

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za injiciranje

bela do belkasta pogača ali prašek

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo VELCADE je indicirano za zdravljenje napredujočega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni mogoča.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic kemoterapija v velikih odmerkih ni primerna.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z deksametazonom ali deksametazonom in talidomidom indicirano za indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom plaščnih celic, ki še niso prejeli zdravljenja in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni mogoča.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom VELCADE mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Zdravilo VELCADE pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Zdravilo VELCADE mora rekonstituirati zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri zdravljenju napredujočega diseminiranega plazmocitoma (bolniki, ki so pred tem že prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja)

*Samostojno zdravljenje*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja.

Priporoča se, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Priporoča se tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 krogov zdravljenja z zdravilom VELCADE. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

*Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije*  
Zdravljenje z zdravilom VELCADE morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, se lahko zdravljenje z zdravilom VELCADE ponovno uvede, vendar s 25% manjšim odmerkom (1,3 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 0,7 mg/m<sup>2</sup> telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila VELCADE, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

#### *Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija*

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z zdravilom VELCADE šele po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

*Preglednica 1: Priporočena\* prilagoditev odmerjanja v primeru nevropatije v povezavi z bortezomibom*

| <b>Stopnja nevropatije</b>  | <b>Prilagoditev odmerjanja</b>  |
|---|---|
| Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izgube funkcije        | ni potrebna   |
| Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**) | zmanjšajte odmerek zdravila VELCADE na 1,0 mg/m <sup>2</sup><br>ali<br>spremenite shemo zdravljenja z zdravilom VELCADE na odmerek 1,3 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden                            |
| Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)  | prekinite zdravljenje z zdravilom VELCADE, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z zdravilom VELCADE in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden. |
| Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija         | ukinite zdravilo VELCADE  |

\* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušenj v obdobju trženja. Razvrstitev temelji na 4. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

\*\* *Instrumentalna ADL (Activities of Daily Living)*: zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

\*\*\* *Fizična ADL*: zajema kopanje, oblačenje in slačenje, hranjenje, uporabo stranišča, jemanje zdravil, ne zajema pa bolnikov, priklenjenih na posteljo zaradi bolezni.

#### *Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan kroga zdravljenja, po injiciranju zdravila VELCADE.

Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 krogov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odgovorom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva kroga po prvi ugotovitvi popolnega odgovora, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od

8 krogov. Bolniki, pri katerih se koncentracija paraproteinov po 8. krogih še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

Za dodatne informacije o pegiliranem liposomskem doksorubicinu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

#### *Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje deksametazon peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v krogu zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolniki, ki prejemajo kombinirano zdravljenje in po 4 krogih zdravljenja dosežejo odgovor ali so stabilni, lahko prejmejo enako zdravljenje še največ 4 dodatne kroge.

Za dodatne informacije o deksametazonu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

#### *Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom*

Za prilagoditev odmerjanja zdravila VELCADE pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila, za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj.

#### Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

##### *Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šesttedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1-4 se zdravilo VELCADE daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v krogih 5-9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči vsaj 72 ur.

Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Bolnik prejme devet krogov kombiniranega zdravljenja.

*Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

| <b>Odmerjanje zdravila VELCADE dvakrat na teden (krogi 1-4)</b> |          |     |     |     |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|-----|-----|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>Teden</b>  | <b>1</b> |     |     |     | <b>2</b> |          | <b>3</b> | <b>4</b> |          | <b>5</b> |          | <b>6</b> |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                  | dan      | --  | --  | dan | dan      | dan      | pre-     | dan      | dan      | dan      | dan      | premor   |
|   | 1        |     |     | 4   | 8        | 11       | mor      | 22       | 25       | 29       | 32       |          |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>P (60 mg/m <sup>2</sup> )           | dan      | dan | dan | dan | --       | --       | pre-     | --       | --       | --       | --       | premor   |
|   | 1        | 2   | 3   | 4   |          |          | mor      |          |          |          |          |          |
| <b>Odmerjanje zdravila VELCADE enkrat na teden (krogi 5-9)</b>  |          |     |     |     |          |          |          |          |          |          |          |          |
| <b>Teden</b>  | <b>1</b> |     |     |     | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |          | <b>5</b> |          | <b>6</b> |          |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                  | dan      | --  | --  | --  | dan      | pre-     | dan      |          | dan      |          | premor   |          |
|   | 1        |     |     |     | 8        | mor      | 22       |          | 29       |          |          |          |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>P (60 mg/m <sup>2</sup> )           | dan      | dan | dan | dan | --       | pre-     | --       |          | --       |          | premor   |          |
|   | 1        | 2   | 3   | 4   |          | mor      |          |          |          |          |          |          |

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

#### *Prilaganje odmerka med zdravljenjem in ob ponovni uvedbi kombiniranega zdravljenja z melfalanom in prednizonom*

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti  $\geq 70 \times 10^9/l$  in celokupno število nevtrofilcev (ANC - Absolute Neutrophil Count) mora biti  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom zdravljenja.

Preglednica 3: Prilaganje odmerkov med kasnejšimi krogi zdravljenja z zdravilom VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

| Toksičnost  | Prilagoditev ali zakasnitev odmerka   |
|---|---|
| <p><i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Če je bila v prejšnjem krogu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija s krvavitvijo</li> </ul>   | V naslednjem krogu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25%.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Če je na dan odmerjanja zdravila VELCADE (razen dneva 1) število trombocitov <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> ali ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math></li> </ul>                                      | Zdravljenje z zdravilom VELCADE prekinite.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Če preskočite več odmerkov zdravila VELCADE v enem krogu zdravljenja (<math>\geq 3</math> odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali <math>\geq 2</math> odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)</li> </ul> | Odmerek zdravila VELCADE je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ )   |
| <p><i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math></i></p>   | Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z zdravilom VELCADE zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila VELCADE, kot je opisano v preglednici 1. |

Za dodatne informacije o melfalanu in prednizonu, glejte ustrezna Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in so primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje)

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je  $1,3 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolnik prejme štiri kroge zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je  $1,3 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevnem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če odmerek dobro prenaša se ga lahko poveča na 100 mg od 15. do 28. dneva in nato od 2. kroga zdravljenja naprej na 200 mg na dan (glejte preglednico 4).

Bolnik prejme štiri kroge kombiniranega zdravljenja. Priporoča se, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna kroga zdravljenja.

*Preglednica 4: Odmerjanje zdravila VELCADE pri kombiniranem zdravljenju pri bolnikih, s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.*

| Vc+ Dx   | krog 1 do 4                 |                  |                  |        |        |
|----------|-----------------------------|------------------|------------------|--------|--------|
|          | Teden                       | 1                | 2                | 3      |        |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) | dan 1, 4         | dan 8, 11        | premor |        |
| Dx 40 mg | dan, 1, 2, 3, 4             | dan 8, 9, 10, 11 | -                |        |        |
| Vc+Dx+T  | krog 1                      |                  |                  |        |        |
|          | Teden                       | 1                | 2                | 3      | 4      |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) | dan 1, 4         | dan 8, 11        | premor | premor |
|          | T 50 mg                     | na dan           | na dan           | -      | -      |
|          | T 100 mg <sup>a</sup>       | -                | -                | na dan | na dan |
|          | Dx 40 mg                    | dan 1, 2, 3, 4   | dan 8, 9, 10, 11 | -      | -      |
|          | krogi 2 do 4 <sup>b</sup>   |                  |                  |        |        |
|          | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> ) | dan 1, 4         | dan 8, 11        | premor | premor |
|          | T 200 mg <sup>a</sup>       | na dan           | na dan           | na dan | na dan |
|          | Dx 40 mg                    | dan 1, 2, 3, 4   | dan 8, 9, 10, 11 | -      | -      |

Vc = VELCADE; Dx = deksametazon; T = talidomid

<sup>a</sup> V 3. tednu 1. kroga se lahko odmerek talidomida poveča na 100 mg samo, če bolnik dobro prenaša odmerek 50 mg in na 200 mg v 2. krogu, če bolnik dobro prenaša odmerek 100 mg.

<sup>b</sup> Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 krogih, lahko prejmejo do 6 krogov zdravljenja.

#### *Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev*

Za prilagoditev odmerjanja zdravila VELCADE je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo zdravilo VELCADE v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

#### Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL- Mantle Cell Lymphoma) še ni bil zdravljen

*Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP)*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporoča se, da bolnik prejme šest krogov zdravljenja z zdravilom VELCADE, vendar pa lahko bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE so: 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina.

Bolnik jemlje 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

#### *Prilaganje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic*

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti  $\geq 100.000$  celic/ $\mu$ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC-Absolute Neutrophil Count) mora biti  $\geq 1.500$  celic/ $\mu$ l.

- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov  $\geq 75.000$  celic/ $\mu$ l.
- Koncentracija hemoglobina  $\geq 8$  g/dl (80 g/l).
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo zdravila VELCADE povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5.

Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno, je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

*Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic*

| <b>Toksičnost</b>   | <b>Prilagoditev ali zakasnitev odmerka</b>  |
|---|---|
| <i>Hematološka toksičnost</i>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje <math>\geq 3</math>, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov <math>&lt; 10.000</math> celic/<math>\mu</math>l</li> </ul>                   | <p>Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če po prekinitvi zdravljenja z zdravilom VELCADE toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z zdravilom VELCADE ukiniti.</li> <li>• Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l, lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z <math>1,3</math> mg/<math>m^2</math> na <math>1</math> mg/<math>m^2</math> ali z <math>1</math> mg/<math>m^2</math> na <math>0,7</math> mg/<math>m^2</math>).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je na dan odmerjanja zdravila VELCADE (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov <math>&lt; 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l ali ANC <math>&lt; 750</math> celic/<math>\mu</math>l.</li> </ul> | Zdravljenje z zdravilom VELCADE prekinite.  |
| <i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math> povezana z uporabo zdravila VELCADE</i>  | Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/ $m^2$ na $1$ mg/ $m^2$ ali z $1$ mg/ $m^2$ na $0,7$ mg/ $m^2$ ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z zdravilom VELCADE zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila VELCADE, kot je opisano v preglednici 1.   |

Kadar dajemo zdravilo VELCADE v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

## Posebne skupine bolnikov

### *Starejši bolniki*

Ni dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, ki so starejši od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka.

Študij o uporabi zdravila VELCADE pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati. V študiji z zdravilom VELCADE pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic še ni bil zdravljen, je bilo 42,9% bolnikov starih 65-74 let in 10,4% bolnikov starih  $\geq 75$  let. Bolniki, stari  $\geq 75$  let, so oba režima zdravljenja, VcR-CAP in R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom zdravila VELCADE 0,7 mg/m<sup>2</sup> na injekcijo v prvem krogu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m<sup>2</sup> (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

*Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka zdravila VELCADE pri bolnikih z boleznijo jeter*

| Stopnja jetrne okvare* | Koncentracija bilirubina              | Koncentracija SGOT (AST) | Prilagoditev začetnega odmerka  |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| blaga                  | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$          | $> \text{ULN}$           | ni potrebna   |
|                        | $> 1,0 \times -1,5 \times \text{ULN}$ | katera koli              | ni potrebna   |
| zmerna                 | $> 1,5 \times -3 \times \text{ULN}$   | katera koli              | Zmanjšati odmerek zdravila VELCADE v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m <sup>2</sup> . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m <sup>2</sup> . |
| huda                   | $> 3 \times \text{ULN}$               | katera koli              |   |

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

AST = aspartat-aminotransferaza; ULN - zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN - upper limit of the normal range).

\* Na osnovi klasifikacije okvare jeter (blaga, zmerna, huda) Delovne skupine za disfunkcije organov nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL]  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) farmakokinetika bortezomiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko bortezomiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo (CrCL  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo bortezomiba, je treba zdravilo VELCADE injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila VELCADE pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni na voljo priporočil za odmerjanje.

## Način uporabe

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.



Zdravila VELCADE se ne sme dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

#### *Intravensko injiciranje*

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Rekonstituirano raztopino dajte naenkrat v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije preko perifernega ali osrednjega intravenskega katetra, čemur naj sledi izpiranje katetra z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči vsaj 72 ur.

Pri sočasni uporabi zdravila VELCADE z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za navodila za odmerjanje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi zdravila VELCADE z drugimi zdravili, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kadar se zdravilo VELCADE uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili je treba prebrati Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z zdravilom VELCADE. Pri sočasni uporabi s talidomidom je potrebna posebna pozornost pri preverjanju nosečnosti in ukrepih za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

#### Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba zdravila VELCADE je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo intravenski uporabi, zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravenski ali subkutani uporabi. Zdravila VELCADE ne smete dajati intratekalno.

#### Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so slabost, driska, bruhanje in zaprtje. Občasno so poročali o primerih zapore črevesja (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike z zaprtjem skrbno spremljati.

#### Toksični učinki na hematološki sistem

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z zdravilom VELCADE pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40% in v študiji MCL 50% začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s številom trombocitov pred zdravljenjem (90% od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov < 75.000/ $\mu$ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l (vključno s 14% bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ $\mu$ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ $\mu$ l, jih je le 14% imelo med preskušanjem število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela zdravilo VELCADE (VcR-CAP), večja (56,7% proti 5,8%) v primerjavi s skupino, ki zdravila VELCADE ni prejela (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon

[R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3% v VcR-CAP in 5,0% v R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (VcR-CAP: 4 bolniki [1,7%]; R-CHOP: 3 bolniki [1.2%]). V skupini VcR-CAP je prejelo infuzijo trombocitov 22,5% bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9% bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom VELCADE so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka zdravila VELCADE določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z zdravilom VELCADE in je število trombocitov < 25.000/ $\mu$ l, ali če se bolnik zdravi z zdravilom VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov < 30.000/ $\mu$ l (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnikih tveganja za krvavitev.

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE je treba pogosto spremljati število krvnih celic z diferencialno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o transfuziji trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z MCL so opažali prehodno nevtropenijo, ki je bila med krogi zdravljenja reverzibilna. Znakov kumulativne nevtropenije ni bilo. Število nevtrofilcev je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. V študiji LYM-3002 je podporno zdravljenje s kolonijami spodbujajočih faktorjev prejelo 78% bolnikov v skupini VcR-CAP in 61% bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in jih takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

#### Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom VELCADE, priporočamo, da razmislite o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. V študiji faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo zdravil VELCADE+melfalan+prednizon pogostejša, kot pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo melfalan+prednizon (14% v primerjavi s 4%).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini VcR-CAP 6,7% in v skupini R-CHOP 1,2% (glejte poglavje 4.8).

#### Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z zdravilom VELCADE vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z zdravilom VELCADE skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom VELCADE, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCv), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku zdravila VELCADE. Kot del diferencialne diagnoze težav CŽS je treba pri bolnikih redno spremljati pojav novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z zdravilom VELCADE prekiniti.

### Periferna nevropatija

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije (z ali brez senzorične periferne nevropatije). Pojavnost periferne nevropatije se poveča v začetku zdravljenja in doseže najvišjo vrednost v 5. krogu zdravljenja.

Priporočamo, da bolnike skrbno spremljate in ugotavljate simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperestezijsko, hipestezijsko, parestezijsko, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerke ali shemo odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo VELCADE v kombinaciji z zdravili, ki so povezana s pojavom nevropatije (npr. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov (z zdravljenjem povezane) nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Poleg periferne nevropatije lahko avtonomna nevropatija prispeva k nastanku nekaterih neželenih učinkov npr. posturalne hipotenzije in hudega zaprtja z ileusom. Podatki o avtonomni nevropatiji in tem, koliko le-ta prispeva k tem neželenim učinkom, so omejeni.

### Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

### Hipotenzija

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opažamo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob zdravlju VELCADE (injiciranim intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z zdravilom VELCADE. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z bolusno infuzijo zdravila VELCADE. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z bortezomibom oz. bortezomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejema zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, svetujemo previdnost. Zdravljenje ortostatske oz. posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubijo zavest.

### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VELCADE so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI - Magnetic Resonance Imaging). Če se pri bolniku pojavi PRES, je treba zdravljenje z zdravilom VELCADE prekiniti.

### Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z bortezomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novim pojavom zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje

tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja. Bolnike z dejavniki tveganja za srčno bolezen ali z obstoječo srčno boleznijo je treba skrbno spremljati.

#### Elektrokardiogram (EKG)

V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih podaljšanja QT intervala. Vzroka za podaljšanje QT intervala niso ugotovili.

#### Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VELCADE so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski pljučni bolezni neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so se končali s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti rentgensko slikanje prsnega koša za oceno potencialnih pljučnih sprememb po zdravljenju.

V primeru pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov (npr.: kašelj, dispneja) je potrebna takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom VELCADE je potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so akutno mielogeno levkemijo zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) skupaj z daunorubicinom in zdravilom VELCADE, umrli zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so ustavili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v **24 urni** kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) ni priporočljiv.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so pogosti ledvični zapleti. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Okvara jeter

Bortezomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je izpostavljenost bortezomibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki zdravila VELCADE in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Učinki na jetra

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so zdravilo VELCADE prejeli sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z bortezomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

#### Sindrom tumorske lize

Bortezomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazmacitomske in MCL celice, zato lahko povzroči zaplete s sindromom tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

#### Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejmejo bortezomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar se daje bortezomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike je treba potrditi normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

#### Reakcije, povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so serumska bolezen, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* kažejo, da je borteomib šibek zaviralec izoencimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7%) encima CYP2D6 pri presnovi borteomiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove s CYP2D6 vplival na skupno izločanje borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC borteomiba za 35% (CI<sub>90%</sub> (1.032 do 1.772)). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo borteomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem) skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega zaviralca encima CYP2C19, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek rifampicina, močnega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 6 bolnikov pokazala povprečno zmanjšanje AUC borteomiba za 45%. Ker se lahko zmanjša učinkovitost, se sočasne uporabe borteomiba z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ne priporoča.

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je na osnovi podatkov 7 bolnikov ocenjevala učinek deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil za učinkovini melfalan in prednizon na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko) je pokazala 17% zvečanje srednje vrednosti AUC borteomiba (na osnovi podatkov 21 bolnikov). Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušaji so pri bolnikih z diabetesom, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in zdravilo VELCADE, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmere antidiabetika.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med in še 3 mesece po zdravljenju.

##### Nosečnost

Za borteomib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Teratogenost borteomiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah borteomib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov borteomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Zdravila VELCADE se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z zdravilom VELCADE.

Če se zdravilo VELCADE uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo morate seznaniti s potencialnim tveganjem za plod.

Talidomid je učinkovina z znanim teratogenim učinkom pri ljudeh. Povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid (Thalidomide Pregnancy Prevention Programme). Bolniki, ki prejemajo zdravilo VELCADE v kombinaciji s talidomidom morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila s talidomidom.

#### Dojenje

Ni znano, ali se bortezomib izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med zdravljenjem z zdravilom VELCADE dojenje prekiniti.

#### Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi zdravila VELCADE niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo VELCADE ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba tega zdravila je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolniki morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdni in naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji.

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanjem apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

#### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

##### *Diseminirani plazmocitom*

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z zdravilom VELCADE. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z zdravilom VELCADE z odmerkom 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine in so vključeni v preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je zdravilo VELCADE prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

Preglednica 7: Neželjeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom VELCADE v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije<sup>#</sup>

| Organski sistem   | Pogostnost   | Neželjeni učinek  |
|---|--------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni   | Pogosti      | herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*   |
|   | Občasni      | okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis <sup>#</sup> , bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob* |
|   | Redki        | meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti  |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | Redki        | maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema  | Zelo pogosti | trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*  |
|   | Pogosti      | levkopenija*, limfopenija*  |
|   | Občasni      | pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija <sup>#</sup>  |
|   | Redki        | diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezni trombocitov NOS, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro) <sup>#</sup> , bolezni krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija  |
| Bolezni imunskega sistema   | Občasni      | angioedem <sup>#</sup> , preobčutljivost*   |
|   | Redki        | anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije   |
| Bolezni endokrinega sistema   | Občasni      | Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona   |
|   | Redki        | hipotiroidizem  |
| Presnovne in prehranske motnje  | Zelo pogosti | zmanjšan apetit   |
|   | Pogosti      | dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*  |
|   | Občasni      | sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalcemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine   |
|   | Redki        | hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola  |
| Psihiatrične motnje   | Pogosti      | motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*   |
|   | Občasni      | duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir   |
|   | Redki        | samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido   |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Bolezni živčevja                              | Zelo pogosti | nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevralgija*   |
|   | Pogosti      | motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*   |
|   | Občasni      | tremor, periferna senzorična in motorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom#, nevrotoksičnost, motnje s krči*, post-herpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija   |
|   | Redki        | možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možgansko-žilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréjev sindrom#, demielizacijska polinevropatija# |
| Očesne bolezni                                | Pogosti      | zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*  |
|   | Občasni      | krvavitve v očesu*, okužba veke*, halazij#, blefaritis#, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa  |
|   | Redki        | poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Pogosti      | vertoglavica*   |
|   | Občasni      | disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*  |
|   | Redki        | ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS   |
| Srčne bolezni                                 | Občasni      | tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitanje, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija   |
|   | Redki        | atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), Torsade de pointes, nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj   |
| Žilne bolezni                                 | Pogosti      | hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*  |
|   | Občasni      | cerebrovaskularni dogodek#, globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, pordelost*, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*   |
|   | Redki        | periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca   |



|   |  |  |
|---|--|--|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti  | dispneja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*   |
|   | Občasni  | pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev#, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih   |
|   | Redki  | respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezen bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - Upper-airway cough syndrome)   |
| Bolezni prebavil  | Zelo pogosti   | navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje  |
|   | Pogosti  | krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v žrelu in grlu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezen ust*, flatulenca   |
|   | Občasni  | pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*, neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i> )*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezen prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk* |
| Redki   | akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato |  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | Pogosti  | nenormalne koncentracije jetrnih encimov*  |
|   | Občasni  | hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza   |
|   | Redki  | odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza  |
| Bolezni kože in podkožja                                | Pogosti  | izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža   |
|   | Občasni  | multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, bolezen las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*   |
|   | Redki  | kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, podkožne krvavitve, livedo retikularis, zatrdlina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezen kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezen nohtov   |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Zelo pogosti | mišično-skeletna bolečina*  |
|   | Pogosti      | mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost   |
|   | Občasni      | trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek težkosti   |
|   | Redki        | rabdomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezni kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva*, sinovialna cista   |
| Bolezni sečil   | Pogosti      | okvara ledvic*  |
|   | Občasni      | akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi bolezni sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija  |
|   | Redki        | draženje sečnega mehurja  |
| Motnje reprodukcije in dojk                           | Občasni      | krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija   |
|   | Redki        | bolezni mod*, prostatitis, bolezni dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve   |
| Prirojene in dedne genetske okvare                    | Redki        | aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | Zelo pogosti | zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija  |
|   | Pogosti      | edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelost*   |
|   | Občasni      | poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, bolezni sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ekstrapozicija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja* |
|   | Redki        | smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno)*, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka   |
| Preiskave   | Pogosti      | zmanjšana telesna masa  |
|   | Občasni      | hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina   |
|   | Redki        | nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvišana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*                                |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih        | Občasni      | padci, kontuzije  |
|   | Redki        | reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*  |
| Kirurški in drugi medicinski posegi                   | Redki        | aktivacija makrofagov   |

NOS (not otherwise specified) = ni drugače določeno

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

# neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

### *Limfom plaščnih celic (MCL)*

Varnostni profil zdravila VELCADE pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z zdravilom VELCADE v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane spodaj.

Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (VcR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1%) in ishemija miokarda (1,3%). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi zdravila VELCADE. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile  $\geq 5\%$  večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in bolezn las.

V preglednici 8 so navedeni ugotovljeni neželeni učinki s pogostnostjo  $\geq 1\%$ , ki je bila podobna ali večja v skupini VcR-CAP in z najmanj verjetno ali možno vzročno povezanostjo s komponentami v skupini VcR-CAP. Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v skupini VcR-CAP, ki so na osnovi podatkov študij diseminiranega plazmocitoma in po mnenju raziskovalcev najmanj verjetno ali možno povezani z uporabo zdravila VELCADE.

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

*Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z VcR-CAP v kliničnem preskušanju*

| <b>Organski sistem</b>                        | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinek</b>  |
|---|-------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni             | Zelo pogosti      | pljučnica*  |
|   | Pogosti           | sepsa (vključno s septičnim šokom)*, herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), okužba s herpes virusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba *, herpes simpleks* |
|   | Občasni           | okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema          | Zelo pogosti      | trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija *, levkopenija*, anemija*, limfopenija*  |
|   | Občasni           | pancitopenija*  |
| Bolezni imunskega sistema                     | Pogosti           | preobčutljivost*  |
|   | Občasni           | anafilaktična reakcija  |
| Presnovne in prehranske motnje                | Zelo pogosti      | zmanjšan apetit   |
|   | Pogosti           | hipokaliemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi *, hiponatriemija *, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine  |
|   | Občasni           | sindrom tumorske lize   |
| Psihiatrične motnje                           | Pogosti           | motnje spanja*  |
| Bolezni živčevja                              | Zelo pogosti      | periferna senzorična nevropatija, disestezija *, nevralgija*  |
|   | Pogosti           | nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorična in motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija                      |
|   | Občasni           | neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja   |
| Očesne bolezni                                | Pogosti           | nenormalen vid *  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Pogosti           | disakuza (vključno s tinitusom)*  |
|   | Občasni           | vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)   |
| Srčne bolezni                                 | Pogosti           | fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*  |
|   | Občasni           | srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)   |
| Žilne bolezni                                 | Pogosti           | hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija  |

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti      | dispneja*, kašelj*, kolcanje   |
|   | Občasni      | sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)  |
| Bolezni prebavil  | Zelo pogosti | navzea in bruhanje *, driska*, stomatitis*, zaprtje  |
|   | Pogosti      | krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v žrelu in grlu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust* |
|   | Občasni      | kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i> )*   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | Pogosti      | hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)  |
|   | Občasni      | odpoved jeter  |
| Bolezni kože in podkožja                                | Zelo pogosti | bolezni las*   |
|   | Pogosti      | srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | Pogosti      | mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih   |
| Bolezni sečil   | Pogosti      | okužba sečil *   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | Zelo pogosti | zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija   |
|   | Pogosti      | edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*  |
| Preiskave   | Pogosti      | hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa   |

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reaktivacija virusa herpes zoster*

##### Diseminirani plazmocitom

V Vc+M+P (Velcade + melfalan + prednizon) skupini študije je protivirusna zdravila kot profilakso prejelo 26% bolnikov. V skupini, zdravljeni z Vc+M+P, je pri 17% bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila kot profilakso, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3% bolnikov.

##### Limfom pljučnih celic

V VcR-CAP skupini študije je protivirusna zdravila prejelo 137 od 240 bolnikov (57%). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini VcR-CAP je bila 10,7% pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila pa 3,6% (glejte poglavje 4.4).

##### *Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)*

##### Limfom pljučnih celic

Do okužbe, povzročene z virusom HBV, s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8% (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela zdravila VELCADE (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP) in pri 0,4% (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo VELCADE v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina VcR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z VcR-CAP ali s R-CHOP (0,8% v primerjavi z 1,2%).

##### *Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju*

##### Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih zdravila VELCADE pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

*Preglednica 9: Pojavnost periferne nevropatije med uvajalnim zdravljenjem glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije*

|                                      | IFM-2005-01       |                   | MMY-3010         |                    |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                                      | VDDx<br>(n = 239) | VcDx<br>(n = 239) | TDx<br>(n = 126) | VcTDx<br>(n = 130) |
| pojavnost PN (%)                     |                   |                   |                  |                    |
| vse stopnje PN                       | 3                 | 15                | 12               | 45                 |
| ≥ stopnja 2 PN                       | 1                 | 10                | 2                | 31                 |
| ≥ stopnja 3 PN                       | < 1               | 5                 | 0                | 5                  |
| prekinitev zdravljenja zaradi PN (%) | < 1               | 2                 | 1                | 5                  |

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VcDx = VELCADE, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; VcTDx = VELCADE, talidomid, deksametazon; PN = periferna nevropatija

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, in polinevropatija.

#### Limfom pljučnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z zdravilom VELCADE, skupaj z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CAP), je navedena v spodnji preglednici:

*Preglednica 10: Pojavnost periferne nevropatije v študiji LYM-3002 glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije*

|                                      | VcR-CAP<br>(n = 240) | R-CHOP<br>(n = 242) |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|
| pojavnost PN (%)                     |                      |                     |
| vse stopnje PN                       | 30                   | 29                  |
| ≥ stopnja 2 PN                       | 18                   | 9                   |
| ≥ stopnja 3 PN                       | 8                    | 4                   |
| prekinitev zdravljenja zaradi PN (%) | 2                    | < 1                 |

VcR-CAP = VELCADE, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon; R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; PN = periferna nevropatija

Periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija.

#### Starejši bolniki z MCL

V skupini VcR-CAP je bilo 42,9% bolnikov starih 65-74 let in 10,4% bolnikov, starih ≥ 75 let. Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako VcR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini VcR-CAP 68% v primerjavi z 42% v skupini R-CHOP.

#### Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

V študiji so z zdravilom VELCADE ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z zdravilom VELCADE. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25% bolnikov, so bili trombocitopenija (55%), nevropatija (40%), anemija (37%), diareja (35%) in zaprtje (28%). Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40%, periferno nevropatijo stopnje ≥ 3 pa pri 8,5% bolnikov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatične hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinična farmakološka preskušanja kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifični antidot za bortezomib ni znan. V primeru prevelikega odmerka zdravila Velcade je treba spremljati bolnikove vitalne znake in uvesti ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje krvnega tlaka (npr.: tekočine, učinkovine, ki zvišujejo krvni tlak, in/ali inotropne učinkovine) in telesne temperature (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); oznaka ATC: L01XG01

#### Mehanizem delovanja

Bortezomib je zaviralec proteasoma. Izdelan je specifično za zaviranje kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v sesalskih celicah. 26S proteasom je velik beljakovinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske beljakovine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Zavora 26S proteasoma preprečuje to ciljno proteolizo in vpliva na več signalnih kaskad v celici ter končno vodi do smrti rakave celice.

Bortezomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10  $\mu\text{M}$  bortezomib ne zavira nobenega od številnih različnih pregledanih receptorjev in proteaz in je več kot 1500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija bortezomiba s proteasoma z razpolovnim časom  $t_{1/2} = 20$  minut, kar pomeni, da je zavora proteasoma, ki jo doseže bortezomib, povratna.

Zaviranje proteasoma z bortezomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih proteinov, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo nuklearnega faktorja kappa B (NF- $\kappa$ B). Zavora proteasoma povzroči ustavitev celičnega ciklusa in apoptozo. NF- $\kappa$ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu bortezomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

Raziskave so potrdile, da je bortezomib citotoksičen za številne različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zavore proteasoma od normalnih. Bortezomib je povzročil zmanjšanje rasti tumorja v pogojih *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z modelom diseminiranega plazmocitoma.

*In vitro*, *ex-vivo* in podatki iz živalskih modelov kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli bortezomib.

#### Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev ali uporaba zdravila VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednisonom (60 mg/m<sup>2</sup>) prispeva k podaljšanju časa do napredovanja bolezni (Time To Progression-TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednisonom (60 mg/m<sup>2</sup>), pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1) odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 krogov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 71 let, 50% sodelujočih je bilo moških, 88% belcev. Mediana ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63%/25%/8%,

mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov  $221,5 \times 10^9/l$ . Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina  $\leq 30$  ml/min (3% v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni cilj (čas do napredovanja bolezni) in bolnikom v M+P kraku študije so ponudili zdravljenje z Vc+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini Vc+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (HR - Hazard Ratio - razmerje ogroženosti) = 0,695;  $p = 0,00043$ ), kljub kasnejšim terapijam, vključno s terapijo z zdravilom VELCADE. Mediana preživetja v skupini Vc+M+P je bila 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11:

*Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravila po posodobljenih podatkih o končnem preživetju iz študije VISTA*

| Ocena učinkovitosti                           | Vc+M+P<br>n = 344            | M+P<br>n = 338               |
|---|------------------------------|------------------------------|
| <b>Čas do napredovanja bolezni</b>            |                              |                              |
| dogodki n (%)                                 | 101 (29)                     | 152 (45)                     |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)                 | 20,7 mesecev<br>(17,6; 24,7) | 15,0 mesecev<br>(14,1; 17,9) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,54<br>(0,42; 0,70)         |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,000002                     |                              |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>   |                              |                              |
| dogodki n (%)                                 | 135 (39)                     | 190 (56)                     |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)                 | 18,3 mesecev<br>(16,6; 21,7) | 14,0 mesecev<br>(11,1; 15,0) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,61<br>(0,49; 0,76)         |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,00001                      |                              |
| <b>Celokupno preživetje*</b>                  |                              |                              |
| dogodki (smrti) n (%)                         | 176 (51,2)                   | 211 (62,4)                   |
| Mediana<br>(95% CI)                           | 56,4 mesecev<br>(52,8; 60,9) | 43,1 mesecev<br>(35,3; 48,3) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,695<br>(0,567; 0,852)      |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,00043                      |                              |
| <b>Stopnja odziva</b>                         | n = 337                      | n = 331                      |
| populacija <sup>e</sup> n = 668               |                              |                              |
| CR <sup>f</sup> n (%)                         | 102 (30)                     | 12 (4)                       |
| PR <sup>f</sup> n (%)                         | 136 (40)                     | 103 (31)                     |
| nCR n (%)                                     | 5 (1)                        | 0                            |
| CR+PR <sup>f</sup> n (%)                      | 238 (71)                     | 115 (35)                     |
| p-vrednost <sup>d</sup>                       | < 10 <sup>-10</sup>          |                              |
| <b>Zmanjšanje serumskega M-proteina</b>       | n = 336                      | n = 331                      |
| populacija <sup>g</sup> n = 667               |                              |                              |
| ≥ 90% n (%)                                   | 151 (45)                     | 34 (10)                      |
| <b>Čas do prvega odziva pri CR + PR</b>       |                              |                              |
| mediana                                       | 1,4 mesecev                  | 4,2 mesecev                  |
| <b>Mediana<sup>a</sup> trajanja odziva</b>    |                              |                              |
| CR <sup>f</sup>                               | 24,0 mesecev                 | 12,8 mesecev                 |
| CR+PR <sup>f</sup>                            | 19,9 mesecev                 | 13,1 mesecev                 |
| <b>Čas do naslednjega zdravljenja</b>         |                              |                              |
| dogodki n (%)                                 | 224 (65,1)                   | 260 (76,9)                   |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)                 | 27 mesecev<br>(24,7; 31,1)   | 19,2 mesecev<br>(17,0; 21,0) |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,557<br>(0,462; 0,671) |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,000001                |

<sup>a</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov:  $\beta_2$ -mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti, manjše kot 1, kaže prednost zdravljenja z VMP.

<sup>c</sup> nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov:  $\beta_2$ -mikroglobulin, albumin in regija.

<sup>d</sup> p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov

<sup>e</sup> Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.

<sup>f</sup> CR = popolni odgovor; (CR-Complete Response); PR = delni odgovor (PR-Partial Response, EBMT kriteriji)

<sup>g</sup> Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo

\* preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja

CI = interval zaupanja (CI- Confidence Interval)

### *Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic*

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z zdravilom VELCADE v kombinacijah z dvema ali tremi kemoterapevtskimi učinkovinami, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom so izvedli dve randomizirani, odprti, multicentrični preskušanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo zdravila VELCADE in deksametazona [VcDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini VcDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli zdravilo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. krogu in 1. do 4. dan v 3. in 4. krogu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82%) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87%) bolnikih v skupini VcDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 57 let, 55% je bilo moških in 48% bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini VcDx. Mediana števila krogov zdravljenja je bilo 4 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (Cr+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v Cr+nCR v prid skupine, ki je prejela zdravilo VELCADE in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 12.

*Preglednica 12: rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01*

| Ocena učinkovitosti                   | VcDx                     | VDDx                     | OR; 95% CI; p vrednost <sup>a</sup> |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <b>IFM-2005-01</b>                    | n = 240 (ITT populacija) | n = 242 (ITT populacija) |                                     |
| <i>RR (po uvedbi)</i>                 |                          |                          |                                     |
| *CR+nCR                               | 14,6 (10,4; 19,7)        | 6,2 (3,5; 10,0)          | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003            |
| CR+nCR+VGPR+PR%<br>(95% CI)           | 77,1 (71,2; 82,2)        | 60,7 (54,3; 66,9)        | 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001          |
| <i>RR (po presaditvi)<sup>b</sup></i> |                          |                          |                                     |
| CR+nCR                                | 37,5 (31,4; 44,0)        | 23,1 (18,0; 29,0)        | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001            |
| CR+nCR+VGPR+PR%<br>(95% CI)           | 79,6 (73,9; 84,5)        | 74,4 (68,4; 79,8)        | 1,34 (0,87; 2,05); 0,179            |



CI = interval zaupanja; CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor (nCR-near complete response); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - Intent To Treat); RR = stopnja odgovora (RR – response rate); Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR-very good partial response); PR = delni odgovor; OR = razmerje obojev (OR – odds ratio).

\* Primarni cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obojev za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

<sup>b</sup> Nanaša se na stopnjo odgovora po drugi presaditvi pri posameznikih, pri katerih je bila le-ta izvedena (42/240 [18%] v skupini VcDx in 52/242 [21%] v skupini VDDx).

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z Vc.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z zdravilom VELCADE v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [VcTDx, n = 130] s kombinacijo talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. Bolniki v skupini VcTDx so prejeli šest 4-tedenskih krogov zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli zdravilo VELCADE (1.3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden na 1., 4., 8., in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dne), deksametazon (40 mg peroralno na 1. do 4. dan in 8. do 11. dan) in talidomid (50 mg na dan peroralno na 1. do 14. dan, povečan odmerek 100 mg na 15. do 28. dan in potem povečan odmerek 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81%) bolnikih v skupini VcTDx in 78 (61%) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini VcTDx oziroma TDx je bila mediana starosti bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99% oziroma 98% je bilo belcev, moških je bilo 58% oziroma 54%. V skupini VcTDx je imelo 12% bolnikov citogenetiko velikega tveganja v primerjavi s 16% v skupini TDx. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 24 tednov in mediana števila krogov zdravljenja je bila 6,0 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji zdravila VELCADE z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 13.

*Preglednica 13: rezultati učinkovitosti študije MMY-3010*

| Ocena učinkovitosti        | VcTDx                       | TDx                         | OR; 95% CI; p vrednost <sup>a</sup>     |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| <b>MMY-3010</b>            | n = 130<br>(ITT populacija) | n = 127<br>(ITT populacija) |   |
| <i>*RR (po uvedbi)</i>     |                             |                             |   |
| CR+nCR                     | 49,2 (40,4; 58,1)           | 17,3 (11,2; 25,0)           | 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 <sup>a</sup> |
| 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 <sup>a</sup> |
| <i>*RR (po presaditvi)</i> |                             |                             |   |
| CR+nCR                     | 55,4 (46,4; 64,1)           | 34,6 (26,4; 43,6)           | 2,34 (1,42; 3,87); 0,001 <sup>a</sup>   |
| 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 <sup>a</sup> |

CI = interval zaupanja; CR = popoln odgovor; nCR = skoraj popoln odgovor; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; RR = stopnja odgovora; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obojev;

\* primarni cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obojev za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z Vc.

#### Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila VELCADE (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste terapije ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

Pri vseh bolnikih, tudi pri tistih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, je študija faze III zdravljenja z zdravilom VELCADE vodila do statistično značilno daljšega časa do napredovanja

bolezni, statistično značilno podaljšane preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize, so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon so ponudili zdravilo VELCADE, ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje zamenjave zdravila, znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 mesece. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, po prejšnji vrsti zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela VELCADE, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično značilno boljši.

245 (37%) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z zdravilom VELCADE statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo  $\beta_2$ -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z zdravilom VELCADE statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotavljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (European Bone Marrow Transplant Group). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v raziskavo je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36 mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečne mediane preživetja, ki jo pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32% (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj pa so imeli stopnjo odziva 31% (21/67).

Preglednica 14: Povzetek izidov bolezni v študijah faze III (APEX) in II

|  | faza III                       |                               | faza III                       |                                | faza III                        |                              | faza II                         |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|  | Vsi bolniki                    |                               | 1 predhodna vrsta zdravljenja  |                                | > 1 predhodna vrsta zdravljenja |                              | ≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja |
| Časovno pogojeni dogodki               | Vc<br>n = 333 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 336 <sup>a</sup>   | Vc<br>n = 132 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 119 <sup>a</sup>    | Vc<br>n = 200 <sup>a</sup>      | Dex<br>n = 217 <sup>a</sup>  | Vc<br>n = 202 <sup>a</sup>      |
| TTP, dnevi ([95% CI])                  | 189 <sup>b</sup><br>[148, 211] | 106 <sup>b</sup><br>[86, 128] | 212 <sup>d</sup><br>[188, 267] | 169 <sup>d</sup><br>[105, 191] | 148 <sup>b</sup><br>[129, 192]  | 87 <sup>b</sup><br>[84, 107] | 210<br>[154, 281]               |
| 1-letno preživetje, % [95% CI]         | 80 <sup>d</sup><br>[74,85]     | 66 <sup>d</sup><br>[59,72]    | 89 <sup>d</sup><br>[82,95]     | 72 <sup>d</sup><br>[62,83]     | 73<br>[64,82]                   | 62<br>[53,71]                | 60                              |
| Najboljši odziv (%)                    | Vc<br>n = 315 <sup>c</sup>     | Dex<br>n = 312 <sup>c</sup>   | Vc<br>n = 128                  | Dex<br>n = 110                 | Vc<br>n = 187                   | Dex<br>n = 202               | Vc<br>n = 193                   |
| CR                                     | 20 (6) <sup>b</sup>            | 2 (< 1) <sup>b</sup>          | 8 (6)                          | 2 (2)                          | 12 (6)                          | 0 (0)                        | (4)**                           |
| CR+nCR                                 | 41 (13) <sup>b</sup>           | 5 (2) <sup>b</sup>            | 16 (13)                        | 4 (4)                          | 25 (13)                         | 1 (< 1)                      | (10)**                          |
| CR+nCR+PR                              | 121 (38) <sup>b</sup>          | 56 (18) <sup>b</sup>          | 57 (45) <sup>d</sup>           | 29 (26) <sup>d</sup>           | 64 (34) <sup>b</sup>            | 27 (13) <sup>b</sup>         | (27)**                          |
| CR+nCR+PR+MR                           | 146 (46)                       | 108 (35)                      | 66 (52)                        | 45 (41)                        | 80 (43)                         | 63 (31)                      | (35)**                          |
| Mediana trajanja odziva dnevi (meseči) | 242 (8,0)                      | 169 (5,6)                     | 246 (8,1)                      | 189 (6,2)                      | 238 (7,8)                       | 126 (4,1)                    | 385*                            |
| Čas do odziva CR+PR (dnevi)            | 43                             | 43                            | 44                             | 46                             | 41                              | 27                           | 38*                             |

- 
- <sup>a</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)
- <sup>b</sup> p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi,  $p < 0,0001$
- <sup>c</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovalnega zdravila
- <sup>d</sup> p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi
- \* CR+PR+MR; \*\*CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)
- NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti
- TTP–čas do napredovanja bolezni
- CI = interval zaupanja
- Vc = VELCADE; Dex = deksametazon
- CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor
- PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - Minimal response)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z zdravilom VELCADE v monoterapiji, so poleg zdravila VELCADE lahko prejeli tudi deksametazon v velikih odmerkih. V skladu s protokolom so bolniki lahko prejeli deksametazon, če ni bilo pričakovanega odziva na zdravljenje z zdravilom VELCADE v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z zdravilom VELCADE. Pri 18% bolnikov so dosegli odziv ali izboljššan odziv [MR (11%) ali PR (7%)] pri kombiniranem zdravljenju.

#### *Zdravilo VELCADE v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom (študija DOXIL-MMY-3001)*

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z zdravilom VELCADE pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med zdravljenjem z antraciklini. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka glede učinkovitosti pa OS in ORR (CR+PR).

S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45% (95% CI; od 29 do 57%,  $p < 0,0001$ ) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednosti TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo VELCADE, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili končni, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo.

Končna analiza OS po mediani spremljanja bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljene samo z zdravilom VELCADE je bila mediana OS 30,8 mesecev (95% CI; 25,2-36,5 mesecev), za bolnike, zdravljene z zdravilom VELCADE v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 mesecev (95% CI; 28,9-37,1 meseca).

#### *Zdravilo VELCADE v kombinaciji z deksametazonom*

Pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z zdravilom VELCADE v monoterapiji in zdravljenjem z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opravljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljene z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati zdravljenja z zdravilom VELCADE v različnih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo. Analiza izenačenih parov je statistični postopek v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. zdravilo VELCADE v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo zdravilo VELCADE) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo stosedemindvajset izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR+PR) (razmerje obojev 3,769; 95% CI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (razmerje ogroženosti 0,511;

95% CI 0,309-0,845; p = 0,008), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p = 0,001) pri zdravljenju z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom VELCADE v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z zdravilom VELCADE pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma.

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom VELCADE so izvedli odprto študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri stotridaset bolnikih (starih  $\geq 18$  let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z zdravilom VELCADE so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju, so zdravilo VELCADE uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, 1.3 mg/m<sup>2</sup> (n = 93) ali  $\leq 1.0$  mg/m<sup>2</sup> (n = 37). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 krogov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z zdravilom VELCADE prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z zdravilom VELCADE pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarna ocena učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odgovor na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odgovora (CR+PR) 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

#### Klinična učinkovitost zdravila pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL)

V randomizirani, odprti študiji faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost zdravila VELCADE v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (VcR-CAP; n = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; n = 244). Bolniki v skupini VcR-CAP so prejeli zdravilo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida, 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina intravensko na 1. dan in 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z zdravilom VELCADE. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. krogu, so prejeli dva dodatna kroga zdravljenja.

Primarna ocena učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (Independent Review Committee-IRC). Sekundarna ocena je vključevala čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (time to next anti-lymphoma treatment - TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (duration of treatment free interval - TFI), celokupno stopnja odziva (overall response rate - ORR) in stopnjo popolnega odziva (complete response - CR/CRu), celokupno preživetje (overall survival - OS) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starosti bolnikov je bila 66 let, 74% je bilo moških, 66% je bilo belcev in 32% azijcev, 69% bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54% bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (International Prognostic Index-IPI)  $\geq 3$  in 76% bolnikov je bilo v IV. stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnjega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 krogov zdravljenja v obeh skupinah. 14% preiskovancev iz skupine VcR-CAP in 17% bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna kroga zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80% v skupini VcR-CAP in 82% v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 15:

*Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti zdravila v študiji LYM-3002*

| Učinkovitost  | VcR-CAP           | R-CHOP          |  |
|---|-------------------|-----------------|--|
| n: bolniki ITT  | 243               | 244             |  |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)<sup>a</sup></b> |                   |                 |  |
| dogodki n (%)   | 133 (54,7%)       | 165 (67,6%)     | HR <sup>b</sup> (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79) |
| mediana <sup>c</sup> (95% CI) (mesece)                        | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | p-vrednost <sup>d</sup> < 0,001              |
| <b>Stopnja odziva</b>   |                   |                 |  |

|  |             |             |  |
|--|-------------|-------------|--|
| n: odgovor preiskovanih bolnikov                           | 229         | 228         |  |
| <i>Celokupni popolni odgovor (CR+CRu)<sup>f</sup> n(%)</i> | 122 (53,3%) | 95 (41,7%)  | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481)<br>p-vrednost <sup>g</sup> = 0,007 |
| <i>Celokupni odgovor (CR+CRu+PR)<sup>h</sup> n(%)</i>      | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722)<br>p-vrednost <sup>g</sup> = 0,275 |

- <sup>a</sup> Na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee-IRC) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).
- <sup>b</sup> Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificirani z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino VcR-CAP.
- <sup>c</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.
- <sup>d</sup> Na osnovi Log rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.
- <sup>e</sup> Uporabljen je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obetov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obetov (odds ratio-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino VcR-CAP.
- <sup>f</sup> Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.
- <sup>g</sup> vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.
- <sup>h</sup> Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDL. CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor; PR = delni odgovor; CI = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obetov; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini VcR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51; p < 0,001). Opazili so statistično značilno korist (p < 0,001) v skupini VcR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini VcR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini VcR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končna analiza OS je bila izvedena po sledenju, ki je mediano trajalo 82 mesecev. Mediana OS je bila v skupini VcR-CAP 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 mesecev v skupini R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Opažena končna mediana razlika v OS med dvema zdravljema skupinama je bila 35 mesecev.

#### Bolniki, s predhodno zdravljeno amiloidozo lahkih verig (AL amiloidoza)

V odprti, ne-randomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost zdravila VELCADE pri bolnikih, s predhodno zdravljeno AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki o varnosti zdravljenja. Uporaba zdravila VELCADE ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m<sup>2</sup> na teden in 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3% (vključno z deležem CR 28,6%). Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1%.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom VELCADE za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom plašnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG- Children's Oncology Group) so ocenili delovanje bortezomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so ponovno uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli zdravilo VELCADE le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popolni odgovor (CR-Complete Response) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom v manj kot 18 mesecih po diagnozi (n = 27) je bil delež popolnih odgovorov 67% (95% CI: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44% (95% CI: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom po 18-36 mesecev po diagnozi (n = 33) je bil delež popolnih odgovorov 79% (95% CI: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73% (95% CI: 54, 85). Delež popolnih odgovorov pri bolnikih s prvo ponovitvijo s T-celično ALL (n = 22) je bil 68% (95% CI: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67% (95% CI: 42, 83). Poročani podatki ne dovoljujejo dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starosti 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku zdravila VELCADE standardni pediatrični pre B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z dodanim zdravilom VELCADE so se naslednji neželeni učinki (stopnje  $\geq 3$ ) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3% proti 0%), ileus (2,1% proti 0%), hipoksija (8% proti 2%). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tej študiji ni na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje  $\geq 3$  (24% proti 19% v 1. sklopu in 22% proti 11% v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17% proti 8% v 2. sklopu), hipokaliemije (18% proti 6% v 1. sklopu in 21% proti 12% v 2. sklopu) in hiponatriemije (12% proti 5% v 1. sklopu in 4% proti 0 v 2. sklopu).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 1,3 mg/m<sup>2</sup> 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij bortezumiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij v razponu 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali 1,3 mg/m<sup>2</sup> bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) 1,659 l do 3,294 l. To nakazuje, da se bortezumib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezumiba od 0,01 do 1,0 µg/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno 82,9% v človeški plazmi. Delež bortezumiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

### Biotransformacija

*In vitro* študije na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se bortezumib v prvi vrsti oksidativno presnovi z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je odcepitev bora, pri čemer nastaneta dva presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Presnovka, ki nastaneta po odcepitvi bora ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

### Izločanje

Po ponavljajočih odmerkih je bil razpon razpolovnih časov ( $t_{1/2}$ ) bortezumiba 40-193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki, se bortezumib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> je povprečni celotni očistek telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h in 112 l/h po odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Po ponovljenih odmerkih je bil razpon od 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m<sup>2</sup> in od 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Posebne populacije

#### *Okvara jeter*

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko bortezumiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ocenjevali v študiji faze I med prvim krogom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

Ob primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bilo sprememb v povprečnem, na odmerek normaliziranem AUC borteomiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za 60%. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so priporočeni manjši začetni odmerki. Te bolnike je potrebno tudi skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9), resna okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravenske odmerke zdravila VELCADE v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Izpostavljenost zdravilu VELCADE (AUC in C<sub>max</sub> normalizirana glede na odmerek) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

#### *Starost*

Farmakokinetiko borteomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2-16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) ali z akutno mieloično levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukemia). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek borteomiba zveča z zvečanjem telesne površine (BSA- Body Surface Area). Geometrični povprečni očistek (%CV) je bil 7,79 l/h/m<sup>2</sup> (25%), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m<sup>2</sup> (39%), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44%). Po prilagoditvi glede na BSA, drugi demografski dejavniki kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek borteomiba. Očistek borteomiba normaliziran na BSA je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil borteomib v koncentraciji le 3,125 µg/ml, ki je bila najmanjša ovrednotena koncentracija, pozitiven na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Borteomib se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikronukleusnem preskusu pri miših.

Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Študij plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v študijah splošne toksičnosti. V 6-mesečni študiji na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi borteomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Študij peri- in postnatalnega obdobja niso opravili.

V študijah splošne toksičnosti z več krogi zdravljenja na podganah in opicah so bili poglobljeni tarčni organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, ter krvotvorna in limfatična tkiva s posledičnim zmanjšanjem števila krvnih celic v periferni krvi, zmanjšanjem limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo kostnega mozga, periferno nevropatijo (ki so jo opazili pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov študij na živalih je prehajanje borteomiba preko krvnomožganske pregrade majhno oz. zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m<sup>2</sup>), in povišanem srčne frekvence, zmanjšanjem kontraktilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z

zmanjšano kontraktilnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E 421)  
dušik

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala  
3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirano raztopino je treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina je kemično in fizikalno stabilna 8 ur pri temperaturi do 25 °C, če jo pred uporabo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

5 ml, steklena viala, steklo tipa I, s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko z zelenim pokrovčkom, ki vsebuje 1 mg bortezomiba.

Viala je v prozornem omotu, sestavljenem iz pladnja, zaprtega s folijo. Ena škatla vsebuje 1 vialo za enkratno uporabo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Splošni previdnostni ukrepi

Bortezomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med pripravo in ravnanjem z zdravilom VELCADE. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

Pri delu z zdravilom VELCADE morate ves čas strogo upoštevati **aseptično pripravo**, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Nenamerno intratekalno dajanje zdravila VELCADE se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Zdravila VELCADE se ne sme dajati intratekalno.



### Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo VELCADE mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Vsako 5 ml vialo zdravila VELCADE morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite 1 ml brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah. Po rekonstituciji, 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezumiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

### Odlaganje

Zdravilo VELCADE je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/04/274/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. april 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 10. januar 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za subkutano injiciranje vsebuje 2,5 mg bortezomiba.

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

bela do belkasta pogača ali prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VELCADE je indicirano za zdravljenje napredujočega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni mogoča.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic kemoterapija v velikih odmerkih ni primerna.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z deksametazonom ali deksametazonom in talidomidom indicirano za indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih.

Zdravilo VELCADE je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom plaščnih celic, ki še niso prejeli zdravljenja in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni mogoča.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom VELCADE mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Zdravilo VELCADE pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Zdravilo VELCADE mora rekonstituirati zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri zdravljenju napredujočega diseminiranega plazmocitoma (bolniki, ki so pred tem že prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja)

*Samostojno zdravljenje*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna,

na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja.

Priporoča se, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Priporoča se tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 krogov zdravljenja z zdravilom VELCADE. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

*Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije*  
Zdravljenje z zdravilom VELCADE morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, se lahko zdravljenje z zdravilom VELCADE ponovno uvede, vendar s 25% manjšim odmerkom (1,3 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 0,7 mg/m<sup>2</sup> telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila VELCADE, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

#### *Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija*

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z zdravilom VELCADE šele po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

*Preglednica 1: Priporočena\* prilagoditev odmerjanja v primeru nevropatije v povezavi z bortezomibom*

| <b>Stopnja nevropatije</b>  | <b>Prilagoditev odmerjanja</b>  |
|---|---|
| Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izgube funkcije        | ni potrebna   |
| Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**) | zmanjšajte odmerek zdravila VELCADE na 1,0 mg/m <sup>2</sup><br>ali<br>spremenite shemo zdravljenja z zdravilom VELCADE na odmerek 1,3 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden                            |
| Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)  | prekinite zdravljenje z zdravilom VELCADE, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z zdravilom VELCADE in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden. |
| Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija         | ukinite zdravilo VELCADE  |

\* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušeni v obdobju trženja. Razvrstitev temelji na 4. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

\*\* *Instrumentalna ADL (Activities of Daily Living)*: zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

\*\*\* *Fizična ADL*: zajema kopanje, oblačenje in slačenje, hranjenje, uporabo stranišča, jemanje zdravil, ne zajema pa bolnikov, priklenjenih na posteljo zaradi bolezni.

#### *Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur. Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan kroga zdravljenja, po injiciranju zdravila VELCADE.

Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 krogov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odgovorom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva kroga po prvi ugotovitvi popolnega odgovora, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od 8 krogov. Bolniki, pri katerih se koncentracija paraproteinov po 8. krogih še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

Za dodatne informacije o pegiliranem liposomskem doksorubicinu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

#### *Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje deksametazon peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v krogu zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolniki, ki prejmejo kombinirano zdravljenje in po 4 krogih zdravljenja dosežejo odgovor ali so stabilni, lahko prejmejo enako zdravljenje še največ 4 dodatne kroge.

Za dodatne informacije o deksametazonu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

#### *Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom*

Za prilagoditev odmerjanja zdravila VELCADE pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila, za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj.

#### Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

##### *Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šest tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1-4 se zdravilo VELCADE daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v krogih 5-9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči vsaj 72 ur.

Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Bolnik prejme devet krogov kombiniranega zdravljenja.

*Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

| <b>Odmerjanje zdravila VELCADE dvakrat na teden (krogi 1-4)</b> |          |          |          |          |          |             |             |           |           |           |           |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| <b>Teden</b>  | <b>1</b> |          |          |          | <b>2</b> |             | <b>3</b>    | <b>4</b>  |           | <b>5</b>  |           | <b>6</b> |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                  | dan<br>1 | --       | --       | dan<br>4 | dan<br>8 | dan<br>11   | pre-<br>mor | dan<br>22 | dan<br>25 | dan<br>29 | dan<br>32 | premor   |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>P (60 mg/m <sup>2</sup> )           | dan<br>1 | dan<br>2 | dan<br>3 | dan<br>4 | --       | --          | pre-<br>mor | --        | --        | --        | --        | premor   |
| <b>Odmerjanje zdravila VELCADE enkrat na teden (krogi 5-9)</b>  |          |          |          |          |          |             |             |           |           |           |           |          |
| <b>Teden</b>  | <b>1</b> |          |          |          | <b>2</b> | <b>3</b>    | <b>4</b>    | <b>5</b>  |           | <b>6</b>  |           |          |
| Vc<br>(1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                  | dan<br>1 | --       | --       | --       | dan<br>8 | pre-<br>mor | dan<br>22   | dan<br>29 |           | premor    |           |          |
| M (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>P (60 mg/m <sup>2</sup> )           | dan<br>1 | dan<br>2 | dan<br>3 | dan<br>4 | --       | pre-<br>mor | --          | --        |           | premor    |           |          |

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

#### *Prilaganje odmerka med zdravljenjem in ob ponovni uvedbi kombiniranega zdravljenja z melfalanom in prednizonom*

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti  $\geq 70 \times 10^9/l$  in celokupno število nevtrofilcev (ANC-Absolute Neutrophil Count) mora biti  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .

- Ne-hematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom zdravljenja.

*Preglednica 3: Prilagajanje odmerkov med kasnejšimi krogi zdravljenja z zdravilom VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

| <b>Toksičnost</b>   | <b>Prilagoditev ali zakasnitev odmerka</b>  |
|---|---|
| <i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je bila v prejšnjem krogu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija s krvavitvijo</li> </ul>   | V naslednjem krogu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25%.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je na dan odmerjanja zdravila VELCADE (razen dneva 1) število trombocitov <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> ali ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math></li> </ul>                                      | Zdravljenje z zdravilom VELCADE prekinite.  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če preskočite več odmerkov zdravila VELCADE v enem krogu zdravljenja (<math>\geq 3</math> odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali <math>\geq 2</math> odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)</li> </ul> | Odmerek zdravila VELCADE je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ )   |
| <i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math></i>  | Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z zdravilom VELCADE zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila VELCADE, kot je opisano v preglednici 1. |

Za dodatne informacije o melfalanu in prednizonu, glejte ustrezna Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in so primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje)

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je  $1,3 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolnik prejme štiri kroge zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je  $1,3 \text{ mg/m}^2$  telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če odmerek dobro prenaša se ga lahko poveča na 100 mg od 15. do 28. dneva in nato od 2. kroga zdravljenja naprej na 200 mg na dan (glejte preglednico 4).

Bolnik prejme štiri kroge kombiniranega zdravljenja. Priporoča se, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna kroga zdravljenja.

*Preglednica 4: Odmerjanje zdravila VELCADE pri kombiniranem zdravljenju pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.*

|                |                                 |                 |                  |          |          |
|----------------|---------------------------------|-----------------|------------------|----------|----------|
| <b>Vc+ Dx</b>  | <b>krog 1 do 4</b>              |                 |                  |          |          |
|                | <b>Teden</b>                    | <b>1</b>        | <b>2</b>         | <b>3</b> |          |
|                | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )     | dan 1, 4        | dan 8, 11        | premor   |          |
|                | Dx 40 mg                        | dan, 1, 2, 3, 4 | dan 8, 9, 10, 11 | -        |          |
| <b>Vc+Dx+T</b> | <b>krog 1</b>                   |                 |                  |          |          |
|                | <b>Teden</b>                    | <b>1</b>        | <b>2</b>         | <b>3</b> | <b>4</b> |
|                | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )     | dan 1, 4        | dan 8, 11        | premor   | premor   |
|                | T 50 mg                         | na dan          | na dan           | -        | -        |
|                | T 100 mg <sup>a</sup>           | -               | -                | na dan   | na dan   |
|                | Dx 40 mg                        | dan 1, 2, 3, 4  | dan 8, 9, 10, 11 | -        | -        |
|                | <b>krogi 2 do 4<sup>b</sup></b> |                 |                  |          |          |
|                | Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )     | dan 1, 4        | dan 8, 11        | premor   | premor   |
|                | T 200 mg <sup>a</sup>           | na dan          | na dan           | na dan   | na dan   |
|                | Dx 40 mg                        | dan 1, 2, 3, 4  | dan 8, 9, 10, 11 | -        | -        |

Vc = VELCADE; Dx = deksametazon; T = talidomid

<sup>a</sup> V 3. tednu 1. kroga se lahko odmerek talidomida poveča na 100 mg samo, če bolnik dobro prenaša odmerek 50 mg in na 200 mg v 2. krogu, če bolnik dobro prenaša odmerek 100 mg.

<sup>b</sup> Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 krogih, lahko prejmejo do 6 krogov zdravljenja.

#### *Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev krvotvornih matičnih celic*

Za prilagoditev odmerjanja zdravila VELCADE je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo zdravilo VELCADE v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

#### Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL - Mantle Cell Lymphoma) še ni bil zdravljen

*Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP)*

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporoča se, da bolnik prejme šest krogov zdravljenja z zdravilom VELCADE, vendar pa lahko bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE so: 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina.

Bolnik jemlje 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

#### *Prilaganje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic*

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti  $\geq 100.000$  celic/ $\mu$ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC-Absolute Neutrophil Count) mora biti  $\geq 1.500$  celic/ $\mu$ l.

- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov  $\geq 75.000$  celic/ $\mu$ l.
- Koncentracija hemoglobina  $\geq 8$  g/dl (80 g/l).
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo zdravila VELCADE povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5.

Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

*Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic*

| <b>Toksičnost</b>   | <b>Prilagoditev ali zakasnitev odmerka</b>  |
|---|---|
| <i>Hematološka toksičnost</i>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje <math>\geq 3</math>, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov <math>&lt; 10.000</math> celic/<math>\mu</math>l</li> </ul>                   | <p>Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če po prekinitvi zdravljenja z zdravilom VELCADE toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z zdravilom VELCADE ukiniti.</li> <li>• Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l, lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z <math>1,3</math> mg/<math>m^2</math> na <math>1</math> mg/<math>m^2</math> ali z <math>1</math> mg/<math>m^2</math> na <math>0,7</math> mg/<math>m^2</math>).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je na dan odmerjanja zdravila VELCADE (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov <math>&lt; 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l ali ANC <math>&lt; 750</math> celic/<math>\mu</math>l.</li> </ul> | Zdravljenje z zdravilom VELCADE prekinite.  |
| <i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math> povezana z uporabo zdravila VELCADE</i>  | Zdravljenje z zdravilom VELCADE je treba prekiniti dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo VELCADE v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/ $m^2$ na $1$ mg/ $m^2$ ali z $1$ mg/ $m^2$ na $0,7$ mg/ $m^2$ ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z zdravilom VELCADE zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila VELCADE, kot je opisano v preglednici 1.  |

Kadar dajemo zdravilo VELCADE v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

## Posebne skupine bolnikov

### *Starejši bolniki*

Ni dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, ki so starejši od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka.

Študij o uporabi zdravila VELCADE pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati. V študiji z zdravilom VELCADE pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celi še ni bil zdravljen, je bilo 42,9% bolnikov starih 65-74 let in 10,4% bolnikov starih  $\geq 75$  let. Bolniki, stari  $\geq 75$  let so oba režima zdravljenja, VcR-CAP in R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom zdravila VELCADE 0,7 mg/m<sup>2</sup> na injekcijo v prvem krogu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja a odmerka na 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m<sup>2</sup> (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

*Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka zdravila VELCADE pri bolnikih z boleznijo jeter*

| Stopnja jetrne okvare* | Koncentracija bilirubina              | Koncentracija SGOT (AST) | Prilagoditev začetnega odmerka  |
|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| blaga                  | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$          | $> \text{ULN}$           | ni potrebna   |
|                        | $> 1,0 \times -1,5 \times \text{ULN}$ | katera koli              | ni potrebna   |
| zmerna                 | $> 1,5 \times -3 \times \text{ULN}$   | katera koli              | Zmanjšati odmerek zdravila VELCADE v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m <sup>2</sup> . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m <sup>2</sup> . |
| huda                   | $> 3 \times \text{ULN}$               | katera koli              |   |

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

AST = aspartat-aminotransferaza; ULN - zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN - upper limit of the normal range).

\* Na osnovi klasifikacije okvare jeter (blaga, zmerna, huda) Delovne skupine za disfunkcije organov nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL]  $> 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) farmakokinetika bortezomiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko bortezomiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo (CrCL  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo bortezomiba, je treba zdravilo VELCADE injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila VELCADE pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni na voljo priporočil za odmerjanje.

## Način uporabe

Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo.



Zdravila VELCADE se ne sme dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

#### *Intravensko injiciranje*

VELCADE 3,5 mg rekonstituirano raztopino dajte naenkrat v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije preko perifernega ali osrednjega intravenskega katetra, čemur naj sledi izpiranje katetra z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki zdravila VELCADE mora preteči vsaj 72 ur.

#### *Subkutano injiciranje*

VELCADE 3,5 mg rekonstituirano raztopino dajte subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (na desno ali levo stran). Raztopino morate injicirati subkutano, pod kotom 45-90 °. Mesta injiciranja je treba med zaporednimi injiciranjmi menjavati.

Če se po subkutanem injiciranju zdravila VELCADE na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino zdravila VELCADE (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

Pri sočasni uporabi zdravila VELCADE z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za navodila za odmerjanje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi zdravila VELCADE z drugimi zdravili, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kadar se zdravilo VELCADE uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili je treba prebrati Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z zdravilom VELCADE. Pri sočasni uporabi s talidomidom je potrebna posebna pozornost pri preverjanju nosečnosti in ukrepih za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

#### Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba zdravila VELCADE je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo intravenski uporabi, zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravenski ali subkutani uporabi. Zdravila VELCADE ne smete dajati intratekalno.

#### Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so slabost, driska, bruhanje in zaprtje. Občasno so poročali o primerih zapore črevesja (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike z zaprtjem skrbno spremljati.

#### Toksični učinki na hematološki sistem

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z zdravilom VELCADE pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40% in v študiji MCL 50% začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s

število trombocitov pred zdravljenjem (90% od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov < 75.000/ $\mu$ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l (vključno s 14% bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ $\mu$ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ $\mu$ l, jih je le 14% imelo med preskušanjem število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela zdravilo VELCADE (VcR-CAP), večja (56,7% proti 5,8%), v primerjavi s skupino, ki zdravila VELCADE ni prejela (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon [R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3% v VcR-CAP in 5,0% v R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (VcR-CAP: 4 bolniki [1,7%]; R-CHOP: 3 bolniki [1.2%]). V skupini VcR-CAP je prejelo infuzijo trombocitov 22,5% bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9% bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom VELCADE so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka zdravila VELCADE določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z zdravilom VELCADE in je število trombocitov < 25.000/ $\mu$ l, ali če se bolnik zdravi z zdravilom VELCADE v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov < 30.000/ $\mu$ l (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnikih tveganja za krvavitev.

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE je treba pogosto spremljati število krvnih celic z diferencialno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o transfuziji trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z MCL so opažali prehodno nevtropenijo, ki je bila med krogi zdravljenja reverzibilna. Znakov kumulativne nevtropenije ni bilo. Število nevtrofilcev je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. V študiji LYM-3002 je podporno zdravljenje s kolonijami spodbujajočih faktorjev prejelo 78% bolnikov v skupini VcR-CAP in 61% bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

#### Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom VELCADE, priporočamo, da razmislite o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. V študiji faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo zdravil VELCADE+melfalan+prednizon pogostejša, kot pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo melfalan+prednizon (14% v primerjavi s 4%).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini VcR-CAP 6,7% in v skupini R-CHOP 1,2% (glejte poglavje 4.8).

#### Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z zdravilom VELCADE vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z zdravilom VELCADE skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

#### Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom VELCADE, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML

je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku zdravila VELCADE. Kot del diferencialne diagnoze težav CŽS je treba pri bolnikih redno spremljati pojav novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z zdravilom VELCADE prekiniti.

#### Periferna nevropatija

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije (z ali brez senzorične periferne nevropatije). Pojavnost periferne nevropatije se poveča v začetku zdravljenja in doseže najvišjo vrednost v 5. krogu zdravljenja.

Priporočamo, da bolnike skrbno spremljate in ugotovljate simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperestezijsko, hipestezijsko, parestezijsko, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

V študiji faze III z zdravilom VELCADE, ki je primerjala intravensko in subkutano dajanje zdravila, je bila pojavnost dogodkov periferne nevropatije  $\geq 2$ . stopnje v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano 24%, v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko pa 41% ( $p = 0,0124$ ). Periferna nevropatija  $\geq 3$ . stopnje se je pojavila pri 6% bolnikov v skupini s subkutanim dajanjem v primerjavi s 16% bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko ( $p = 0,0264$ ). Pojavnost vseh stopenj periferne nevropatije pri dajanju zdravila VELCADE intravensko je bila v že prej opravljenih študijah manjša kot v študiji MMY-3021.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek ali shemo odmerjanja ali preiti na subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo VELCADE v kombinaciji z zdravili, ki so povezana s pojavom nevropatije (npr. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov (z zdravljenjem povezane) nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Poleg periferne nevropatije lahko avtonomna nevropatija prispeva k nastanku nekaterih neželenih učinkov npr. posturalne hipotenzije in hudega zaprtja z ileusom. Podatki o avtonomni nevropatiji in tem, koliko le-ta prispeva k tem neželenim učinkom, so omejeni.

#### Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

#### Hipotenzija

Zdravljenje z zdravilom VELCADE je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opazimo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob zdravlju VELCADE (injiciranim intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z zdravilom VELCADE. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z bolusno infuzijo zdravila VELCADE. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z bortezomibom oz. bortezomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejema zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, svetujemo previdnost. Zdravljenje ortostatske oz. posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali

simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubijo zavest.

#### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VELCADE so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI - Magnetic Resonance Imaging). Če se pri bolniku pojavi PRES, je teba zdravljenje z zdravilom VELCADE prekiniti.

#### Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z borteomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novim pojavom zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja. Bolnike z dejavniki tveganja za srčno bolezen ali z obstoječo srčno boleznijo je treba skrbno spremljati.

#### Elektrokardiogram (EKG)

V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih podaljšanja QT intervala. Vzroka za podaljšanje QT intervala niso ugotovili.

#### Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo VELCADE so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski pljučni bolezni neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so se končali s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti rentgensko slikanje prsnega koša za oceno potencialnih pljučnih sprememb po zdravljenju.

V primeru pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov (npr.: kašelj, dispneja) je potrebna takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom VELCADE je potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so akutno mielogeno levkemijo zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) skupaj z daunorubicinom in zdravilom VELCADE, umrli zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so zaključili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v **24 urni** kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) ni priporočljiv.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so pogosti ledvični zapleti. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Okvara jeter

Borteomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je izpostavljenost borteomibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki zdravila VELCADE in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Učinki na jetra

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so zdravilo VELCADE prejeli sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z borteomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

### Sindrom tumorske lize

Bortezomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazmacitomske in MCL celice, zato lahko povzroči zaplete s sindromom tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

### Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar se daje bortezomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike je treba potrditi normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5.).

Reakcije, povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so serumska bolezen, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z bortezomibom prekiniti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* kažejo, da je bortezomib šibek zaviralec izoencimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7%) encima CYP2D6 pri presnovi bortezomiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove s CYP2D6 vplival na skupno izločanje bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC bortezomiba za 35% (CI<sub>90%</sub> (1.032 do 1.772)). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem) skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega zaviralca encima CYP2C19, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek rifampicina, močnega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 6 bolnikov pokazala povprečno zmanjšanje AUC bortezomiba za 45%. Ker se lahko zmanjša učinkovitost, se sočasne uporabe bortezomiba z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ne priporoča.

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je na osnovi podatkov 7 bolnikov ocenjevala učinek deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil za učinkovini melfalan in prednizon na farmakokinetiko bortezomiba (intravensko) je pokazala 17% zvečanje srednje vrednosti AUC bortezomiba (na osnovi podatkov 21 bolnikov). Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih z diabetesom, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in zdravilo VELCADE, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmere antidiabetika.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med in še 3 mesece po zdravljenju.

### Nosečnost

Za bortezomib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Teratogenost bortezomiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah bortezomib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov bortezomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Zdravila VELCADE se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z zdravilom VELCADE.

Če se zdravilo VELCADE uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo morate seznaniti s potencialnim tveganjem za plod.

Talidomid je učinkovina z znanim teratogenim učinkom pri ljudeh. Povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid (Thalidomide Pregnancy Prevention Programme). Bolniki, ki prejemajo zdravilo VELCADE v kombinaciji s talidomidom morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila s talidomidom.

### Dojenje

Ni znano, ali se bortezomib izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med zdravljenjem z zdravilom VELCADE dojenje prekiniti.

### Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi zdravila VELCADE niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo VELCADE ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba tega zdravila je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolniki morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdni in naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji.

Med zdravljenjem z zdravilom VELCADE so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanim apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

### Tabelarični povzetek neželenih učinkov

#### *Diseminirani plazmocitom*

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z zdravilom VELCADE. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z zdravilom VELCADE z odmerkom 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine in so vključeni v preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je zdravilo VELCADE prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

*Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z zdravilom VELCADE v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije*

| <b>Organski sistem</b>  | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinek</b>  |
|---|-------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni   | Pogosti           | herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*   |
|   | Občasni           | okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis <sup>#</sup> , bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob* |
|   | Redki             | meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti  |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | Redki             | maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema  | Zelo pogosti      | trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*  |
|   | Pogosti           | levkopenija*, limfopenija*  |
|   | Občasni           | pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija <sup>#</sup>  |
|   | Redki             | diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezn trombocitov NOS, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro) <sup>#</sup> , bolezn krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija  |
| Bolezni imunskega sistema   | Občasni           | angioedem <sup>#</sup> , preobčutljivost*   |
|   | Redki             | anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije   |
| Bolezni endokrinega sistema   | Občasni           | Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona   |
|   | Redki             | hipotiroidizem  |
| Presnovne in prehranske motnje  | Zelo pogosti      | zmanjšan apetit   |
|   | Pogosti           | dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*  |
|   | Občasni           | sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalciemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine  |
|   | Redki             | hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola  |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Psihiatrične motnje                           | Pogosti      | motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*   |
|   | Občasni      | duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir   |
|   | Redki        | samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido   |
| Bolezni živčevja                              | Zelo pogosti | nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevralgija*   |
|   | Pogosti      | motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*   |
|   | Občasni      | tremor, periferna senzorična in motorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom#, nevrotoksičnost, motnje s krči*, post-herpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija   |
|   | Redki        | možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možgansko-žilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréjev sindrom#, demielizacijska polinevropatija# |
| Očesne bolezni                                | Pogosti      | zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*  |
|   | Občasni      | krvavitve v očesu*, okužba veke*, halazij#, blefaritis#, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa  |
|   | Redki        | poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Pogosti      | vrtočlavlavica*   |
|   | Občasni      | disakuza (vključno s tinitusom) *, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*   |
|   | Redki        | ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS   |
| Srčne bolezni                                 | Občasni      | tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščenje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitanje, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija   |
|   | Redki        | atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), Torsade de pointes, nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj   |
| Žilne bolezni                                 | Pogosti      | hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*  |
|   | Občasni      | cerebrovaskularni dogodek#, globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemničnim šokom), flebitis, pordelost, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*   |
|   | Redki        | periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca   |



|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti      | dispneja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*  |
|   | Občasni      | pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev#, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih  |
|   | Redki        | respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezen bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - Upper-airway cough syndrome)  |
| Bolezni prebavil  | Zelo pogosti | navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje   |
|   | Pogosti      | krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v žrelu in grlu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezen ust*, flatulenca  |
|   | Občasni      | pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*, neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročeni s <i>Clostridium difficile</i> )*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezen prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk* |
|   | Redki        | akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | Pogosti      | nenormalne koncentracije jetrnih encimov*   |
|   | Občasni      | hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza  |
|   | Redki        | odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza   |
| Bolezni kože in podkožja                                | Pogosti      | izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža  |
|   | Občasni      | multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, bolezen las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*  |
|   | Redki        | kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske, podkožne krvavitve, livedo retikularis, zatrdlina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezen kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezen nohtov  |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Zelo pogosti | mišično-skeletna bolečina*  |
|   | Pogosti      | mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost   |
|   | Občasni      | trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek težkosti   |
|   | Redki        | rabdiomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezni kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva*, sinovialna cista  |
| Bolezni sečil   | Pogosti      | okvara ledvic*  |
|   | Občasni      | akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi bolezni sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija  |
|   | Redki        | draženje sečnega mehurja  |
| Motnje reprodukcije in dojk                           | Občasni      | krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija   |
|   | Redki        | bolezni mod*, prostatitis, bolezni dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve   |
| Prirojene in dedne genetske okvare                    | Redki        | aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | Zelo pogosti | zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija  |
|   | Pogosti      | edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelost*   |
|   | Občasni      | poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, bolezni sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ekstravazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja* |
|   | Redki        | smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno)*, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka   |
| Preiskave   | Pogosti      | zmanjšana telesna masa  |
|   | Občasni      | hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina   |
|   | Redki        | nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvišana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*                                |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih        | Občasni      | padci, kontuzije  |
|   | Redki        | reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*  |
| Kirurški in drugi medicinski posegi                   | Redki        | aktivacija makrofagov   |

NOS (not otherwise specified) = ni drugače določeno

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

# neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

### *Limfom plaščnih celic (MCL)*

Varnostni profil zdravila VELCADE pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z zdravilom VELCADE v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (VcR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane spodaj.

Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (VcR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1%) in ishemijska miokarda (1,3%). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi zdravila VELCADE. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile  $\geq 5\%$  večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in bolezn las.

V preglednici 8 so navedeni ugotovljeni neželeni učinki s pogostnostjo  $\geq 1\%$ , ki je bila podobna ali večja v skupini VcR-CAP in z najmanj verjetno ali možno vzročno povezanostjo s komponentami v skupini VcR-CAP. Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v skupini VcR-CAP, ki so na osnovi podatkov študij diseminiranega plazmocitoma in po mnenju raziskovalcev najmanj verjetno ali možno povezani z uporabo zdravila VELCADE.

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

*Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z VcR-CAP v kliničnem preskušanju*

| <b>Organski sistem</b>                        | <b>Pogostnost</b> | <b>Neželeni učinek</b>  |
|---|-------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni             | Zelo pogosti      | pljučnica*  |
|   | Pogosti           | sepsa (vključno s septičnim šokom)*, herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), okužba s herpes virusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba *, herpes simpleks* |
|   | Občasni           | okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema          | Zelo pogosti      | trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija *, levkopenija*, anemija*, limfopenija*  |
|   | Občasni           | pancitopenija*  |
| Bolezni imunskega sistema                     | Pogosti           | preobčutljivost*  |
|   | Občasni           | anafilaktična reakcija  |
| Presnovne in prehranske motnje                | Zelo pogosti      | zmanjšan apetit   |
|   | Pogosti           | hipokaliemija *, nenormalne koncentracije glukoze v krvi *, hiponatriemija *, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine   |
|   | Občasni           | sindrom tumorske lize   |
| Psihiatrične motnje                           | Pogosti           | motnje spanja*  |
| Bolezni živčevja                              | Zelo pogosti      | periferna senzorična nevropatija, disestezija *, nevralgija*  |
|   | Pogosti           | nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorična in motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija                      |
|   | Občasni           | neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja   |
| Očesne bolezni                                | Pogosti           | nenormalen vid *  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Pogosti           | disakuza (vključno s tinitusom)*  |
|   | Občasni           | vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)   |
| Srčne bolezni                                 | Pogosti           | fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemijska miokarda, motnja delovanja prekatov*                                      |
|   | Občasni           | srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)   |
| Žilne bolezni                                 | Pogosti           | hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija  |

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti      | dispneja*, kašelj*, kolcanje   |
|   | Občasni      | sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)  |
| Bolezni prebavil  | Zelo pogosti | navzea in bruhanje *, driska*, stomatitis*, zaprtje  |
|   | Pogosti      | krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v žrelu in grlu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust* |
|   | Občasni      | kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i> )*   |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | Pogosti      | hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)  |
|   | Občasni      | odpoved jeter  |
| Bolezni kože in podkožja                                | Zelo pogosti | bolezni las*   |
|   | Pogosti      | srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | Pogosti      | mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih   |
| Bolezni sečil   | Pogosti      | okužba sečil *   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | Zelo pogosti | zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija   |
|   | Pogosti      | edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje   |
| Preiskave   | Pogosti      | hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa   |

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reaktivacija virusa herpes zoster*

##### Diseminirani plazmocitom

V Vc+M+P (Velcade + melfalan + prednizon) skupini študije je protivirusna zdravila kot profilakso prejelo 26% bolnikov. V skupini, zdravljeni z Vc+M+P, je pri 17% bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila kot profilakso, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3% bolnikov.

##### Limfom pljučnih celic

V VcR-CAP skupini študije je protivirusna zdravila prejelo 137 od 240 bolnikov (57%). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini VcR-CAP je bila 10,7% pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila pa 3,6% (glejte poglavje 4.4).

##### *Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)*

##### Limfom pljučnih celic

Do okužbe, povzročene z virusom HBV, s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8% (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela zdravila VELCADE (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP) in pri 0,4% (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo VELCADE v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina VcR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z VcR-CAP ali s R-CHOP (0,8% v primerjavi z 1,2%).

##### *Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju*

##### Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih zdravila VELCADE pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

*Preglednica 9: Pojavnost periferne nevropatije med uvajalnim zdravljenjem glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije*

|                                      | IFM-2005-01       |                   | MMY-3010         |                    |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
|                                      | VDDx<br>(n = 239) | VcDx<br>(n = 239) | TDx<br>(n = 126) | VcTDx<br>(n = 130) |
| pojavnost PN (%)                     |                   |                   |                  |                    |
| vse stopnje PN                       | 3                 | 15                | 12               | 45                 |
| ≥ stopnja 2 PN                       | 1                 | 10                | 2                | 31                 |
| ≥ stopnja 3 PN                       | < 1               | 5                 | 0                | 5                  |
| prekinitev zdravljenja zaradi PN (%) | < 1               | 2                 | 1                | 5                  |

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VcDx = VELCADE, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; VcTDx = VELCADE, talidomid, deksametazon; PN = periferna nevropatija

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, in polinevropatija.

#### Limfom plaščnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z zdravilom VELCADE, skupaj z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CAP), je navedena v spodnji preglednici:

*Preglednica 10: Pojavnost periferne nevropatije v študiji LYM-3002 glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije*

|                                      | VcR-CAP<br>(n = 240) | R-CHOP<br>(n = 242) |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|
| pojavnost PN (%)                     |                      |                     |
| vse stopnje PN                       | 30                   | 29                  |
| ≥ stopnja 2 PN                       | 18                   | 9                   |
| ≥ stopnja 3 PN                       | 8                    | 4                   |
| prekinitev zdravljenja zaradi PN (%) | 2                    | < 1                 |

VcR-CAP = VELCADE, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon; R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; PN = periferna nevropatija

Periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija.

#### Starejši bolniki z MCL

V skupini VcR-CAP je bilo 42,9% bolnikov starih 65-74 let in 10,4% bolnikov, starih ≥ 75 let. Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako VcR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini VcR-CAP 68% v primerjavi z 42% v skupini R-CHOP.

#### Pomembne razlike v varnostnem profilu uporabe zdravila VELCADE v monoterapiji subkutano oz. intravensko

V študiji faze III so imeli bolniki, ki so prejeli zdravilo VELCADE subkutano za 13% manjšo celokupno pojavnost neželenih učinkov zaradi uporabe zdravila, s stopnjo toksičnosti 3 ali več in za 5% manjšo pojavnost prekinitve zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli zdravilo VELCADE intravensko. Celokupna pojavnost driske, gastrointestinalne in abdominalne bolečine, asteničnih stanj, okužb zgornjih dihal in perifernih nevropatij je bila za 12%-15% manjša v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, kot v skupini, ki ga je prejela intravensko. Dodatno je bila skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, pojavnost perifernih nevropatij stopnje 3 ali več za 10% manjša in za 8% manjša pojavnost prekinitve zdravljenja zaradi perifernih nevropatij, v primerjavi s skupino, ki je zdravilo prejela intravensko.

Šest odstotkov bolnikov je imelo lokalne reakcije na mestu subkutanega injiciranja, večinoma rdečico. Primere so rešili v približno 6 dneh (mediana), dvema bolnikoma so morali prilagoditi odmerek zdravila. Pri dveh bolnikih (1%) so se pojavile hude reakcije; en primer pruritusa in en primer rdečice.

Pojavnost primerov smrti med zdravljenjem je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 5 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 7 %. Pojavnost smrti zaradi napredovanja bolezni je

bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 18 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 9 %.

#### *Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma*

V študiji so z zdravilom VELCADE ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z zdravilom VELCADE. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25% bolnikov so bili trombocitopenija (55%), nevropatija (40%), anemija (37%), diareja (35%) in zaprtje (28%). Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40%, periferno nevropatijo stopnje  $\geq 3$  pa pri 8,5% bolnikov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v **Prilogi V**.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatične hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinična farmakološka preskušanja kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifični antidot za bortezomib ni znan. V primeru prevelikega odmerka zdravila Velcade je treba spremljati bolnikove vitalne znake in uvesti ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje krvnega tlaka (npr.: tekočine, učinkovine, ki zvišujejo krvni tlak, in/ali inotropne učinkovine) in telesne temperature (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); oznaka ATC: L01XG01

#### Mehanizem delovanja

Bortezomib je zaviralec proteasoma. Izdelan je specifično za zaviranje kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v sesalskih celicah. 26S proteasom je velik beljakovinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske beljakovine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Zavora 26S proteasoma preprečuje to ciljno proteolizo in vpliva na več signalnih kaskad v celici ter končno vodi do smrti rakave celice.

Bortezomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10  $\mu\text{M}$  bortezomib ne zavira nobenega od številnih različnih pregledanih receptorjev in proteaz in je več kot 1500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija bortezomiba s proteasoma z razpolovnim časom  $t_{1/2} = 20$  minut, kar pomeni, da je zavora proteasoma, ki jo doseže bortezomib, povratna.

Zaviranje proteasoma z bortezomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih proteinov, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo nuklearnega faktorja kappa B (NF- $\kappa$ B). Zavora proteasoma povzroči ustavev celičnega ciklusa in apoptozo. NF- $\kappa$ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu bortezomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

Raziskave so potrdile, da je bortezomib citotoksičen za številne različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zavore proteasoma od normalnih. Bortezomib je povzročil zmanjšanje rasti tumorja v pogojih *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z modelom diseminiranega plazmocitoma.

*In vitro*, *ex-vivo* in podatki iz živalskih modelov kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli bortezomib.

**Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom**

Za ugotovitev ali uporaba zdravila VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizonom (60 mg/m<sup>2</sup>) prispeva k podaljšanju časa do napredovanja bolezni (Time To Progression-TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizonom (60 mg/m<sup>2</sup>), pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1) odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 krogov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 71 let, 50% sodelujočih je bilo moških, 88% belcev. Mediana ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63%/25%/8%, mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov 221,5 x10<sup>9</sup>/l. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina ≤ 30 ml/min (3% v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni cilj (čas do napredovanja bolezni) in bolnikom v M+P kraku študije so ponudili zdravljenje z Vc+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini Vc+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (HR - Hazard Ratio - razmerje ogroženosti) = 0,695; p = 0,00043), kljub kasnejšim terapijam, vključno s terapijo z zdravilom VELCADE. Mediana preživetja v skupini Vc+M+P je bila 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11:

*Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravila po posodobljenih podatkih o končnem preživetju iz študije VISTA*

| Ocena učinkovitosti                           | Vc+M+P<br>n = 344            | M+P<br>n = 338               |
|---|------------------------------|------------------------------|
| <b>Čas do napredovanja bolezni</b>            |                              |                              |
| dogodki n (%)                                 | 101 (29)                     | 152 (45)                     |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)                 | 20,7 mesecev<br>(17,6; 24,7) | 15,0 mesecev<br>(14,1; 17,9) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,54<br>(0,42; 0,70)         |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,000002                     |                              |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>   |                              |                              |
| dogodki n (%)                                 | 135 (39)                     | 190 (56)                     |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)                 | 18,3 mesecev<br>(16,6; 21,7) | 14,0 mesecev<br>(11,1; 15,0) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,61<br>(0,49; 0,76)         |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>                       | 0,00001                      |                              |
| <b>Celokupno preživetje*</b>                  |                              |                              |
| dogodki (smrti) n (%)                         | 176 (51,2)                   | 211 (62,4)                   |
| <b>Mediana</b><br>(95% CI)                    | 56,4 mesecev<br>(52,8; 60,9) | 43,1 mesecev<br>(35,3; 48,3) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI) | 0,695<br>(0,567; 0,852)      |                              |

|  |                            |                              |
|--|----------------------------|------------------------------|
| p-vrednost <sup>c</sup>  | 0,00043                    |                              |
| <b>Stopnja odziva populacija<sup>e</sup> n = 668</b>                   | n = 337                    | n = 331                      |
| CR <sup>f</sup> n (%)  | 102 (30)                   | 12 (4)                       |
| PR <sup>f</sup> n (%)  | 136 (40)                   | 103 (31)                     |
| nCR n (%)  | 5 (1)                      | 0                            |
| CR+PR <sup>f</sup> n (%)   | 238 (71)                   | 115 (35)                     |
| p-vrednost <sup>d</sup>  | < 10 <sup>-10</sup>        |                              |
| <b>Zmanjšanje serumskega M-proteina populacija<sup>g</sup> n = 667</b> | n = 336                    | n = 331                      |
| ≥ 90% n (%)  | 151 (45)                   | 34 (10)                      |
| <b>Čas do prvega odziva pri CR + PR</b>                                |                            |                              |
| mediana  | 1,4 mesecev                | 4,2 mesecev                  |
| <b>Mediana<sup>a</sup> trajanja odziva</b>                             |                            |                              |
| CR <sup>f</sup>  | 24,0 mesecev               | 12,8 mesecev                 |
| CR+PR <sup>f</sup>   | 19,9 mesecev               | 13,1 mesecev                 |
| <b>Čas do naslednjega zdravljenja dogodki n (%)</b>                    |                            |                              |
| mediana <sup>a</sup> (95% CI)  | 224 (65,1)                 | 260 (76,9)                   |
|  | 27 mesecev<br>(24,7; 31,1) | 19,2 mesecev<br>(17,0; 21,0) |
| razmerje ogroženosti <sup>b</sup><br>(95% CI)                          | 0,557<br>(0,462; 0,671)    |                              |
| p-vrednost <sup>c</sup>  | 0,000001                   |                              |

<sup>a</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti, manjše kot 1, kaže prednost zdravljenja z VMP.

<sup>c</sup> nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β<sub>2</sub>-mikroglobulin, albumin in regija.

<sup>d</sup> p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov

<sup>e</sup> Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.

<sup>f</sup> CR = popolni odgovor; (CR-*Complete Response*); PR = delni odgovor (PR-*Partial Response*, EBMT kriteriji)

<sup>g</sup> Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo

\* preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja

CI = interval zaupanja (CI- Confidence Interval)

### *Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic*

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z zdravilom VELCADE v kombinacijah z dvema ali tremi kemoterapevtskimi učinkovinami, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom so izvedli dve randomizirani, odprti, multicentrični preskušnji faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo zdravila VELCADE in deksametazona [VcDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini VcDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli zdravilo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. krogu in 1. do 4. dan v 3. in 4. krogu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82%) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87%) bolnikih v skupini VcDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 57 let, 55% je bilo moških in 48% bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini VcDx. Mediana števila krogov zdravljenja je bilo 4 v obeh skupinah.



Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (Cr+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v Cr+nCR v prid skupine, ki je prejela zdravilo VELCADE in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 12.

*Preglednica 12: rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01*

| Ocena učinkovitosti                   | VcDx                     | VDDx                     | OR; 95% CI; p vrednost <sup>a</sup> |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| <b>IFM-2005-01</b>                    | n = 240 (ITT populacija) | n = 242 (ITT populacija) |                                     |
| <i>RR (po uvedbi)</i>                 |                          |                          |                                     |
| *CR+nCR                               | 14,6 (10,4; 19,7)        | 6,2 (3,5; 10,0)          | 2,58 (1,37; 4,85); 0,003            |
| CR+nCR+VGPR+PR% (95% CI)              | 77,1 (71,2; 82,2)        | 60,7 (54,3; 66,9)        | 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001          |
| <i>RR (po presaditvi)<sup>b</sup></i> |                          |                          |                                     |
| CR+nCR                                | 37,5 (31,4; 44,0)        | 23,1 (18,0; 29,0)        | 1,98 (1,33; 2,95); 0,001            |
| CR+nCR+VGPR+PR% (95% CI)              | 79,6 (73,9; 84,5)        | 74,4 (68,4; 79,8)        | 1,34 (0,87; 2,05); 0,179            |

CI = interval zaupanja; CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor (nCR-near complete response); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - Intent To Treat); RR = stopnja odgovora (RR – response rate); Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR-very good partial response); PR = delni odgovor; OR = razmerje obetov (OR – odds ratio).

\* Primarni cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

<sup>b</sup> Nanaša se na stopnjo odgovora po drugi presaditvi pri posameznikih, pri katerih je bila le-ta izvedena (42/240 [18%] v skupini VcDx in 52/242 [21%] v skupini VDDx).

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z Vc.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z zdravilom VELCADE v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [VcTDx, n = 130] s kombinacijo talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. Bolniki v skupini VcTDx so prejeli šest 4-tedenskih krogov zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli zdravilo VELCADE (1.3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden na 1., 4., 8., in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dne), deksametazon (40 mg peroralno na 1. do 4. dan in 8. do 11. dan) in talidomid (50 mg na dan peroralno na 1. do 14. dan, povečan odmerek 100 mg na 15. do 28. dan in potem povečan odmerek 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81%) bolnikih v skupini VcTDx in 78 (61%) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini VcTDx oziroma TDx je bila mediana starosti bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99% oziroma 98% je bilo belcev, moških je bilo 58% oziroma 54%. V skupini VcTDx je imelo 12% bolnikov citogenetiko velikega tveganja v primerjavi s 16% v skupini TDx. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 24 tednov in mediana števila krogov zdravljenja je bila 6,0 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji zdravila VELCADE z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 13.

*Preglednica 13: rezultati učinkovitosti študije MMY-3010*

| Ocena učinkovitosti        | VcTDx                       | TDx                         | OR; 95% CI; p vrednost <sup>a</sup>     |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| <b>MMY-3010</b>            | n = 130<br>(ITT populacija) | n = 127<br>(ITT populacija) |   |
| <i>*RR (po uvedbi)</i>     |                             |                             |   |
| CR+nCR                     | 49,2 (40,4; 58,1)           | 17,3 (11,2; 25,0)           | 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 <sup>a</sup> |
| 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 <sup>a</sup> |
| <i>*RR (po presaditvi)</i> |                             |                             |   |
| CR+nCR                     | 55,4 (46,4; 64,1)           | 34,6 (26,4; 43,6)           | 2,34 (1,42; 3,87); 0,001 <sup>a</sup>   |
| 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 <sup>a</sup> |

CI = interval zaupanja; CR = popoln odgovor; nCR = skoraj popoln odgovor; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; RR = stopnja odgovora; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obov;

\* primarni cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z Vc.

### Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila VELCADE (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste terapije ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

Pri vseh bolnikih, tudi pri tistih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, je študija faze III zdravljenja z zdravilom VELCADE vodila do statistično značilno daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize, so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon so ponudili zdravilo VELCADE, ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje zamenjave zdravila, znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 mesece. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, po prejšnji vrsti zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela VELCADE, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično značilno boljši.

245 (37%) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z zdravilom VELCADE statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo  $\beta_2$ -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z zdravilom VELCADE statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotovljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (European Bone Marrow Transplant Group). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v raziskavo je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36 mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečne mediane preživetja, ki jo pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32% (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj pa so imeli stopnjo odziva 31% (21/67).

*Preglednica 14: Povzetek izidov bolezni v študijah faze III (APEX) in II*

|                          | faza III                       |                               | faza III                       |                                | faza III                        |                              | faza II                         |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|                          | Vsi bolniki                    |                               | 1 predhodna vrsta zdravljenja  |                                | > 1 predhodna vrsta zdravljenja |                              | ≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja |
| Časovno pogojeni dogodki | Vc<br>n = 333 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 336 <sup>a</sup>   | Vc<br>n = 132 <sup>a</sup>     | Dex<br>n = 119 <sup>a</sup>    | Vc<br>n = 200 <sup>a</sup>      | Dex<br>n = 217 <sup>a</sup>  | Vc<br>n = 202 <sup>a</sup>      |
| TTP, dnevi (95% CI)      | 189 <sup>b</sup><br>[148, 211] | 106 <sup>b</sup><br>[86, 128] | 212 <sup>d</sup><br>[188, 267] | 169 <sup>d</sup><br>[105, 191] | 148 <sup>b</sup><br>[129, 192]  | 87 <sup>b</sup><br>[84, 107] | 210<br>[154, 281]               |

|   |                                   |                                    |                            |                            |                       |                        |                       |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| 1-letno preživetje,% [95% CI]                 | 80 <sup>d</sup><br>[74,85]        | 66 <sup>d</sup><br>[59,72]         | 89 <sup>d</sup><br>[82,95] | 72 <sup>d</sup><br>[62,83] | 73<br>[64,82]         | 62<br>[53,71]          | 60                    |
| <b>Najboljši odziv (%)</b>                    | <b>Vc<br/>n = 315<sup>c</sup></b> | <b>Dex<br/>n = 312<sup>c</sup></b> | <b>Vc<br/>n = 128</b>      | <b>Dex<br/>n = 110</b>     | <b>Vc<br/>n = 187</b> | <b>Dex<br/>n = 202</b> | <b>Vc<br/>n = 193</b> |
| CR  | 20 (6) <sup>b</sup>               | 2 (< 1) <sup>b</sup>               | 8 (6)                      | 2 (2)                      | 12 (6)                | 0 (0)                  | (4)**                 |
| CR + nCR                                      | 41 (13) <sup>b</sup>              | 5 (2) <sup>b</sup>                 | 16 (13)                    | 4 (4)                      | 25 (13)               | 1 (< 1)                | (10)**                |
| CR+ nCR + PR                                  | 121<br>(38) <sup>b</sup>          | 56 (18) <sup>b</sup>               | 57 (45) <sup>d</sup>       | 29 (26) <sup>d</sup>       | 64 (34) <sup>b</sup>  | 27 (13) <sup>b</sup>   | (27)**                |
| CR + nCR+<br>PR+MR                            | 146 (46)                          | 108 (35)                           | 66 (52)                    | 45 (41)                    | 80 (43)               | 63 (31)                | (35)**                |
| <b>Mediana trajanja odziva dnevi (meseči)</b> | 242 (8,0)                         | 169 (5,6)                          | 246 (8,1)                  | 189 (6,2)                  | 238 (7,8)             | 126 (4,1)              | 385*                  |
| <b>Čas do odziva CR + PR (dnevi)</b>          | 43                                | 43                                 | 44                         | 46                         | 41                    | 27                     | 38*                   |

<sup>a</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)

<sup>b</sup> p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi,  $p < 0,0001$

<sup>c</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovalnega zdravila

<sup>d</sup> p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi

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

NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti

TTP–čas do napredovanja bolezni

CI = interval zaupanja

Vc = VELCADE; Dex = deksametazon

CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor

PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - Minimal response)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z zdravilom VELCADE v monoterapiji, so poleg zdravila VELCADE lahko prejeli tudi deksametazon v velikih odmerkih. V skladu s protokolom so bolniki lahko prejeli deksametazon, če ni bilo pričakovanega odziva na zdravljenje z zdravilom VELCADE v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z zdravilom VELCADE. Pri 18% bolnikov so dosegli odziv ali izboljšan odziv [MR (11%) ali PR (7%)] pri kombiniranem zdravljenju.

#### *Klinična učinkovitost subkutanega dajanja zdravila VELCADE bolnikom pri relapsu/diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje*

V odprti, randomizirani, študiji faze III na dveh enakovrednih skupinah so primerjali učinkovitost in varnost subkutanega in intravenskega dajanja zdravila VELCADE. V študijo je bilo vključenih 222 bolnikov z relapsom/diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, randomiziranih 2:1 na zdravilo VELCADE, z odmerkom 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine subkutano ali intravensko 8 krogov zdravljenja. Bolniki, ki niso dosegli optimalnega odgovora (manj kot popolni odgovor [CR]) na zdravljenje z zdravilom VELCADE v monoterapiji po 4 krogih zdravljenja, so prejeli 20 mg deksametazona na dan brez zdravila in po dajanju zdravila VELCADE. Bolniki, ki so imeli na začetku študije stopnjo periferne nevropatije  $\geq 2$  ali število trombocitov  $< 50,000/\mu\text{l}$ , so bili izključeni. Skupaj so odziv na zdravljenje ocenili pri 218 bolnikih.

V študiji je bil dosežen primarni cilj glede enakovrednosti, 42 % stopnja odziva (CR+PR) po 4 krogih zdravljenja z bortezomibom v monoterapiji pri subkutani in intravenski uporabi. Sekundarna cilja študije glede učinkovitosti, povezana z odzivom in časom do dogodka, sta pokazala usklajene rezultate za subkutano in intravensko uporabo (preglednica 15).

Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutanega in intravenskega dajanja zdravila VELCADE

|   | VELCADE intravensko  | VELCADE subkutano |
|---|----------------------|-------------------|
| Odgovor preiskovane populacije                                      | n = 73               | n = 145           |
| <b>Stopnja odziva v 4. krogu n (%)</b>                              |                      |                   |
| ORR (CR+PR)   | 31 (42)              | 61 (42)           |
| p-vrednost <sup>a</sup>   | 0,00201              |                   |
| CR n (%)  | 6 (8)                | 9 (6)             |
| PR n (%)  | 25 (34)              | 52 (36)           |
| nCR n (%)   | 4 (5)                | 9 (6)             |
| <b>Stopnja odziva v 8. krogu n (%)</b>                              |                      |                   |
| ORR (CR+PR)   | 38 (52)              | 76 (52)           |
| p-vrednost <sup>a</sup>   | 0,0001               |                   |
| CR n (%)  | 9 (12)               | 15 (10)           |
| PR n (%)  | 29 (40)              | 61 (42)           |
| nCR n (%)   | 7 (10)               | 14 (10)           |
| <b>Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili (TTP)<sup>b</sup></b> | <b>n = 74</b>        | <b>n = 148</b>    |
| <b>TTP, meseci</b>  | 9,4                  | 10,4              |
| (95% CI)  | (7,6; 10,6)          | (8,5; 11,7)       |
| stopnja tveganja (95% CI) <sup>c</sup>                              | 0,839 (0,564; 1,249) |                   |
| p-vrednost <sup>d</sup>   | 0,38657              |                   |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci</b>                 | 8,0                  | 10,2              |
| (95% CI)  | (6,7; 9,8)           | (8,1; 10,8)       |
| razmerje tveganja (95% CI) <sup>c</sup>                             | 0,824 (0,574; 1,183) |                   |
| p-vrednost <sup>d</sup>   | 0,295                |                   |
| <b>1-letno celokupno preživetje (%)<sup>e</sup></b>                 | 76,7                 | 72,6              |
| (95% CI)  | (64,1; 85,4)         | (63,1; 80,0)      |

<sup>a</sup> p-vrednost podpira hipotezo glede enakovrednosti, da skupina s subkutano prejetim zdravilom zadrži najmanj 60 % stopnje odziva skupine z intravensko prejetim zdravilom

<sup>b</sup> V študijo je bilo vključenih 222 preiskovancev; 221 preiskovancev se je zdravilo z zdravilom VELCADE

<sup>c</sup> Ocena razmerja ogroženosti temelji na modelu po Cox-u, prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

<sup>d</sup> Log-rank test prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

<sup>e</sup> Mediano trajanje nadaljevanja zdravljenja je 11,8 mesecev.

#### Zdravilo VELCADE v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom (študija DOXIL-MMY-3001)

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z zdravilom VELCADE pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med zdravljenjem z antraciklini. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka glede učinkovitosti pa OS in ORR (CR+PR).

S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45% (95% CI; od 29 do 57%,  $p < 0,0001$ ) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednosti TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo VELCADE, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z zdravilom VELCADE in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili končni, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo.

Končna analiza OS po mediani spremljanja bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljeni samo z zdravilom VELCADE je bila mediana

OS 30,8 mesecev (95% CI; 25,2-36,5 mesecev), za bolnike, zdravljeni z zdravilom VELCADE v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 mesecev (95% CI; 28,9-37,1 meseca).

#### *Zdravilo VELCADE v kombinaciji z deksametazonom*

Pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z zdravilom VELCADE v monoterapiji in zdravljenjem z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opravljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljeni z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati zdravljenja z zdravilom VELCADE v različnih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo. Analiza izenačenih parov je statistični postopek v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. zdravilo VELCADE v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo zdravilo VELCADE) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo stosedemindvajset izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR+PR) (razmerje obojev 3,769; 95% CI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (razmerje ogroženosti 0,511; 95% CI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95% CI 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) pri zdravljenju z zdravilom VELCADE v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom VELCADE v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z zdravilom VELCADE pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma.

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom VELCADE so izvedli odprto študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri stotrideset bolnikih (starih  $\geq 18$  let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z zdravilom VELCADE so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju, so zdravilo VELCADE uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n = 93) ali  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n = 37). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 krogov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z zdravilom VELCADE prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z zdravilom VELCADE pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarna ocena učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odgovor na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odgovora (CR+PR) 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

#### Klinična učinkovitost zdravila pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom pllaščnih celic (MCL)

V randomizirani, odprti študiji faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost zdravila VELCADE v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (VcR-CAP; n = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; n = 244). Bolniki v skupini VcR-CAP so prejeli zdravilo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida, 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina intravensko na 1. dan in 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z zdravilom VELCADE. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. krogu, so prejeli dva dodatna kroga zdravljenja.

Primarna ocena učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (Independent Review Committee-IRC). Sekundarna ocena je vključevala čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (time to next anti-lymphoma treatment - TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (duration of treatment free interval - TFI), celokupno stopnja odziva (overall response rate - ORR) in stopnjo popolnega odziva (complete response - CR/CRu), celokupno preživetje (overall survival - OS) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starosti bolnikov je bila 66 let, 74% je bilo moških, 66% je bilo belcev in 32% azijscev, 69% bolnikov

je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54% bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (International Prognostic Index-IPI)  $\geq 3$  in 76% bolnikov je bilo v IV. stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 krogov zdravljenja v obeh skupinah. 14% preiskovancev iz skupine VcR-CAP in 17% bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna kroga zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80% v skupini VcR-CAP in 82% v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 16:

*Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti zdravlila v študiji LYM-3002*

| Učinkovitost  | VcR-CAP           | R-CHOP          |  |
|---|-------------------|-----------------|--|
| n: bolniki (ITT)  | 243               | 244             |  |
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)<sup>a</sup></b> |                   |                 |  |
| dogodki n (%)   | 133 (54,7%)       | 165 (67,6%)     | HR <sup>b</sup> (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79)                                       |
| mediana <sup>c</sup> (95% CI) (mesece)                        | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | p-vrednost <sup>d</sup> < 0,001  |
| <b>Stopnja odziva</b>   |                   |                 |  |
| n: odgovor preiskovanih bolnikov                              | 229               | 228             |  |
| Celokupni popolni odgovor (CR+CRu) <sup>f</sup> n(%)          | 122 (53,3%)       | 95 (41,7%)      | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481)<br>p-vrednost <sup>g</sup> = 0,007 |
| Celokupni odgovor (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n(%)               | 211 (92,1%)       | 204 (89,5%)     | OR <sup>e</sup> (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722)<br>p-vrednost <sup>g</sup> = 0,275 |

<sup>a</sup> Na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee-IRC) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).

<sup>b</sup> Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificirani z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino VcR-CAP.

<sup>c</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.

<sup>d</sup> Na osnovi Log rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

<sup>e</sup> Uporabljen je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obojev za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obojev (odds ratio-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino VcR-CAP.

<sup>f</sup> Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.

<sup>g</sup> vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

<sup>h</sup> Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDL. CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor; PR = delni odgovor; CI = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obojev; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini VcR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). Opazili so statistično značilno korist ( $p < 0,001$ ) v skupini VcR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini VcR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini VcR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končna analiza OS je bila izvedena po sledenju, ki je mediano trajalo 82 mesecev. Mediana OS je bila v skupini VcR-CAP 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 mesecev v skupini R-CHOP (HR=0,66;  $p=0,001$ ). Opažena končna mediana razlika v OS med dvema zdravljenima skupinama je bila 35 mesecev.

#### Bolniki, s predhodno zdravljenjo amiloidozo lahkih verig (AL amiloidoza)

V odprti, ne-randomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost zdravlila VELCADE pri bolnikih, s predhodno zdravljenjo AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki o varnosti zdravljenja. Uporaba zdravlila VELCADE ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m<sup>2</sup> na teden in 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3% (vključno z deležem CR 28,6%).

Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupini bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1%.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom VELCADE za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom plaščnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG- Children's Oncology Group) so ocenili delovanje bortezomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so ponovno uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli zdravilo VELCADE le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popolni odgovor (CR-Complete Response) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom v manj kot 18 mesecih po diagnozi (n = 27) je bil delež popolnih odgovorov 67% (95% CI: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44% (95% CI: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom po 18-36 mesecev po diagnozi (n = 33) je bil delež popolnih odgovorov 79% (95% CI: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73% (95% CI: 54, 85). Delež popolnih odgovorov pri bolnikih s prvo ponovitvijo s T-celično ALL (n = 22) je bil 68% (95% CI: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67% (95% CI: 42, 83). Poročani podatki ne dovoljujejo dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starosti 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku zdravila VELCADE standardni pediatrični pre B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z dodanim zdravilom VELCADE so se naslednji neželeni učinki (stopnje  $\geq 3$ ) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3% proti 0%), ileus (2,1% proti 0%), hipoksija (8% proti 2%). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tej študiji ni na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje  $\geq 3$  (24% proti 19% v 1. sklopu in 22% proti 11% v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17% proti 8% v 2. sklopu), hipokaliemije (18% proti 6% v 1. sklopu in 21% proti 12% v 2. sklopu) in hiponatriemije (12% proti 5% v 1. sklopu in 4% proti 0 v 2. sklopu).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 1,3 mg/m<sup>2</sup> 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij bortezomiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij v razponu 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom se po intravenski bolusni ali subkutani injekciji pri odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n = 14 pri skupini, ki je prejela zdravilo intravensko in n=17 pri skupini, ki je prejela zdravilo subkutano) je bila skupna sistemska izpostavljenost po ponovljenem odmerku (AUC<sub>zadnji</sub>) ekvivalentna pri subkutanem in intravenskem dajanju. C<sub>max</sub> je bila po subkutanem dajanju (20,4 ng/ml) nižja kot pri intravenskem (223 ng/ml). Stopnja geometrične sredine AUC<sub>zadnji</sub> je bila 0,99 in 90% intervali zaupanja 80,18%-122,80%.

### Biotransformacija

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali 1,3 mg/m<sup>2</sup> bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) 1,659 l do 3,294 l. To

nakazuje, da se borteomib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij borteomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno 82,9% v človeški plazmi. Delež borteomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

#### Presnova

*In vitro* študije na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se borteomib v prvi vrsti oksidativno presnovi z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je odcepitev bora, pri čemer nastaneta dva presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Presnovka, ki nastaneta po odcepitvi bora ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

#### Izločanje

Po ponavljajočih odmerkih je bil razpon razpolovnih časov ( $t_{1/2}$ ) borteomiba 40-193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki, se borteomib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> je povprečni celotni očistek telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h in 112 l/h po odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Po ponovljenih odmerkih je bil razpon 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

#### Posebne populacije

##### *Okvara jeter*

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko borteomiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ocenjevali v študiji faze I med prvim krogom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

Ob primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bilo sprememb v povprečnem, na odmerek normaliziranem AUC borteomiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za 60%. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so priporočeni manjši začetni odmerki. Te bolnike je potrebno tudi skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9), resna okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravenske odmerke zdravila VELCADE v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Izpostavljenost zdravilu VELCADE (AUC in C<sub>max</sub> normalizirana glede na odmerek) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

##### *Starost*

Farmakokinetiko borteomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2-16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) ali z akutno mieloidno levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukemia). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek borteomiba zveča z zvečanjem telesne površine (BSA - Body Surface Area). Geometrični povprečni očistek (%CV) je bil 7,79 l/h/m<sup>2</sup> (25%), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m<sup>2</sup> (39%), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44%). Po prilagoditvi glede na BSA, drugi demografski dejavniki kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek borteomiba. Očistek borteomiba normaliziran na BSA je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil borteomib v koncentraciji le 3,125 µg/ml, ki je bila najmanjša ovrednotena koncentracija,



pozitiven na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Bortezomib se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikronukleusnem preskusu pri miših.

Raziskave razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih. Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Študij plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v študijah splošne toksičnosti. V 6-mesečni študiji na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi bortezomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Študij peri- in postnatalnega obdobja niso opravili.

V študijah splošne toksičnosti z več krogi zdravljenja na podganah in opicah so bili poglavitni tarčni organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, ter krvotvorna in limfatična tkiva s posledičnim zmanjšanjem števila krvnih celic v periferni krvi, zmanjšanjem limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo kostnega mozga, periferno nevropatijo (ki so jo opazili pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov študij na živalih je prehajanje bortezomiba preko krvnomožganske pregrade majhno oz. zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m<sup>2</sup>), in povišanem srčne frekvence, zmanjšanjem kontraktilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktilnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E 421)  
dušik

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala  
3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirano raztopino je treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina je kemično in fizikalno stabilna 8 ur pri temperaturi do 25 °C, če jo pred uporabo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml, steklena viala, steklo tipa I, s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko z modrim pokrovčkom, ki vsebuje 3,5mg bortezomiba.

Viala je v prozornem omotu, sestavljenem iz pladnja, zaprtega s folijo.

Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Splošni previdnostni ukrepi

Bortezomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med njegovo pripravo in ravnanjem z zdravilom VELCADE. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

Pri delu z zdravilom VELCADE morate ves čas strogo upoštevati **aseptično pripravo**, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Nenamerno intratekalno dajanje zdravila VELCADE se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Zdravila VELCADE se ne sme dajati intratekalno.

### Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo VELCADE mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

#### *Intravensko injiciranje*

Vsako 10 ml vialo zdravila VELCADE morate previdno rekonstituirati s 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah. Po rekonstituciji, 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršnokoli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

#### *Subkutano injiciranje*

Vsako 10 ml vialo zdravila VELCADE morate previdno rekonstituirati z 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah. Po rekonstituciji, vsak ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršnokoli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

### Odlaganje

Zdravilo VELCADE je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/04/274/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. april 2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. januar 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določenev seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, VELCADE 1 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje  
bortezomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E 421), dušik

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za intravensko uporabo.

Zaa enkratno uporabo.

Ne dajajte po drugi poti.

**Intravenska uporaba:** dodajte 1 ml sterilne 0,9% raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/04/274/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA VELCADE 1 mg**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje  
bortezomib  
Samo za intravensko uporabo.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA VELCADE 3,5 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje  
bortezomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E 421), dušik

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.  
Za enkratno uporabo.

Ne dajajte po drugi poti.

**Subkutana uporaba:** dodajte 1,4 ml sterilne 0,9% raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 2,5 mg/ml.

**Intravenska uporaba:** dodajte 3,5 ml sterilne 0,9% raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/04/274/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA VELCADE 3,5 mg NALEPKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje  
bortezomib  
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3,5 mg

**6. DRUGI PODATKI**

Samo za enkratno uporabo.  
Ne dajajte po drugi poti.

**Subkutana uporaba:** dodajte 1,4 ml sterilne 0,9% raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 2,5 mg/ml.

**Intravenska uporaba:** dodajte 3,5 ml sterilne 0,9% raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

Odluščite tukaj.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje bortezomib

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo VELCADE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VELCADE
3. Kako uporabljati zdravilo VELCADE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VELCADE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo VELCADE in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo VELCADE vsebuje učinkovino bortezomib, ki je zaviralec proteasomov. Proteasomi imajo pomembno vlogo pri nadzoru delovanja in rasti celic. Z zaviranjem njihovega delovanja lahko bortezomib uniči rakave celice.

Zdravilo VELCADE se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (rak kostnega mozga) pri bolnikih, starejših od 18 let:

- samostojno ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali deksametazonom pri bolnikih, pri katerih se je bolezen poslabšala (je napredovala) po tem, ko so prejeli vsaj eno predhodno vrsto zdravljenja in presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni bila uspešna ali ni primerna.
- v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri njih kemoterapija v velikih odmerkih, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic ni primerna.
- v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom skupaj s talidomidom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pred kemoterapijo v velikih odmerkih in pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje).

Zdravilo VELCADE se uporablja za zdravljenje limfoma plaščnih celic (redka oblika raka, ki prizadene bezgavke) pri bolnikih, starih 18 let in več, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni primerna.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VELCADE**

##### **Ne uporabljajte zdravila VELCADE**

- če ste alergični na bortezomib, bor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določene hude težave s pljuči ali srcem.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravniku povejte, če:

- imate majhno število rdečih (eritrocitov) ali belih (levkocitov) krvnih celic,

- imate težave s krvavitvami in/ali majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi,
- imate drisko, ste zaprti, vam je slabo ali bruha,
- ste v preteklosti kdaj izgubljali zavest, bili omotični ali ste imeli vrtoglavico,
- imate težave z ledvicami,
- imate zmerne do hude težave z jetri,
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave z odrevenelostjo, mravljinca ali bolečino v dlaneh ali stopalih (nevropatija),
- imate težave s srcem ali s krvnim tlakom,
- ste zasopli ali kašljate,
- imate epileptične napade,
- opazite pasasti izpuščaj (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu),
- imate simptome sindroma razpada tumorja kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida ali ste zasopli,
- doživite izgubo spomina, imate težave z razmišljanjem, s hojo ali se vam poslabša vid. To so lahko znaki resne okužbe možganov. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in vas podrobno spremljal.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom VELCADE vam bodo redno pregledovali kri, in tako spremljali število krvnih celic.

Če imate limfom plaščnih celic in prejimate rituksimab skupaj z zdravilom VELCADE, zdravniku povejte če:

- menite, da imate ali ste kdaj že imeli okužbo z virusom hepatitisa. Pri bolnikih, ki so bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko bolezen ponovno izbruhne, kar je lahko v redkih primerih smrtno. Če ste preboleli okužbo z virusom hepatitisa B, vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov aktivnega hepatitisa B.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom VELCADE preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete skupaj z zdravilom VELCADE. Če jemljete talidomid, morate biti še posebej pozorni na zahteve po testiranju in preprečevanju nosečnosti (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

### Otroci in mladostniki

Zdravila VELCADE se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker njegovega vpliva nanje ne poznamo.

### Druga zdravila in zdravilo VELCADE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno morate svojega zdravnika obvestiti, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero izmed naslednjih učinkovin:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- ritonavir, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja pri depresiji ali drugih stanjih
- peroralne antidiabetike

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči zdravila VELCADE ne smete prejeti, razen, če je to nujno potrebno.

Moški in ženske, ki prejemajo zdravilo VELCADE, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in do 3 mesece po zdravljenju. Če kljub tem ukrepom zanosite, takoj obvestite zdravnika.

Med uporabo zdravila VELCADE ne smete dojeti. Ko zaključite zdravljenje se z zdravnikom pogovorite o tem, kdaj je varno ponovno začeti z dojenjem.



Talidomid povzroča prirojene poškodbe in smrt ploda. Če jemljete zdravilo VELCADE v kombinaciji s talidomidom, morate upoštevati program za preprečevanje nosečnosti, ki velja za talidomid (glejte navodilo za uporabo talidomida).

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo VELCADE lahko povzroči utrujenost, omotičnost, omedlevico ali zamegljen vid. Če imate navedene neželene učinke ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev, pa tudi če neželenih učinkov nimate, morate vseeno biti previdni.

## **3. Kako uporabljati zdravilo VELCADE**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi vaše telesne višine in mase (telesne površine). Običajni začetni odmerek zdravila VELCADE je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dvakrat na teden. Glede na vaš odziv na zdravljenje, pojavnost določenih neželenih učinkov in morebitne druge bolezni (npr. težave z jetri) lahko zdravnik spremeni odmerek in število krogov zdravljenja.

### *Napredovali diseminirani plazmocitom*

Kadar se zdravilo VELCADE uporablja samostojno, boste prejeli 4 odmerke tega zdravila. Odmerke vam bodo injicirali intravensko (v veno) 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil 10-dnevni premor zdravljenja. To 21-dnevno obdobje (3 tedni) je en krog zdravljenja. Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Lahko pa boste zdravilo VELCADE prejeli skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta pegilirani liposomski doksorubicin ali deksametazon.

Ko boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko v 21-dnevnom krogu zdravljenja. Pegilirani liposomski doksorubicin boste prejeli v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije na 4. dan 21-dnevnega kroga zdravljenja, po injekciji zdravila VELCADE.

Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Če boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj z deksametazonom, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko v 21-dnevnom krogu zdravljenja. Odmerek 20 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

### *Diseminirani plazmocitom, ki še ni bil zdravljen*

Če vam diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in presaditev krvotvornih matičnih celic **za vas ni** primerna, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta melfalan in prednizon.

V tem primeru traja en krog 42 dni (6 tednov). Prejeli boste do 9 krogov zdravljenja (54 tednov).

- V krogih 1 do 4 se zdravilo VELCADE daje dvakrat na teden, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan.
- V krogih 5 do 9 se zdravilo VELCADE daje enkrat na teden, 1., 8., 22. in 29. dan.

Melfalan (v odmerku 9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizon (v odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>) se dajeta peroralno na 1., 2., 3 in 4 dan prvega tedna vsakega kroga zdravljenja.

Če pri vas diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in je presaditev krvotvornih matičnih celic **za vas** primerna, boste kot uvajalno zdravljenje prejeli zdravilo VELCADE intravensko v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom in talidomidom.

Če boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj z deksametazonom, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko v 21-dnevnom krogu zdravljenja. Odmerek 40 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Prejeli boste 4 kroge zdravljenja (12 tednov).

Če jemljete zdravilo VELCADE skupaj z talidomidom in deksametazonom, traja en krog zdravljenja 28 dni (4 tedne).

Deksametazon boste prejemali peroralno v odmerku 40 mg na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan 28-dnevnega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Talidomid boste prejemali peroralno vsak dan v odmerku 50 mg na dan do 14. dneva prvega kroga zdravljenja. Če boste odmerke dobro prenašali, se ga lahko poveča na 100 mg na dan od 15. do 28. dneva in od drugega kroga zdravljenja naprej še na 200 mg na dan.

Lahko boste prejeli do 6 krogov zdravljenja (24 tednov).

#### *Limfom plaščnih celic, ki še ni bil zdravljen*

Če vam limfoma plaščnih celic še niso zdravili, boste zdravilo VELCADE prejeli intravensko, skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom. Zdravilo VELCADE boste prejeli intravensko na 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil premor brez zdravljenja. Trajanje enega kroga zdravljenja je 21 dni (3 tedne). Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Naslednja zdravila boste prejeli 1. dan vsakega 21-dnevnega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE v obliki intravenske infuzije:

375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina.

Prednizon boste prejemali peroralno v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> na 1., 2., 3., 4. in 5. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

#### **Kako boste prejeli zdravilo VELCADE**

To zdravilo se daje samo v veno (intravensko). Zdravilo VELCADE vam bo injiciral zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo citotoksičnih zdravil.

Zdravilo VELCADE je v obliki praška, ki ga je potrebno raztopiti pred injiciranjem. To bo naredil zdravstveni delavec. Nastalo raztopino se nato injicira v veno. Injiciranje v veno je hitro in traja 3 do 5 sekund.

#### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila VELCADE, kot bi smeli**

To zdravilo vam bo injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra zato ni verjetno, da bi ga lahko prejeli preveč. V primeru prevelikega odmerjanja vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava neželenih učinkov.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh učinkov so lahko resni.

Če prejemate zdravilo VELCADE za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma ali limfoma plaščnih celic, takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- mišični krči, mišična šibkost
- zmedenost, izguba ali motnje vida, slepota, epileptični napadi, glavoboli
- zasoplost, otekanje nog ali spremembe srčnega utripa, visok krvni tlak, utrujenost, omedlevica
- kašelj in težave z dihanjem ali tiščanje v prsnem košu

Zdravljenje z zdravilom VELCADE lahko zelo pogosto povzroči zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic. Zato vam bodo pred in med zdravljenjem z zdravilom VELCADE, redno pregledovali kri in tako preverjali število vaših krvnih celic. Lahko boste imeli zmanjšanje števila:

- krvnih ploščic, zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za podplutbe ali krvavitve brez očitnih poškodb (npr.: krvavitve v črevesju, želodcu, ustih in dlesnih ali krvavitve v možganih ali jetrih).
- rdečih krvnih celic, kar lahko vodi v anemijo, s simptomi kot sta utrujenost in bledica
- belih krvnih celic in boste tako bolj dovzetni za okužbe ali gripi podobne simptome.

Če prejmete zdravilo VELCADE za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh in stopalih, zaradi poškodbe živca
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic (glejte zgoraj)
- zvišana telesna temperatura
- slabost (navzea) ali bruhanje, izguba apetita
- zaprtje z napenjanjem ali brez (lahko hujša oblika)
- driska: če se to zgodi, morate piti več vode kot običajno. Vaš zdravnik vam bo morda dal tudi zdravilo za obvladovanje driske.
- utrujenost, občutek šibkosti
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- nizek krvni tlak, nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko povzroči omedlevico
- visok krvni tlak
- zmanjšano delovanje ledvic
- glavobol
- splošno slabo počutje, bolečina, vrtoglavica, omotičnost, občutek šibkosti ali izguba zavesti
- drgetanje
- okužbe, vključno s pljučnico, okužbo dihal, bronhitisom, glivičnimi okužbami, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- bolečine v prsnem košu, zasoplost pri telesnem naporu
- različne oblike izpuščaja
- srbenje kože, oteklina na koži ali suha koža
- rdečica obraza ali pokanje drobnih kapilar
- pordelost kože
- dehidracija
- zgaga, napenjanje, spahovanje, vetrovi, bolečine v trebuhu, krvavitev v črevesju ali želodcu
- spremembe v delovanju jeter
- vnetje ust ali ustnic, suha usta, razjede v ustih ali bolečine v grlu
- izguba telesne mase, izguba okusa
- mišični krči, oslabelost mišic, bolečine v okončinah
- zamegljen vid
- okužba veznice (zunanje plasti) očesa in vek (konjunktivitis)
- krvavitve iz nosu
- težave s spanjem, znojenje, tesnoba, nihanje razpoloženja, depresivno razpoloženje, nemir ali vznemirjenost, spremembe v vašem duševnem stanju, dezorientiranost
- otekanje telesa, vključno z otekanjem okoli oči in ostalih delov telesa

**Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pohitren ali upočasnen srčni utrip
- ledvična odpoved
- vnetje ven, krvni strdki v venah in pljučih
- motnje v strjevanju krvi
- nezadostna cirkulacija
- vnetje srčne ovojnice ali nabiranje tekočine okoli srca
- okužbe, vključno z okužbo sečil, gripa, okužba s herpes virusom, ušesne okužbe in celulitis
- krvavo blato, krvavitve iz sluznic, npr. v ustih, nožnici
- možganskožilne bolezni

- paraliza, krči, padci, motnje gibanja, nenormalen, spremenjen ali zmanjšan občutek (otip, sluh, okus, vonj), motnje pozornosti, tresenje, trzanje
- vnetje sklepov (artritis), vključno z vnetjem sklepov prstov na roki in nogi ter čeljusti
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje
- kolcanje, motnje govora
- povečano ali zmanjšano nastajanje urina (zaradi poškodbe ledvic), boleče odvajanje urina ali kri/proteini v urinu, zadrževanje tekočine
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost, poslabšanje ali izguba spomina
- preobčutljivost
- poslabšanje sluha, gluhost ali zvenenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- hormonske motnje, ki lahko vplivajo na absorpcijo soli in vode
- preveč aktivna žleza ščitnica
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- draženje ali vnetje oči, prekomerno solzne oči, boleče oči, suhe oči, okužbe oči, zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekle veke, izcedek iz oči, motnje vida, krvavitve v očesu
- otekline bezgavke
- okorelost sklepov ali mišic, občutek težkosti, bolečine v dimljah
- izpadanje las ali nenormalna tekstura las
- alergijske reakcije
- pordelost ali bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v ustih
- okužbe ali vnetja v ustih, razjede v ustih, požiralniku, želodcu in črevesju, ki jih včasih spremlja bolečina ali krvavitev, počasno gibanje črevesja (vključno z zaporo), nelagodje v trebuhu ali požiralniku, oteženo požiranje, bruhanje krvi
- okužbe kože
- bakterijske in virusne okužbe
- okužba zob
- vnetje trebušne slinavke, zapora žolčevoda
- bolečina v spolovilih, motnje pri doseganju erekcije
- zvečanje telesne mase
- žeja
- vnetje jeter (hepatitis)
- zapleti na mestu injiciranja ali zapleti, povezani z uporabo katetra
- kožne reakcije in bolezni (ki so lahko hude in življenjsko nevarne), kožne razjede
- modrice, padci in poškodbe
- vnetje krvnih žil ali krvavitev iz krvnih žil, ki se lahko kaže z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi pikami (najpogosteje na nogah) do velikimi, modricam podobnimi podkožnimi ali tkivnimi lisami
- nerakave ciste
- hudo reverzibilno stanje možganov s krči, visokim krvnim tlakom, glavoboli, utrujenostjo, zmedenostjo, slepoto in drugimi težavami z vidom.

#### **Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- težave s srcem, ki vključujejo srčni infarkt, angino pectoris (stiskanje v prsnem košu)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)
- rdečica
- sprememba barve ven
- vnetje hrbtenjačnega živca
- težave z ušesi, krvavitev iz ušesa
- premalo aktivna ščitnica
- Budd-Chiarjev sindrom (klinični simptomi, ki jih povzroča blokada jetrnih ven)
- spremembe v delovanju ali nenormalno delovanje črevesja

- krvavitve v možganih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- znaki resne alergijske reakcije (anafilaktični šok), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje in kolaps
- bolezni dojk
- poškodbe nožnice
- otekanje spolovil
- nezmožnost prenašanja alkohola
- hiranje ali izguba telesne mase
- zvečan apetit
- fistula
- nabiranje tekočine v sklepih
- cista sklepne ovojnice (sinovialna cista)
- zlomi
- razkroj mišičnih vlaken, ki vodi do drugih zapletov
- otekanje jeter, krvavitev v jetrih
- rak ledvic
- luskavici podobno obolenje kože
- kožni rak
- bledica kože
- povečanje števila krvnih ploščic ali plazmatk v krvi (vrsta belih krvnih celic)
- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- nenormalna reakcija na transfuzijo krvi
- delna ali popolna izguba vida
- zmanjšana želja po spolnosti
- slinjenje
- izbuljene oči
- občutljivost na svetlobo
- hitro dihanje
- bolečina v danki
- žolčni kamni
- kila
- poškodbe
- krhki ali lomljivi nohti
- nenormalno kopičenje beljakovin v vitalnih organih
- koma
- razjede v črevesju
- odpoved več organov
- smrt

Če prejimate zdravilo VELCADE skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje limfoma plaščnih celic, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- pljučnica
- izguba apetita
- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh ali stopalih, zaradi poškodbe živca
- slabost (navzea) ali bruhanje
- driska
- razjede v ustih
- zaprtje
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh

- izpadanje las in nenormalna tekstura las
- utrujenost, občutek šibkosti
- zvišana telesna temperatura

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- okužbe z virusom herpesa
- bakterijske in virusne okužbe
- okužbe dihal, bronhitis, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- glivične okužbe
- preobčutljivost (alergijske reakcije)
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- zadrževanje tekočine
- težave s spanjem
- izguba zavesti
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost
- občutek omotičnosti
- zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, potenje
- nenormalen, zamegljen vid
- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- visok ali nizek krvni tlak
- nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko vodi do omedlevice
- zasoplost pri telesnem naporu
- kašelj
- kolcanje
- zvenenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- krvavitev v črevesju ali želodcu
- zgaga
- bolečine v trebuhu, napenjanje
- oteženo požiranje
- okužba ali vnetje želodca in črevesja
- bolečina v želodcu
- vnetje ust ali ustnic, bolečina v žrelu
- spremembe v delovanju jeter
- srbenje kože
- pordelost kože
- izpuščaj
- mišični krči
- okužba sečil
- bolečine v udih
- otekanje telesa, vključno z očmi in drugimi deli telesa
- drgetanje
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

**Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- vnetje jeter (hepatitis)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje, kolaps

- motnje gibanja, paraliza, trzanje
- vrtoglavica
- okvara sluha, gluhost
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje.
- krvni strdki v pljučih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekle veke

#### **Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila VELCADE**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli za oznako EXP.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vialo shranjujte v zunanji škatli, da bo zaščitena pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo je treba porabiti takoj po raztapljanju. Če se rekonstituirane raztopine ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina je stabilna 8 ur pri 25 °C, shranjena v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

Zdravilo VELCADE je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo VELCADE**

- Učinkovina je borteomib. Ena viala vsebuje 1 mg borteomiba (kot ester manitola in boronske kisline). Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje 1 mg borteomiba.
- Drugi sestavini zdravila sta manitol (E421) in dušik.

### **Izgled zdravila VELCADE in vsebina pakiranja**

VELCADE prašek za raztopino za injiciranje je bela do belkasta pogača ali prašek.

Ena škatla zdravila VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje stekleno vialo z zelenim pokrovčkom v prozorni zavarjeni vrečki.

### **Imetnik dovoljenja za promet**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Belgija

**Proizvajalec**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél + 32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: + 32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: + 31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel:+43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600



**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel. +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## 1. REKONSTITUCIJA ZA INTRAVENSKO INJICIRANJE

Opozorilo: VELCADE je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z ZDRAVILOM VELCADE MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

- 1.1 **Priprava 1 mg vial:** previdno dodajte 1,0 ml sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila VELCADE. Za rekonstitucijo uporabite 1-ml brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z vialo. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Koncentracija dobljene raztopine je 1 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

- 1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavrzite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za intravensko dajanje zdravila (1 mg/ml).
- 1.3. Rekonstituirana raztopina ne vsebuje konzervansov in jo je treba uporabiti takoj po raztapljanju. Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi do 25 °C, če ga pred uporabo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur. Če se rekonstituirane raztopine ne uporabi takoj, je za rok uporabe in pogoje shranjevanja po pripravi odgovoren uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

## 2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za intravensko dajanje).
- Raztopino injicirajte v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije skozi periferni ali centralni intravenski kateter v veno.
- Izperite periferni ali intravenski kateter s sterilno raztopino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida.

**Zdravilo VELCADE 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je SAMO ZA INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.**

## 3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči. Neparabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje bortezomib

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinek, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo VELCADE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VELCADE
3. Kako uporabljati zdravilo VELCADE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila VELCADE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo VELCADE in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo VELCADE vsebuje učinkovino bortezomib, ki je zaviralec proteasomov. Proteasomi imajo pomembno vlogo pri nadzoru delovanja in rasti celic. Z zaviranjem njihovega delovanja lahko bortezomib uniči rakave celice.

Zdravilo VELCADE se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (rak kostnega mozga) pri bolnikih, starejših od 18 let:

- samostojno ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali deksametazonom pri bolnikih, pri katerih se je bolezen poslabšala (je napredovala) po tem, ko so prejeli vsaj eno predhodno vrsto zdravljenja in presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni bila uspešna ali ni primerna.
- v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri njih kemoterapija v velikih odmerkih, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic ni primerna.
- v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom skupaj s talidomidom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pred kemoterapijo v velikih odmerkih in pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje).

Zdravilo VELCADE se uporablja za zdravljenje limfoma plaščnih celic (redka oblika raka, ki prizadene bezgavke) pri bolnikih, starih 18 let in več, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni primerna.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo VELCADE**

##### **Ne uporabljajte zdravila VELCADE**

- če ste alergični na bortezomib, bor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določene hude težave s pljuči ali srcem.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravniku povejte, če:

- imate majhno število rdečih (eritrocitov) ali belih (levkocitov) krvnih celic,

- imate težave s krvavitvami in/ali majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi,
- imate drisko, ste zaprti, vam je slabo ali bruha,
- ste v preteklosti kdaj izgubljali zavest, bili omotični ali ste imeli vrtoglavico,
- imate težave z ledvicami,
- imate zmerne do hude težave z jetri,
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave z odrevenelostjo, mravljinca ali bolečino v dlaneh ali stopalih (nevropatija),
- imate težave s srcem ali s krvnim tlakom,
- ste zasopli ali kašljate,
- imate epileptične napade,
- opazite pasasti izpuščaj (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu),
- imate simptome sindroma razpada tumorja kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida ali ste zasopli,
- doživite izgubo spomina, imate težave z razmišljanjem, s hojo ali se vam poslabša vid. To so lahko znaki resne okužbe možganov. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in vas podrobno spremljal.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom VELCADE vam bodo redno pregledovali kri, in tako spremljali število krvnih celic.

Če imate limfom plaščnih celic in prejimate rituksimab skupaj z zdravilom VELCADE, zdravniku povejte če:

- menite, da imate ali ste kdaj že imeli okužbo z virusom hepatitisa. Pri bolnikih, ki so bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko bolezen ponovno izbruhne, kar je lahko v redkih primerih smrtno. Če ste preboleli okužbo z virusom hepatitisa B, vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov aktivnega hepatitisa B.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom VELCADE preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete skupaj z zdravilom VELCADE. Če jemljete talidomid, morate biti še posebej pozorni na zahteve po testiranju in preprečevanju nosečnosti (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

### Otroci in mladostniki

Zdravila VELCADE se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker njegovega vpliva nanje ne poznamo.

### Druga zdravila in zdravilo VELCADE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno morate svojega zdravnika obvestiti, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero izmed naslednjih učinkovin:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- ritonavir, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja pri depresiji ali drugih stanjih
- peroralne antidiabetike

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči zdravila VELCADE ne smete prejeti, razen, če je to nujno potrebno.

Moški in ženske, ki prejemajo zdravilo VELCADE, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in do 3 mesece po zdravljenju. Če kljub tem ukrepom zanosite, takoj obvestite zdravnika.

Med uporabo zdravila VELCADE ne smete dojeti. Ko zaključite zdravljenje se z zdravnikom pogovorite o tem, kdaj je varno ponovno začeti z dojenjem.

Talidomid povzroča prirojene poškodbe in smrt ploda. Če jemljete zdravilo VELCADE v kombinaciji s talidomidom, morate upoštevati program za preprečevanje nosečnosti, ki velja za talidomid (glejte navodilo za uporabo talidomida).

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo VELCADE lahko povzroči utrujenost, omotičnost, omedlevico ali zamegljen vid. Če imate navedene neželene učinke ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev, pa tudi če neželenih učinkov nimate, morate vseeno biti previdni.

## **3. Kako uporabljati zdravilo VELCADE**

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi vaše telesne višine in mase (telesne površine). Običajni začetni odmerek zdravila VELCADE je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine dvakrat na teden. Glede na vaš odziv na zdravljenje, pojavnost določenih neželenih učinkov in morebitne druge bolezni (npr. težave z jetri) lahko zdravnik spremeni odmerek in število krogov zdravljenja.

### *Napredovali diseminirani plazmocitom*

Kadar se zdravilo VELCADE uporablja samostojno, boste prejeli 4 odmerke tega zdravila. Odmerke vam bodo injicirali intravensko (v veno) ali subkutano (podkožno) 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil 10-dnevni premor zdravljenja. To 21-dnevno obdobje (3 tedni) je en krog zdravljenja. Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Lahko pa boste zdravilo VELCADE prejeli skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta pegilirani liposomski doksorubicin ali deksametazon.

Ko boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko ali subkutano v 21-dnevnem krogu zdravljenja. Pegilirani liposomski doksorubicin boste prejeli v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije na 4. dan 21-dnevnega kroga zdravljenja, po injekciji zdravila VELCADE. Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Če boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj z deksametazonom, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko ali subkutano v 21-dnevnem krogu zdravljenja. Odmerek 20 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Prejeli boste lahko do 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

### *Diseminirani plazmocitom, ki še ni bil zdravljen*

Če vam diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in presaditev krvotvornih matičnih celic **za vas ni** primerna, boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta melfalan in prednizon.

V tem primeru traja en krog 42 dni (6 tednov). Prejeli boste do 9 krogov zdravljenja (54 tednov).

- V krogih 1 do 4 se zdravilo VELCADE daje dvakrat na teden, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan.

- V krogih 5 do 9 se zdravilo VELCADE daje enkrat na teden, 1., 8., 22. in 29. dan.

Melfalan (v odmerku 9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizon (v odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>) se dajeta peroralno na 1., 2., 3., in 4. dan prvega tedna vsakega kroga zdravljenja.

Če pri vas diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in je presaditev krvotvornih matičnih celic **za vas** primerna, boste kot uvajalno zdravljenje prejeli zdravilo VELCADE intravensko ali subkutano v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom in talidomidom.

Če boste prejeli zdravilo VELCADE skupaj z deksametazonom boste prejeli zdravilo VELCADE intravensko ali subkutano v 21-dnevnem krogu zdravljenja. Odmerek 40 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE. Prejeli boste 4 kroge zdravljenja (12 tednov).

Če jemljete zdravilo VELCADE skupaj z talidomidom in deksametazonom, traja en krog zdravljenja 28 dni (4 tedne).

Deksametazon boste prejeli peroralno v odmerku 40 mg na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan 28-dnevnega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

Talidomid boste prejeli vsak dan v odmerku 50 mg na dan do 14. dneva prvega kroga zdravljenja. Če boste odmerek dobro prenašali, se ga lahko poveča na 100 mg na dan od 15. do 28. dneva in od drugega kroga zdravljenja naprej še na 200 mg na dan.

Lahko boste prejeli do 6 krogov zdravljenja (24 tednov).

#### *Limfom plaščnih celic, ki še ni bil zdravljen*

Če vam limfoma plaščnih celic še niso zdravili, boste zdravilo VELCADE prejeli intravensko ali subkutano, skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednisonom.

Zdravilo VELCADE boste prejeli intravensko ali subkutano na 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil premor brez zdravljenja. Trajanje enega kroga zdravljenja je 21 dni (3 tedne). Lahko boste prejeli do največ 8 krogov zdravljenja (24 tednov).

Naslednja zdravila boste prejeli 1. dan vsakega 21-dnevnega kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE v obliki intravenske infuzije:

375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina.

Prednizon boste prejeli peroralno v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> na 1., 2., 3., 4. in 5. dan kroga zdravljenja z zdravilom VELCADE.

#### **Kako boste prejeli zdravilo VELCADE**

To zdravilo se daje v veno ali v podkožje. Zdravilo VELCADE vam bo injiciral zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo citotoksičnih zdravil.

Zdravilo VELCADE je v obliki praška, ki ga je potrebno raztopiti pred injiciranjem. To bo naredil zdravstveni delavec. Nastalo raztopino se nato injicira v veno ali v podkožje. Injiciranje v veno je hitro in traja 3 do 5 sekund. V podkožje se injicira v predelu stegna ali trebuha.

#### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila VELCADE, kot bi smeli**

To zdravilo vam bo injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra zato ni verjetno, da bi ga lahko prejeli preveč. V primeru prevelikega odmerjanja vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava neželenih učinkov.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh učinkov so lahko resni.

Če prejimate zdravilo VELCADE za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma ali limfoma plaščnih celic, takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- mišični krči, mišična šibkost
- zmedenost, izguba ali motnje vida, slepota, epileptični napadi, glavoboli
- zasoplost, otekanje nog ali spremembe srčnega utripa, visok krvni tlak, utrujenost, omedlevica
- kašelj in težave z dihanjem ali tiščanje v prsnem košu

Zdravljenje z zdravilom VELCADE lahko zelo pogosto povzroči zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic. Zato vam bodo pred in med zdravljenjem z zdravilom VELCADE, redno pregledovali kri in tako preverjali število vaših krvnih celic. Lahko boste imeli zmanjšanje števila:

- krvnih ploščic, zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za podplutbe ali krvavitve brez očitnih poškodb (npr.: krvavitve v črevesju, želodcu, ustih in dlesnih ali krvavitve v možganih ali jetrih).
- rdečih krvnih celic, kar lahko vodi v anemijo, s simptomi kot sta utrujenost in bledica
- belih krvnih celic in boste tako bolj dovzetni za okužbe ali gripi podobne simptome.

Če prejimate zdravilo VELCADE za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh in stopalih, zaradi poškodbe živca
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic (glejte zgoraj)
- zvišana telesna temperatura
- slabost (navzea) ali bruhanje, izguba apetita
- zaprtje z napenjanjem ali brez (lahko hujša oblika)
- driska: če se to zgodi, morate piti več vode kot običajno. Vaš zdravnik vam bo lahko dal tudi zdravilo za obvladovanje driske.
- utrujenost, občutek šibkosti
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh

**Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- nizek krvni tlak, nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko povzroči omedlevico
- visok krvni tlak
- zmanjšano delovanje ledvic
- glavobol
- splošno slabo počutje, bolečina, vrtoglavica, omotičnost, občutek šibkosti ali izguba zavesti
- drgetanje
- okužbe, vključno s pljučnico, okužbo dihal, bronhitisom, glivičnimi okužbami, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- bolečine v prsnem košu, zasoplost pri telesnem naporu
- različne oblike izpuščaja
- srbenje kože, oteklina na koži ali suha koža
- rdečica obraza ali pokanje drobnih kapilar
- pordelost kože
- dehidracija
- zgaga, napenjanje, spahovanje, vetrovi, bolečine v trebuhu, krvavitve v črevesju ali želodcu
- spremembe v delovanju jeter
- vnetje ust ali ustnic, suha usta, razjede v ustih ali bolečine v grlu
- izguba telesne mase, izguba okusa
- mišični krči, oslabele mišice, bolečine v okončinah
- zamegljen vid
- okužba veznice (zunanje plasti) očesa in vek (konjunktivitis)
- krvavitve iz nosu
- težave s spanjem, znojenje, tesnoba, nihanje razpoloženja, depresivno razpoloženje, nemir ali vznemirjenost, spremembe v vašem duševnem stanju, dezorientiranost
- otekanje telesa, vključno z otekanjem okoli oči in ostalih delov telesa

**Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pohitren ali upočasnjen srčni utrip
- ledvična odpoved
- vnetje ven, krvni strdki v venah in pljučih
- motnje v strjevanju krvi
- nezadostna cirkulacija
- vnetje srčne ovojnice ali nabiranje tekočine okoli srca
- okužbe, vključno z okužbo sečil, gripa, okužba s herpes virusom, ušesne okužbe in celulitis
- krvavo blato, krvavitve iz sluznic, npr. v ustih, nožnici
- možganskožilne bolezni

- paraliza, krči, padci, motnje gibanja, nenormalen, spremenjen ali zmanjšan občutek (otip, sluh, okus, vonj), motnje pozornosti, tresenje, trzanje
- vnetje sklepov (artritis), vključno z vnetjem sklepov prstov na roki in nogi ter čeljusti
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje
- kolcanje, motnje govora
- povečano ali zmanjšano nastajanje urina (zaradi poškodbe ledvic), boleče odvajanje urina ali kri/proteini v urinu, zadrževanje tekočine
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost, poslabšanje ali izguba spomina
- preobčutljivost
- poslabšanje sluha, gluhost ali zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- hormonske motnje, ki lahko vplivajo na absorpcijo soli in vode
- preveč aktivna žleza ščitnica
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- draženje ali vnetje oči, prekomerno solzne oči, boleče oči, suhe oči, okužbe oči, zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekale veke, izcedek iz oči, motnje vida, krvavitve v očesu
- otekale bezgavke
- okorelost sklepov ali mišic, občutek težkosti, bolečine v dimljah
- izpadanje las ali nenormalna tekstura las
- alergijske reakcije
- pordelost ali bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v ustih
- okužbe ali vnetja v ustih, razjede v ustih, požiralniku, želodcu in črevesju, ki jih včasih spremlja bolečina ali krvavitev, počasno gibanje črevesja (vključno z zaporo), nelagodje v trebuhu ali požiralniku, oteženo požiranje, bruhanje krvi
- okužbe kože
- bakterijske in virusne okužbe
- okužba zob
- vnetje trebušne slinavke, zapora žolčevoda
- bolečina v spolovilih, motnje pri doseganju erekcije
- zvečanje telesne mase
- žeja
- vnetje jeter (hepatitis)
- zapleti na mestu injiciranja ali zapleti, povezani z uporabo katetra
- kožne reakcije in bolezni (ki so lahko hude in življenjsko nevarne), kožne razjede
- modrice, padci in poškodbe
- modrice, padci in poškodbe
- vnetje krvnih žil ali krvavitev iz krvnih žil, ki se lahko kaže z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi pikami (najpogosteje na nogah) do velikimi, modricam podobnimi podkožnimi ali tkivnimi lisami
- nerakave ciste
- hudo reverzibilno stanje možganov s krči, visokim krvnim tlakom, glavoboli, utrujenostjo, zmedenostjo, slepoto in drugimi težavami z vidom.

#### **Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- težave s srcem, ki vključujejo srčni infarkt, angino pectoris (stiskanje v prsnem košu)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)
- rdečica
- sprememba barve ven
- vnetje hrbtenjačnega živca
- težave z ušesi, krvavitev iz ušesa
- premalo aktivna ščitnica
- Budd-Chiarijev sindrom (klinični simptomi, ki jih povzroča blokada jetrnih ven)



- spremembe v delovanju ali nenormalno delovanje črevesja
- krvavitve v možganih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- znaki resne alergijske reakcije (anafilaktični šok), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje in kolaps
- bolezni dojk
- poškodbe nožnice
- otekanje spolovil
- nezmožnost prenašanja alkohola
- hiranje ali izguba telesne mase
- zvečan apetit
- fistula
- nabiranje tekočine v sklepih
- cista sklepne ovojnice (sinovialna cista)
- zlomi
- razkroj mišičnih vlaken, ki vodi do drugih zapletov
- otekanje jeter, krvavitev v jetrih
- rak ledvic
- luskavici podobno obolenje kože
- kožni rak
- bledica kože
- povečanje števila krvnih ploščic ali plazmatk v krvi (vrsta belih krvnih celic)
- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- nenormalna reakcija na transfuzijo krvi
- delna ali popolna izguba vida
- zmanjšana želja po spolnosti
- slinjenje
- izbuljene oči
- občutljivost na svetlobo
- hitro dihanje
- bolečina v danki
- žolčni kamni
- kila
- poškodbe
- krhki ali lomljivi nohti
- nenormalno kopičenje beljakovin v vitalnih organih
- koma
- razjede v črevesju
- odpoved več organov
- smrt

Če prejimate zdravilo VELCADE skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje limfoma plaščnih celic, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

**Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- pljučnica
- izguba apetita
- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh ali stopalih, zaradi poškodbe živca
- slabost (navzea) ali bruhanje
- driska
- razjede v ustih
- zaprtje

- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh
- izpadanje las in nenormalna tekstura las
- utrujenost, občutek šibkosti
- zvišana telesna temperatura

#### **Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- okužbe z virusom herpesa
- bakterijske in virusne okužbe
- okužbe dihal, bronhitis, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- glivične okužbe
- preobčutljivost (alergijske reakcije)
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- zadrževanje tekočine
- težave s spanjem
- izguba zavesti
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost
- občutek omotičnosti
- zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, potenje
- nenormalen, zamegljen vid
- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- visok ali nizek krvni tlak
- nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko vodi do omedlevice
- zasoplost pri telesnem naporu
- kašelj
- kolcanje
- zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- krvavitev v črevesju ali želodcu
- zgaga
- bolečine v trebuhu, napenjanje
- oteženo požiranje
- okužba ali vnetje želodca in črevesja
- bolečina v želodcu
- vnetje ust ali ustnic, bolečina v žrelu
- spremembe v delovanju jeter
- srbenje kože
- pordelost kože
- izpuščaj
- mišični krči
- okužba sečil
- bolečine v udih
- otekanje telesa, vključno z očmi in drugimi deli telesa
- drgetanje
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

#### **Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- vnetje jeter (hepatitis)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene

bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje, kolaps

- motnje gibanja, paraliza, trzanje
- vrtoglavica
- okvara sluha, gluhost
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje.
- krvni strdki v pljučih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekle veke

#### **Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila VELCADE**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli za oznako EXP.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vialo shranjujte v zunanji škatli, da bo zaščitena pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo je treba porabiti takoj po raztapljanju. Če se rekonstituirane raztopine ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina je stabilna 8 ur pri 25 °C, shranjena v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

Zdravilo VELCADE je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo VELCADE**

- Učinkovina je borteomib. Ena viala vsebuje 3,5 mg borteomiba (kot ester manitola in boronske kisline). Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje 1 mg borteomiba.
- Drugi sestavini zdravila sta sta manitol (E421) in dušik.

Intravenska rekonstitucija:

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za intravensko injiciranje 1 mg borteomiba.

Subkutana rekonstitucija:

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za subkutano injiciranje 2,5 mg borteomiba.

### **Izgled zdravila VELCADE in vsebina pakiranja**

VELCADE prašek za raztopino za injiciranje je bela do belkasta pogača ali prašek.

Ena škatla zdravila VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje stekleno 10 ml vialo s pokrovčkom modre barve v prozorni zavarjeni vrečki.

**Imetnik dovoljenja za promet**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**Proizvajalec**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél + 32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: + 32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: + 31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: + 47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel:+43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel. +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tel: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## 1. REKONSTITUCIJA ZA INTRAVENSKO INJICIRANJE

Opozorilo: VELCADE je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z ZDRAVILOM VELCADE MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

- 1.1 **Priprava 3,5 mg vial:** previdno dodajte 3,5 ml sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila VELCADE. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viale. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Koncentracija dobljene raztopine je 1 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

- 1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za **intravensko dajanje** zdravila (1 mg/ml).
- 1.3. Rekonstituirana raztopina ne vsebuje konzervansov in jo je treba uporabiti takoj po raztapljanju. Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi do 25 °C, če ga pred uporabo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur. Če se rekonstituirane raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

## 2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za intravensko dajanje).
- Raztopino injicirajte v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije skozi periferni ali centralni intravenski kateter v veno.
- Izperite periferni ali intravenski kateter s sterilno raztopino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida.

**Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.**

## 3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kot navedeno spodaj, se lahko daje subkutano le 3,5 mg viala.

## 1. REKONSTITUCIJA ZA SUBKUTANO INJICIRANJE

Opozorilo: Zdravilo VELCADE je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z ZDRAVILOM VELCADE MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

- 1.1 **Priprava 3,5 mg viala: previdno dodajte 1,4 ml** sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila VELCADE. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah

Koncentracija dobljene raztopine je 2,5 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

- 1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za **subkutano dajanje** zdravila (2,5 mg/ml).
- 1.3. Rekonstituirana raztopina ne vsebuje konzervansov in jo je treba uporabiti takoj po raztapljanju. Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 8 ur pri temperaturi do 25 °C, če zdravilo pred uporabo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur. Če se rekonstituirane raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

## 2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za subkutano dajanje).
- Raztopino injicirajte subkutano, pod kotom 45-90 °.
- Rekonstituirano raztopino injiciramo subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (desna ali leva stran).
- Pri naslednjem injiciranju je treba mesto injiciranja menjati.
- Če se po subkutanem injiciranju zdravila VELCADE na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino zdravila VELCADE (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

**Zdravilo VELCADE 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.**

## 3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.