mg/m² intravenózne. v 1. deň; cyklofosamid 750 mg/m² intravenózne. v 1. deň; doxorubicín 50 mg/m² intravenózne. v 1. deň a prednizón 100 mg/m² perorálne v 1. až 5. deň 21-denného terapeutického cyklu bortezomibu. U pacientov s odpoveďou zaznamenanou po prvýkrát v 6. cykle boli podané dva ďalšie terapeutické cykly.

Primárnym cieľom 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 liečenými 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 (stredná hodnota = 17 týždňov) a trvanie sledovania (stredná hodnota = 40 mesiacov) bolo porovnateľné v oboch liečených skupinách. Stredný počet 6 cyklov bolo podaných pacientom v oboch liečených skupinách, pričom 14 % pacientov v skupine BzmbR-CAP a 17 % pacientov v skupine R-CHOP dostalo ďalšie 2 cykly. Väčšina pacientov v oboch skupinách ukončila liečbu, 80 % v skupine BzmbR-CAP a 82 % v skupine R-CHOP. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 16:

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo štúdie LYM-3002

Výsledná účinnosť	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n: pacienti ITT	243	244	
Prežívanie bez progresie (IRC)^a			
Udalosti n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63
Stredná hodnota ^c (95 % CI) (mesiace)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) 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 % CI) = 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 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-hodnota ^g = 0,275

^a Na základe hodnotenia Nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) (len rádiografické údaje).

^b Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia. Miera rizika < 1 naznačuje výhodu pre BzmbR-CAP.

^c Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu funkcie prežitia.

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

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

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

^g P-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant 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; CI = interval spoľahlivosti, HR = miera rizika; OR = pomer šanci; ITT = s úmyslom liečby (z angl. intention to treat)

Stredná hodnota PFS bola podľa posúdenia skúšajúceho 30,7 mesiacov v skupine BzmbR-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 BzmbR-CAP v porovnaní so skupinou R-CHOP bol pozorovaný pre TTP (stredná hodnota 30,5 verus 16,1 mesiaca), TNT (stredná hodnota 44,5 verus 24,8 mesiaca) a TFI (stredná hodnota 40,6 verus 20,5 mesiaca). Stredná hodnota trvania kompletnej odpovede bola 42,1 mesiacov v skupine BzmbR-CAP v porovnaní s 18 mesiacmi v skupine R-CHOP. Trvanie celkovej odpovede bolo o 21,4 mesiaca dlhšie v skupine BzmbR-CAP (stredná hodnota 36,5 mesiaca verus 15,1 mesiaca v skupine R-CHOP). Záverečná analýza OS bola vykonaná po mediáne sledovania 82 mesiacov. Medián OS bol 90,7 mesiaca pre skupinu VcR-CAP v porovnaní s 55,7 mesiaca pre skupinu R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). Pozorovaný konečný median 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 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 nevyprovokoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). U 49 hodnotených pacientov, ktorým sa podávala dávka 1,6 mg/m² jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m² dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá celková odpoveď 67,3 % (vrátane kompletnej remisie (CR) 28,6 %) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bolo kombinované 1-ročné prežívanie 88,1 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bortezomibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikácii mnohopočetný myelóm a lymfóm z plášťových buniek (informácie o použití v pediatrickej 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 mladých dospelých pacientov s lymfatickými malignitami (pre-B bunková akútna lymfoblastická leukémia [ALL], T-bunková ALL a T-bunkový lymfoblastický lymfóm [LL]). Účinná opakovaná indukčná chemoterapia viacerými látkami bola podávaná v 3 blokoch. Bortezomib bol podávaný iba v Bloku 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 % CI: 46, 84); miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 44 % (95 % CI: 26, 62). U pacientov s B-ALL s relapsom 18-36 mesiacov od diagnózy ($n = 33$) bola miera CR 79 % (95 % CI: 61, 91) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 73 % (95 % CI: 54, 85). Miera CR u pacientov s prvým relapsom T-bunkovej ALL ($n = 22$) bola 68 % (95 % CI: 45, 86) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 67 % (95 % CI: 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 bortezomibom 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 zmiznutia periférnej neuropatie. Vyššie incidencie boli tiež zaznamenané v

případe 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 koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri 1,0 mg/m² dávke a od 89 do 120 ng/ml pri 1,3 mg/m² dávke.

Po intravenóznom boluse alebo subkutánnej injekcii 1,3 mg/m² dávky pacientom s mnohopočetným myelómom (n = 14 v intravenózne skupine, n = 17 v subkutánnej skupine), úplná systémová expozícia po podaní 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). Stredný geometrický pomer AUC_{last} bol 0,99 a 90 % interval spoľahlivosti bol 80,18 %-122,80 %.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1659 l do 3294 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 široko distribuuje do periférnych tkanív. V koncentračnom rozmedzí 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 izoenzy my 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 nasledovne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie (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 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 dávkou normalizovanú AUC bortezomibu. Hodnoty dávkou normalizovanej AUC 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 úvodná 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 poškodenia funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klírensu kreatinínu (CrCL) do nasledujúcich skupín: normálne ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$), mierne ($\text{CrCL} = 40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$), stredne závažné ($\text{CrCL} = 20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$) a závažné ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). 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. Expozícia bortezomibu (dávku 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 zvyšujúcim sa povrchom tela (BSA, z angl. body surface area). Geometrický priemer (% CV) klírensu bol 7,79 (25 %) l/hod/m², distribučný objem v ustálenom stave bol 834 (39 %) l/m² a polčas eliminácie 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 preukázal genotoxický potenciál. Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v štúdiách *in vitro* hodnotiacich chromozómové aberácie ovariálnych buniek čínskych škrečkov (CHO, z angl. Chinese hamster ovary) pri nízkych koncentráciách 3,125 µg/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol pozitívny pri *in vitro* testovaní na mutagenitu (Amesov test) a pri *in vivo* testovaní mikronukleu 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. Nerobili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa robilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdii na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch a vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú, alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie sa nerobili.

Vo viac-cyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarei; 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, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti u opíc a psov 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 u psov 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

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný roztok má použiť okamžite po príprave. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním sú v zodpovednosti používateľa. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml bezfarebná sklenená injekčná liekovka typu 1 so sivou bromobutylovou gumenou zátkou, utesnená svetlozeleným odstrániteľným hliníkovým tesnením, ktorá obsahuje 3,5 mg bortezomibu. Injekčná liekovka je balená v priesvitnom blistri, ktorý sa skladá z podložky a krytu. Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

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

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

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib SUN je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortezomib SUN sa nemá podávať intratekálne.

Návod na rekonštitúciu

Bortezomib SUN musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom.

Intravenózna injekcia

Jedna 10 ml injekčná liekovka Bortezomib SUN sa musí opatrne rekonštituovať s 3,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) použitím striekačky vhodnej veľkosti, bez odstránenia uzáveru injekčnej liekovky. Rozpustenie 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 opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je sfarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Subkutánna injekcia

Jedna 10 ml injekčná liekovka Bortezomib SUN sa musí opatrne rekonštituovať s 1,4 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) použitím striekačky vhodnej veľkosti, bez odstránenia uzáveru injekčnej liekovky. Rozpustenie 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 opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je sfarbený alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Likvidácia

Bortezomib SUN 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1102/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22 júl 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22 júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH HOOFFDORP
HOLANDSKO

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 v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP 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

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: manitol (E421)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Len na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Môže spôsobiť úmrtie, ak sa podá inými cestami.

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

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

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ. Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1102/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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 ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

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

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok
bortezomib
Len na subkutánne alebo intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3,5 mg

6. INÉ

Len na jednorazové použitie.
Môže spôsobiť úmrtie, ak sa podá inými cestami.

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

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

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred
svetlom.

CYTOTOXICKÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre používateľa

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

1. Čo je Bortezomib SUN a na čo sa používa

Bortezomib SUN 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 SUN sa používa na liečbu:

- **mnohopočetného myelómu** (rakovina kostnej drene) u pacientov starších ako 18 rokov:
 - samostatne alebo spolu s liekmi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón u pacientov, ktorých ochorenie sa zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu a u ktorých nebola transplantácia krvných kmeňových buniek úspešná alebo nie je vhodná.
 - v kombinácii s liekmi melfalan a prednizón u pacientov, ktorých ochorenie sa doteraz neliečilo, a ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvných kmeňových buniek.
 - v kombinácii s dexametazónom alebo s dexametazónom spolu s talidomidom u pacientov, ktorých ochorenie sa doteraz neliečilo a predtým, ako dostanú vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou krvných kmeňových buniek (indukčná liečba).
- **lymfómu z plášťových buniek** (druh rakoviny postihujúci lymfatické uzliny) u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších v kombinácii s liekmi rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón, u pacientov, ktorých ochorenie nebolo doteraz liečené a ktorí nie sú vhodní na transplantáciu krvných kmeňových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bortezomib SUN

Neužívajte Bortezomib SUN

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

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niečo z nasledovného:

- nízky počet červených alebo bielych krviniek
- problémy s krvácaním a/alebo nízky počet krvných doštičiek v krvi
- hnačku, zápchu, nevoľnosť alebo vracanie
- v minulosti ste mali problémy so stratou vedomia, závratmi alebo s pocitom omámenosti
- 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
- kŕče
- pásový opar (lokalizovaný v okolí očí alebo roztrúsený po tele)
- príznaky syndrómu lýzy tumoru ako napríklad svalové kŕče, svalová slabosť, zmätenosť, strata 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 liekom Bortezomib SUN, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek.

Ak máte lymfóm z kmeňových buniek a dostávate liek rituximab spolu s liekom Bortezomib SUN, povedzte svojmu lekárovi:

- ak si myslíte, že máte infekciu hepatitídy teraz alebo že ste ju mali v minulosti. V niekoľkých prípadoch sa u pacientov, ktorí mali hepatitídu B, opakovane vyskytla hepatitída, čo môže mať smrteľné následky. Ak ste boli v minulosti infikovaní hepatitídou B, váš lekár u vás dôkladne vyšetrí prejavy aktívnej hepatitídy B.

Pred začatím liečby liekom Bortezomib SUN si musíte prečítať písomné informácie pre používateľa všetkých liekov, ktoré sa majú užívať spolu s liekom Bortezomib SUN, 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

Bortezomib SUN sa nemá používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je známe, ako bude u nich liek účinkovať.

Iné lieky a Bortezomib SUN

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 nasledujúce 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*), na depresiu alebo iné stavy
- antidiabetiká užívané perorálne.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Bortezomib SUN, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 8 mesiacov po ukončení liečby. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak si pred začatím liečby želáte zmraziť svoje vajíčka.

Muži nemajú splodiť dieťa počas užívania Bortezomib SUN a majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 5 mesiacov po jej ukončení. Ak si želáte pred začatím liečby uchovať svoje spermie, poraďte sa so svojím lekárom.

Počas liečby liekom Bortezomib SUN nesmiete dojsť. Poradte sa so svojím lekárom, kedy po ukončení liečby je bezpečné začať nanovo s dojením.

Talidomid spôsobuje vrodené anomálie a úmrtie plodu. Ak sa Bortezomib SUN podáva spolu s talidomidom, musíte sa riadiť programom prevencie gravidity pri lieku talidomid (pozri písomnú informáciu pre používateľa talidomidu).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bortezomib SUN môže spôsobiť únavu, závraty, stratu vedomia alebo rozmazané videnie. Nevedzte vodiť ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, ak máte vedľajšie účinky; dokonca aj keď ste ich nepocítili, musíte byť stále opatrní.

3. Ako užívať Bortezomib SUN

Lekár stanoví vašu dávku lieku Bortezomib SUN na základe vašej výšky a hmotnosti (povrchu tela). Zvyčajná úvodná dávka lieku Bortezomib SUN 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 nežiaducich účinkov a od vášho zdravotného stavu (napr. problémy s pečeňou).

Progresívny mnohopočetný myelóm

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

Bortezomib SUN vám môže byť podávaný spolu s liekmi pegylovaný lipozomálny doxorubicín alebo dexametazón:

- Keď sa Bortezomib SUN podáva spolu s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, bude vám Bortezomib SUN podávaný vnútrožilovo alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín v dávke 30 mg/m² sa podá v 4. deň liečebného cyklu s Bortezomib SUN trvajúceho 21 dní vo forme intravenózneho infúzie po podaní injekcie lieku Bortezomib SUN. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).
- Keď sa Bortezomib SUN podáva spolu s dexametazónom, bude vám Bortezomib SUN podávaný vnútrožilovo alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň 21-dňového terapeutického cyklu lieku Bortezomib SUN. Môžete dostať až 8 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený mnohopočetný myelóm

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a **nie ste** hodní na transplantáciu krvných kmeňových buniek, Bortezomib SUN vám bude podávaný v kombinácii s dvoma ďalšími liekmi; melfalan a prednizón.

V tomto prípade je dĺžka liečebného cyklu 42 dní (6 týždňov). Dostanete 9 cyklov (54 týždňov).

- V 1. – 4. cykle sa Bortezomib SUN podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň.
 - V 5. – 9. cykle sa Bortezomib SUN podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň.
- Melfalan (9 mg/m²) a prednizón (60 mg/m²), užívané perorálne, sa podávajú v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu.

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm a **ste** vhodní na transplantáciu krvných kmeňových buniek, Bortezomib SUN vám bude podávaný vnútrožilovo (intravenózne) alebo pod kožu (subkutánne) s liekom dexametazón alebo s dexametazónom a talidomidom ako indukčná liečba:

- Keď sa Bortezomib SUN podáva spolu s dexametazónom, bude vám Bortezomib SUN podávaný vnútrožilovo alebo subkutánne ako liečebný cyklus trvajúci 21 dní. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň 21-dňového terapeutického cyklu lieku Bortezomib SUN.
Dostanete 4 cykly (12 týždňov).
- Keď sa Bortezomib SUN podáva spolu s talidomidom a dexametazónom, dĺžka liečebného cyklu je 28 dní (4 týždne).
Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň 28-dňového terapeutického cyklu lieku Bortezomib SUN. Talidomid sa podáva perorálne v dávke 50 mg denne až do 14. dňa prvého cyklu a ak je tolerovaný, dávka talidomidu sa zvýši na 100 mg v 15.-28. deň, a môže sa následne ďalej zvýšiť na 200 mg denne od druhého cyklu ďalej. Môžete dostať až 6 cyklov (24 týždňov).

Doteraz neliečený lymfóm z plášťových buniek

Ak ste sa ešte neliečili na lymfóm z plášťových buniek, budete dostávať Bortezomib SUN intravenózne alebo subkutánne spolu s liekmi rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón. Bortezomib SUN sa podáva intravenózne alebo subkutánne 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).

Nasledujúce lieky sa podávajú v 1. deň každého 21-dňového liečebného cyklu lieku Bortezomib SUN vo forme intravenózných infúzií:

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 liečebného cyklu lieku Bortezomib SUN.

Spôsob podávania Bortezomib SUN

Tento liek je na intravenózne alebo subkutánne použitie. Bortezomib SUN bude podávať zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických liekov.

Prášok Bortezomib SUN sa pred podaním musí rozpustiť. Urobí to odborný zdravotnícky personál.

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

Ak užijete viac lieku Bortezomib SUN, ako máte

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

V prípade nepravdepodobného predávkovania bude váš lekár sledovať vaše vedľajšie účinky.

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 SUN na liečbu mnohopočetného myelómu alebo lymfómu z plášťových buniek, ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak zaznamenáte niektorý z nasledujúcich 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, odpadávanie

- kašeľ a ťažkosti s dýchaním alebo tlak v hrudi.

Liečba liekom Bortezomib SUN môže vo všeobecnosti spôsobiť pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek vo vašej krvi. Budete preto musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby liekom Bortezomib SUN, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek. Môžete zaznamenať zníženie počtu:

- krvných doštičiek, čo môže spôsobiť ľahšiu tvorbu podliatin, alebo sa môže objaviť krvácanie bez jasnej príčiny (napr. krvácanie v črevách, žalúdku, ústach a ďasnách, krvácanie v mozgu alebo krvácanie pečene)
- červených krviniek, čo môže viesť k chudokrvnosti s príznakmi ako únava a bledosť
- bielych krviniek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na infekcie alebo príznaky podobné chrípke.

Mnohopočetný myelóm

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

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- nízky tlak krvi, náhle zníženie krvného tlaku v stoj, ktoré môže spôsobiť mdloby
- vysoký tlak krvi
- znížená funkčnosť vašich obličiek
- bolesť hlavy
- celkový pocit choroby, bolesť, závrat, pocit omámenosti, pocit slabosti alebo strata vedomia
- triaška
- infekcie vrátane pneumónie, respiračných infekcií, bronchitídy, plesňových infekcií, kašeľ a s hlienom, ochorenia podobného chrípke
- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele)
- bolesť na hrudi, dýchavičnosť spojená s námahou
- rôzne druhy vyrážky
- svrbenie kože, hrče na koži alebo suchá koža
- sčervenanie tváre alebo popraskanie drobných cievok
- sčervenanie kože
- dehydratácia
- pálenie záhy, nadúvanie, pocit na vracanie, plynatosť, bolesť brucha, krvácanie z čriev alebo žalúdka
- zmena fungovania pečene
- afty v ústach alebo na perách, sucho v ústach, vriedky v ústach alebo bolesť hrdla
- strata hmotnosti, strata chuti
- 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 agitovanosť, zmena vášho psychického stavu, dezorientácia
- opuch tela, vrátane okolia očí a iných častí tela.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity v hrudi, zvýšená alebo znížená srdcová frekvencia
- zlyhanie obličiek
- zápal žíl, krvné zrazeniny vo vašich žilách a pľúcach
- problémy s krvnými zrazeninami
- nedostatočný obeh
- zápal výstelky okolo vášho srdca alebo tekutina okolo vášho srdca
- infekcie vrátane infekcií močových ciest, chrípky, infekcií vírusom herpesu, infekcií ucha a celulitídy
- krvavá stolica alebo krvácanie zo slizníc, napr. úst, pošvy
- mozgovocievne poruchy
- paralýza, záchvaty, odpadávanie, poruchy pohybu, neprirodzené alebo zmenené alebo znížené vnímanie (cít, sluch, chuť, čuch), porucha pozornosti, triaška, šklbanie
- artritída, vrátane zápalu kĺbov prstov na rukách, nohách a čeľuste
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabráňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka. Niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, obtiažnym alebo sa zastaví, sipot
- čkanie, poruchy reči
- zvýšená alebo znížená tvorba moču (z dôvodu poškodenia obličiek), bolestivé močenie alebo krv/bielkoviny v moči, zadržiavanie tekutín
- zmenená hladina vedomia, zmätenosť, poškodenie alebo strata pamäti
- precitlivosť
- strata sluchu, hluchota alebo zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach
- hormonálne zmeny, ktoré môžu ovplyvniť vstrebávanie solí a vody
- nadmerná činnosť štítnej žľazy
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia na normálnu hladinu inzulínu
- podráždené alebo zapálené oči, nadmerná vlhkosť očí, bolesť očí, suchosť očí, infekcie očí, hrčka v očnom viečku (chalazión), červené a opuchnuté očné viečka, výtok z očí, poruchy videnia, krvácanie z očí
- opuchy lymfatických žliaz
- strnulosť kĺbov alebo svalov, pocit ťažoby, bolesti slabín
- vypadávanie vlasov alebo neprirodzená kvalita vlasov
- alergické reakcie
- sčervenanie alebo bolesť v mieste podania injekcie
- bolesť v ústach
- infekcie alebo zápal úst, vredy v ústach, v pažeráku, v žalúdku a črevách, niekedy súvisiace s bolesťou alebo krvácaním, nedostatočná pohyblivosť čriev (vrátane nepriechodnosti), bolesť brucha alebo pažeráka, ťažkosti s prehĺtaním, vracanie krvi
- kožné infekcie
- bakteriálne a vírusové infekcie
- infekcia zubov
- zápal pankreasu, upchatie žľčovodu
- bolesť pohlavných orgánov, problém dosiahnuť erekciu
- zvýšenie hmotnosti
- smäd
- hepatitída
- poruchy v mieste podania injekcie alebo súvisiace s injekciou
- kožné reakcie a poruchy (ktoré môžu byť závažné a život ohrozujúce), kožné vredy
- modriny, pády a poranenia

- zápal alebo krvácanie ciev, ktoré sa môže prejaviť ako malé červené alebo purpurové bodky (zvyčajne na nohách) až ako škvrny podobné modrine pod kožou alebo tkanivom
- nezhubné cysty
- závažný reverzibilný stav mozgu, ktorý zahŕňa záchvaty, vysoký krvný tlak, bolesť hlavy, únavu, zmätenosť, slepotu alebo iné problémy so zrakom.

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

- problémy so srdcom, vrátane infarktu, angíny
- závažný zápal nervov, ktorý môže spôsobiť paralýzu a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm)
- návaly horúčavy
- zmena farby žíl
- zápal miechového nervu
- problémy s uchom, krvácanie z ucha
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy
- Buddov-Chiariho syndróm (klinické príznaky spôsobené upchatím ciev pečene)
- zmenená alebo neprirodzená funkcia čriev
- krvácanie v mozgu
- žlté zafarbenie očí a kože (žltáčka)
- závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť hrude alebo úzkosť a/alebo závraty/odpadnutie, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps
- ochorenia prsníkov
- trhliny v pošve
- opuch pohlavných orgánov
- netolerancia alkoholu
- chudnutie alebo strata telesnej hmoty
- zvýšená chuť do jedla
- fistula
- výtok v kĺboch
- cysty vo výstelke kĺbov (synoviálne cysty)
- zlomeniny
- rozpadnutie svalových vlákien, ktoré vedie 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 krvnej transfúzii
- čiastočná alebo úplná strata zraku
- pokles sexuálnej túžby
- slintanie
- vydutie očí
- citlivosť na svetlo
- rýchle dýchanie
- bolesť v konečníku
- žľčové kamene
- pruh (hernia)
- poranenia
- lámavé alebo slabé nechty
- neprirodzené ložiská proteínov vo vašich životne dôležitých orgánoch
- kóma

- vrede v črevách
- zlyhanie viacerých orgánov
- smrť.

Lymfóm z plášťových buniek

Ak dostávate Bortezomib SUN 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 postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele)
- infekcie vírusom herpesu
- bakteriálne a vírusové infekcie
- respiračné infekcie, bronchitída, kašeľ s hlienom, ochorenie podobné chrípke
- plesňové infekcie
- precitlivenosť (alergická reakcia)
- neschopnosť tvorby dostatočného množstva inzulínu alebo rezistencia na normálnu hladinu inzulínu
- zadržiavanie tekutín
- ťažkosti alebo problémy so spánkom
- strata vedomia
- zmenená hladina vedomia, zmätenosť
- závrat
- zmeny v tlkote vášho srdca, vysoký krvný tlak, potenie
- poruchy videnia, rozmazané videnie
- zlyhanie srdca, srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity v hrudi, zvýšená alebo znížená srdcová frekvencia
- vysoký alebo nízky tlak krvi
- náhle zníženie krvného tlaku po postavení sa, ktoré môže spôsobiť mdloby
- dýchavičnosť spojená s námahou
- kašeľ
- čkanie
- zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach
- krvácanie z čriev alebo žalúdka
- pálenie záhy
- bolesť brucha, nadúvanie
- ťažkosti s prehĺtaním
- infekcia alebo zápal žalúdka a čriev
- bolesť brucha
- bolestivé ústa alebo pery, bolesť hrdla
- zmena fungovania pečene
- svrbenie kože

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

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- hepatitída
- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia), ktorej prejavy môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť hrude alebo úzkosť a/alebo závraty/odpadnutie, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps
- poruchy pohybu, paralýza, šklbanie
- závrat
- strata sluchu, hluchota
- poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabráňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka. Niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, obtiažnym alebo sa zastaví, sipot
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach
- žlté zafarbenie očí a kože (žltáčka)
- 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 paralýzu a ťažkosti s dýchaním (Guillainov-Barrého syndróm)

Hlásenie vedľajších účinkov

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. 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 SUN

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný roztok má použiť okamžite po príprave. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť používateľ. Rekonštituovaný roztok je však stabilný 8 hodín pri teplote do 25 °C pri

uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke; celkový čas uchovávania rekonstituovaného (zarobeného) lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

Bortezomib SUN je len na jednorazové použitie. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bortezomib SUN obsahuje

- Liečivo je bortezomib. Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (vo forme kyseliny boritej s manitolom).
- Ďalšou zložkou je manitol (E421).

Príprava injekcie na podanie do žily:

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu do žily obsahuje 1 mg bortezomibu.

Príprava injekcie na podanie pod kožu:

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu pod kožu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Ako vyzerá Bortezomib SUN a obsah balenia

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok je biely až sivobiely prášok alebo hmota. Jedno balenie Bortezomib SUN obsahuje číru sklenenú 10ml injekčnú liekovku s uzáverom svetlozelenej farby v priehľadnom blistrovom obale.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Хrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland

tel. +49 (0) 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. REKONŠTITÚCIA NA INTRAVENÓZNU INJEKCIU

Poznámka: Bortezomib SUN je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

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

- 1.1 **Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 3,5 ml** sterilného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok Bortezomib SUN použitím striekačky vhodnej veľkosti, bez odstránenia uzáveru injekčnej 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 opticky skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a bezfarebnosť. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok musí byť zlikvidovaný. Skontrolujte koncentráciu na injekčnej liekovke, aby ste sa ubezpečili, že sa podá správna dávka pre **intravenózne** podanie (1 mg/ml).
- 1.3 Rekonštituovaný roztok neobsahuje konzervačné látky a má sa podať bezprostredne po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť používateľ.

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovho povrchu tela.
- Pred použitím si potvrdte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená ako 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 roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok JE NA SUBKUTÁNNÉ ALEBO INTRAVENÓZNE PODANIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný.

Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podľa nižšie uvedeného návodu možno subkutánne podať len 3,5 mg injekčnú liekovku.

1. REKONŠTITÚCIA NA SUBKUTÁNNU INJEKCIU

Poznámka: Bortezomib SUN je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

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

- 1.1 **Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: opatrne pridajte 1,4 ml** sterilného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok Bortezomib SUN použitím striekačky vhodnej veľkosti, bez odstránenia uzáveru injekčnej 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 opticky skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a bezfarebnosť. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok musí byť zlikvidovaný. Skontrolujte koncentráciu na injekčnej liekovke, aby ste sa ubezpečili, že sa podá správna dávka pre **subkutánne** podanie (2,5 mg/ml).
- 1.3 Rekonštituovaný roztok neobsahuje konzervačné látky a má sa podať bezprostredne po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť používateľ.

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovho povrchu tela.
- Pred použitím si potvrdte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená ako subkutánne podanie).
- Podajte roztok pod kožu, pod 45-90° uhlom.
- Rekonštituovaný roztok sa podáva subkutánne do stehna (vpravo alebo vľavo) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo).
- Miesta podania injekcie sa majú striedať.
- Ak sa po subkutánnom podaní injekcie lieku Bortezomib SUN vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať Bortezomib SUN buď subkutánne s nižšou koncentráciou (1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

Bortezomib SUN 3,5 mg prášok na injekčný roztok JE NA SUBKUTÁNNE ALEBO INTRAVERNÓZNE PODANIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.