

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku 1 mg bortezomibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib je v monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo nejsou pro tuto transplantaci vhodní.

Bortezomib je v kombinaci s melfalanem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Bortezomib je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk.

Bortezomib je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bortezomibem musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně bortezomib může být podáván zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Bortezomib musí být rekonstituován zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

Dávkování při léčbě progresivního mnohočetného myelomu (pacienti, kteří dostávali minimálně jednu předchozí terapii)

Monoterapie

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Doporučuje se, aby pacienti s potvrzenou

kompletní odpovědi podstoupili 2 léčebné cykly s bortezomibem. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise, podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s bortezomibem. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba bortezomibem musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie, jak je uvedeno níže (viz také bod 4.4). Jakmile příznaky toxicity ustoupí, může být léčba bortezomibem znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m² snížit na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² snížit na 0,7 mg/m²). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby bortezomibem, pokud přínos léčby prokazatelně nepřevýší riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objevila neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni tak, jak uvádí tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s preexistující závažnou neuropatií mohou být léčeni bortezomibem pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika a přínosu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při neuropatii související s bortezomibem*

Závažnost neuropatie	Úprava dávkování
Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestezie) bez bolesti nebo ztráty funkce	Žádná
Stupeň 1 s bolestí nebo stupeň 2 [středně závažné příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living = ADL)**]	Snížit bortezomib na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim bortezomibu na 1,3 mg/m ² jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (závažné příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu bortezomibem, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu bortezomibem dávkou sníženou na 0,7 mg/m ² jednou týdně.
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Ukončit léčbu bortezomibem

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Stupnice podle NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** *Instrumentální ADL*: vztahuje se k přípravě pokrmů, nákupu potravin nebo oděvů, používání telefonu, zacházení s penězi apod.;

*** *Sebeobslužné ADL*: vztahuje se ke koupání, oblékání a svlékání, konzumaci potravy, použití toalety, užívání léků, nikoli k upoutání na lůžko.

Kombinovaná léčba s pegylovaným liposomálním doxorubicinem

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává formou intravenózní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² 4. den léčebného cyklu s bortezomibem ve formě jednohodinové intravenózní infuze podávané po injekci bortezomibu.

Této kombinované léčby se může podat až 8 cyklů, pokud u pacienta nedošlo k progresi a pacient léčbu toleruje. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní odpovědi, mohou pokračovat v léčbě nejméně 2 cykly po prvním zaznamenání kompletní odpovědi, i když to vyžaduje léčbu delší než 8 cyklů. Pacienti, kterým se hladiny paraproteinů po 8 cyklech nadále snižují, mohou také pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ní odpovídají.

Podrobnější informace o pegylovaném liposomálním doxorubicinu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Kombinace s dexamethasonem

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává formou intravenózní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu s bortezomibem.

Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvýše po další 4 cykly. Podrobnější informace o dexamethasonu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy dávkování kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem

Při úpravách dávkování bortezomibu při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávkování, které jsou uvedené u monoterapie výše.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisone

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává intravenózní injekcí v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisone tak, jak je uvedeno v tabulce 2. Za jeden léčebný cyklus se považuje 6týdenní období. V cyklech 1–4 se bortezomib podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5–9 se bortezomib podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Jak melfalan, tak i prednisone se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého cyklu léčby bortezomibem. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro bortezomib v kombinaci s melfalanem a prednisone

bortezomib dvakrát týdně (cykly 1-4)												
Týden	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	Den 4	Den 8	Den 11	Klidové období	Den 22	Den 25	Den 29	Den 32	Klidové období
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	--	Klidové období	--	--	--	--	Klidové období
bortezomib jednou týdně (cykly 5-9)												
Týden	1				2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	--	Den 8	Klidové období	Den 22	Den 29		Klidové období		
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	Klidové období	--			Klidové období		

B=bortezomib; m=melfalan, p=prednisone

Úprava dávkování během léčby a při opakovaném zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisone

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Počet trombocytů má být $\geq 70 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů má být $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Table 3: Úprava dávkování během následujících cyklů bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	Úprava nebo odložení dávkování
<i>Hematologická toxicita během cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu 	Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu.
<ul style="list-style-type: none"> V případě počtu trombocytů $\leq 30 \times 10^9/l$ nebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v den podávání bortezomibu (jiný než den 1) 	Léčbu bortezomibem vynechat.
<ul style="list-style-type: none"> V případě vynechání více dávek bortezomibu v jednom cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně) 	Dávku bortezomibu je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)
<i>Nehematologická toxicita stupně ≥ 3</i>	Léčba bortezomibem se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání bortezomibu s dávkou o jednu úroveň nižší (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s bortezomibem pozastavte a/nebo upravte dávku bortezomibu, jak je uvedeno v tabulce 1.

Další informace týkající se melfalanu a prednisonu jsou uvedeny v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (indukční léčba)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu bortezomibu.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu bortezomibu.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1–14 a je-li snášen, dávka se poté zvýší na 100 mg denně ve dnech 15-28, a může se poté zvýšit na 200 mg denně od 2. cyklu (viz tabulka 4).

Podávají se čtyři cykly této kombinace. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí dostávali další 2 cykly.

Tabulka 4: Dávkování bortezomibu v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

B+Dx	Cykly 1 až 4
-------------	---------------------

	Týden	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	Cyklus 1				
	Týden	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 50 mg	Denně	Denně	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 až 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 200 mg ^a	Denně	Denně	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortezomib; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Dávka thalidomidu se zvýší na 100 mg od týdne 3 cyklu 1, pouze pokud je tolerována dávka 50 mg, a na 200 mg od cyklu 2, pouze pokud je tolerována dávka 100 mg.

^b Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování bortezomibu se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii.

Je-li bortezomib podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, je dále v případě toxicity nutno zvážit vhodné snížení dávky těchto léčivých přípravků podle doporučení v souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL)

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Doporučuje se šest cyklů léčby bortezomibem, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby bortezomibem. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být odstup nejméně 72 hodin.

První den každého 3týdenního léčebného cyklu bortezomibem se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby bortezomibem.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty trombocytů mají být $\geq 100\ 000$ buněk/ μ l a absolutní počty neutrofilů (ANC) mají být ≥ 1500 buněk/ μ l
- u pacientů s infiltrační kostní dřeň nebo se sekvestrací ve slezině musí být počty trombocytů $\geq 75\ 000$ buněk/ μ l
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity mají být zlepšeny na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Léčbu bortezomibem je nutno přerušit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související s bortezomibem stupně 3 a vyššího (kromě neuropatie) nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 3

a vyššího (viz také bod 4.4). Ohledně úpravy dávkování viz tabulka 5 uvedená níže.

Při hematologických toxicitách lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Profylaktické použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů má být zvaženo v případě opakovaných odkladů v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je možné k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi trombocytů.

Tabulka 5: Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěových buněk

Toxicita	Úprava nebo odklad dávkování
<i>Hematologická toxicita</i>	
- Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty trombocytů < 10 000 buněk/μl	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit na dobu až 2 týdnů, dokud pacient nebude mít ANC ≥ 750 buněk/μl a počty trombocytů $\geq 25 000$ buněk/μl. - Pokud po pozastavení podávání bortezomibu toxicita neodezní, jak je definováno výše, musí se léčba bortezomibem ukončit. - Pokud toxicita odezní, tj. pacient má ANC ≥ 750 buněk/μl a počty trombocytů $\geq 25 000$ buněk/μl, lze bortezomib znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²).
- Jsou-li v den podávání bortezomibu (kromě 1. dne každého cyklu) počty trombocytů < 25 000 buněk/μl nebo ANC < 750 buněk/μl	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit
<i>Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyššího, které pravděpodobně souvisí s bortezomibem</i>	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit, dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze bortezomib znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii souvisejících s bortezomibem podávání bortezomibu pozastavte a/nebo modifikujte podle tabulky 1.

Navíc pokud se bortezomib podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, je nutno v případě toxicit zvážit vhodné snížení dávek těchto léčivých přípravků, a to podle doporučení v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly nutnost úpravy dávkování u pacientů nad 65 let s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z pláštěových buněk.

Nejsou k dispozici studie týkající se použití bortezomibu u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. Proto nelze pro tuto populaci uvést žádné doporučení pro dávkování.

Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z pláštěových buněk dostávalo bortezomib 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let a 10,4 % pacientů ve věku ≥ 75 let. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy, tj. BR-CAP i R-CHOP, méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování a léčí se doporučenou dávkou. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou bortezomibu 0,7 mg/m² v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit následné zvýšení dávky na 1,0 mg/m² nebo další snížení na 0,5 mg/m²

(viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky bortezomibu u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	Hladina bilirubinu	Hladina SGOT (AST)	Modifikace počáteční dávky
Lehký	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Žádná
	> 1,0 x – 1,5 x ULN	Jakákoli	Žádná
Středně těžký	> 1,5 x – 3 x ULN	Jakákoli	Snižte dávku bortezomibu na 0,7 mg/m ² v prvním léčebném cyklu. Podle snášenlivosti pacienta zvažte v dalších cyklech zvýšení dávky na 1,0 mg/m ² nebo další snížení dávky na 0,5 mg/m ² .
Těžký	> 3 x ULN	Jakákoli	

Zkratky: SGOT = sérová glutamát-oxalacetotransamináza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

* Založeno na klasifikaci NCI Organ Dysfunction Working Group pro kategorizaci poruchy funkce jater (lehká, středně těžká, těžká).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) > 20 ml/min/1,73 m²) není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno bortezomib podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bortezomibu u dětí do 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pouze pro intravenózní podání.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

Bortezomib se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Intravenózní injekce

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pouze pro intravenózní podání.

Rekonstituovaný roztok se podává jako 3–5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katetrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být odstup alespoň 72 hodin.

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, pokyny k jejich podávání naleznete v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je třeba před zahájením léčby bortezomibem prostudovat informace o těchto přípravcích v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Pokud je podáván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornosti těhotenským testům a požadavkům na zabránění těhotenství (viz bod 4.6).

Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 a 3,5 mg jsou určeny pro intravenózní nebo subkutánní podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

Gastrointestinální toxicita

Při léčbě bortezomibem je velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy ileu (viz bod 4.8). Proto pacienti, kteří trpí zácpou, mají být pečlivě sledováni.

Hematologická toxicita

Léčba bortezomibem je velmi často provázena hematologickou toxicitou (trombocytopenií, neutropenií a anemií). Ve studiích u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem, léčených bortezomibem, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty trombocytů byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu trombocytů činila ve studiích léčby mnohočetného myelomu jediným léčivem přibližně 40 % výchozí hodnoty a ve studii léčby lymfomu z plášťových buněk to bylo 50 %.

U pacientů s pokročilým myelomem souvisela závažnost trombocytopenie s počtem trombocytů před zahájením léčby; při výchozí hodnotě počtu trombocytů < 75 000/μl, 90 % z 21 pacientů mělo během studie počet ≤ 25 000/μl, včetně 14 % < 10 000/μl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu trombocytů > 75 000/μl, pouze 14 % z 309 pacientů mělo během studie počet trombocytů ≤ 25 000/μl.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BR-CAP) v porovnání se skupinou neléčenou bortezomibem (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison [R-CHOP]) vyšší incidence (56,7 % versus 5,8 %) trombocytopenie stupně 3 a vyššího. Tyto dvě léčebné skupiny si byly podobné, pokud jde o celkovou incidenci krvácivých příhod všech stupňů (6,3 % ve skupině BR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BR-CAP dostalo transfuzi trombocytů 22,5 % pacientů v porovnání se 2,9 % pacientů ve skupině R-CHOP.

V souvislosti s léčbou bortezomibem bylo hlášeno gastrointestinální a intracerebrální krvácení. Proto je před každou aplikací bortezomibu nutno stanovit počet trombocytů. Pokud je počet trombocytů < 25 000/μl nebo, v případě kombinace s melfalanem a prednisonem, pokud je počet trombocytů ≤ 30 000/μl, léčba bortezomibem má být zastavena (viz bod 4.2). Potenciální přínos léčby musí být pečlivě posouzen proti rizikům, zvláště v případě středně těžké až těžké trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení.

V průběhu léčby bortezomibem musí být často sledován kompletní krevní obraz a diferenciál včetně počtu trombocytů. Pokud je to klinicky vhodné, je nutno zvážit transfuzi trombocytů (viz bod 4.2).

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofilů byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Ve studii LYM-3002 byla podávána podpora pomocí kolonie stimulujících faktorů 78 % pacientů

v rameni BR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi, je nutno u nich sledovat na známky a příznaky infekce a bezodkladně je léčit. Faktory stimulující granulocytární kolonie lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe. Profylaktické použití faktorů stimulujících granulocytární kolonie má být zvaženo v případech opakovaných odkladů v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených bortezomibem se doporučuje antivirová profylaxe. Ve studii fáze III u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem byl celkový výskyt reaktivace viru herpes zoster častější ve skupině pacientů léčených kombinací bortezomib + melfalan + prednison ve srovnání s kombinací melfalan + prednison (14 % vs. 4 %).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni BR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Pokud se v kombinaci s bortezomibem používá rituximab, musí se u pacientů ohrožených infekcí HBV před zahájením léčby vždy provést screening na HBV. Přenašeči hepatitidy B a pacienti s hepatitidou B v anamnéze musí být během kombinované léčby rituximabem a bortezomibem a po ní pečlivě sledováni na klinické a laboratorní známky aktivní infekce HBV. Je nutno zvažít antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených bortezomibem byly velmi vzácně hlášeny případy infekce John Cunninghamovým virem (JC) s neznámou kauzalitou, které vedly k PML a úmrtí. Pacienti s diagnostikovanou PML dostávali dříve nebo současně imunosupresivní léčbu. Většina případů PML byla diagnostikována během 12 měsíců po podání první dávky bortezomibu. U pacientů je nutno v pravidelných intervalech monitorovat jakékoli nové nebo zhoršení stávajících neurologických příznaků nebo známek, které mohou ukazovat na PML, jako součást diferenciální diagnostiky problémů CNS. Je-li podezření na diagnózu PML, je nutno pacienty předat specialistovi na PML a zahájit příslušnou diagnostiku PML. Je-li diagnostikována PML, léčbu bortezomibem ukončete.

Periferní neuropatie

Léčba bortezomibem je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně senzorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou senzorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje na počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu.

Doporučuje se, aby pacienti byli pečlivě sledováni pro možné projevy neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypostezie, parestezie, nepříjemné pocity, neuropatická bolest nebo slabost.

U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie má být provedeno neurologické vyšetření a může být nutná změna dávky nebo režimu podávání bortezomibu (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených bortezomibem v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s neuropatií (např. thalidomid), je nutno zvažít časné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie spojené s léčbou spolu s neurologickým vyšetřením, případně příslušné snížení dávky nebo ukončení léčby.

K rozvoji některých nežádoucích účinků, k nimž patří posturální hypotenze a závažná zácpa s ileem, by kromě periferní neuropatie mohla přispívat i autonomní neuropatie. Informace o autonomní neuropatii a jejím podílu na těchto nežádoucích účincích jsou omezené.

Epileptické záchvaty

Méně často byly hlášeny záchvaty u pacientů bez předchozího výskytu záchvatů nebo epilepsie. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče.

Hypotenze

Léčba bortezomibem je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. Většina nežádoucích účinků je lehkého až středně těžkého charakteru a byla pozorována v celém průběhu léčby. U pacientů, u kterých se během léčby (intravenózně podaným) bortezomibem objevila ortostatická hypotenze, nebyla ortostatická hypotenze pozorována před léčbou bortezomibem. U většiny pacientů bylo nutné ortostatickou hypotenzí léčit. U menší části pacientů s ortostatickou hypotenzí se objevily synkopy. Ortostatická/posturální hypotenze s podáním bolusu bortezomibu bezprostředně nesouvisela. Mechanismus této příhody není znám, ačkoli jedním z důvodů může být autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie může souviset s bortezomibem nebo bortezomib může zhoršit základní onemocnění jako je diabetická nebo amyloidózní neuropatie. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s anamnézou synkop při podávání léků, u kterých je známa souvislost s hypotenzí, nebo u dehydratovaných pacientů s recidivujícími průjmy nebo zvracením. Léčba ortostatické/posturální hypotenze může zahrnovat úpravu dávkování antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti mají být informováni o tom, že v případě výskytu závratí, točení hlavy nebo mdloby musejí vyhledat lékaře.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientů léčených bortezomibem byly hlášeny případy PRES. PRES je vzácný, často reverzibilní, rychle se vyvíjející neurologický stav, který se může projevit epileptickými záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Pro potvrzení diagnózy se používá zobrazení mozku, preferenčně magnetická rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se objeví PRES, má být léčba bortezomibem ukončena.

Srdeční selhání

V průběhu léčby bortezomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerbace městnavého srdečního selhání a/nebo nový pokles ejekční frakce levé komory. Predisponujícím faktorem pro příznaky a známky srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávajícím srdečním onemocněním mají být pečlivě sledováni.

Elektrokardiografické vyšetření

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy

U pacientů léčených bortezomibem (viz bod 4.8) byla vzácně hlášena akutní difuzní infiltrativní plicní onemocnění neznámé etiologie jako např. pneumonitida, intersticiální pneumonie, plicní infiltrace a syndrom akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS).

Některé z těchto příhod byly fatální. Před zahájením léčby se doporučuje provést radiologické vyšetření hrudníku, aby se určil výchozí stav pro potenciální změny na plicích po léčbě.

Při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe) má být neprodleně stanovena diagnóza a pacienti mají podstoupit vhodnou léčbu. Před pokračováním léčby bortezomibem je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Dva pacienti (ze dvou), kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a bortezomibem k léčbě relapsu akutní myeloidní leukemie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim za současného podávání vysoké dávky cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí se proto nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné pacienty s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bortezomib je metabolizován jaterními enzymy. Expozice bortezomibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvyšuje; tyto pacienty je nutno léčit sníženými dávkami

bortezomibu a pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k rozvoji toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byl podáván bortezomib současně s dalšími léčivými přípravky, a kteří byli ve vážném zdravotním stavu, byly hlášeny vzácné případy jaterního selhání. K dalším hlášeným jaterním nežádoucím účinkům patří zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinemie a hepatitida. Tyto změny mohou být po vysazení bortezomibu reverzibilní (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Vzhledem ke skutečnosti, že bortezomib je cytotoxická látka a může rychle ničit maligní plazmatické buňky a buňky lymfomu z plášťových buněk, může se jako komplikace objevit syndrom nádorového rozpadu. K pacientům s rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s rozsáhlou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienti je nutné pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

Současné podávání některých léčivých přípravků

Pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 mají být pečlivě sledováni. Při kombinaci bortezomibu se substráty CYP3A4 nebo CYP2C19 je zapotřebí postupovat opatrně (viz bod 4.5).

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky mají být potvrzeny normální jaterní funkce a pacientům má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 4.5).

Reakce potenciálně zprostředkované imunokomplexy

Méně často byly hlášeny nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, jako např. sérová choroba, polyartritida s vyrážkou a proliferativní glomerulonefritida. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, bortezomib je třeba vysadit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* naznačují, že bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Na základě omezeného podílu (7 %) isoenzymu CYP2D6 na metabolismu bortezomibu není očekáváno, že by slabý metabolický fenotyp CYP2D6 ovlivnil celkový metabolismus bortezomibu.

Studie lékových interakcí, která posuzovala účinek ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu, ukázala na základě údajů od 12 pacientů, že u bortezomibu (podávaného intravenózně) došlo ke střednímu zvýšení hodnoty AUC o 35 % (CI₉₀ % [1,032 až 1,772]). Proto pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem) mají být pečlivě sledováni.

Ve studii lékových interakcí, která posuzovala účinek omeprazolu, silného inhibitoru CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), se na základě údajů od 17 pacientů neprokázal významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící vliv rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), ukázala na základě údajů od 6 pacientů průměrné snížení AUC bortezomibu o 45 %. Současné používání bortezomibu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou) se tedy nedoporučuje, protože může být snížena účinnost.

V téže studii lékových interakcí byl hodnocen účinek dexamethasonu, slabšího induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně). Na základě údajů od 7 pacientů nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící účinek melfalanu – prednisonu na farmakokinetiku bortezomibu ukázala 17 % zvýšení střední AUC bortezomibu (podávaného intravenózně) na základě údajů od 21 pacientů. Toto není považováno za klinicky významné.

V průběhu klinických hodnocení byly u pacientů s diabetem, kteří užívali perorální antidiabetika, méně často a často hlášeny případy hypoglykemie a hyperglykemie. U pacientů, kteří užívají perorální antidiabetika a jsou léčeni bortezumibem, je nutné pečlivě sledovat glykémii a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy ve fertilním věku musí po dobu léčby a ještě další 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Pro bortezumib neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Teratogenní potenciál bortezumibu nebyl plně prozkoumán.

V neklinických studiích nevykazoval bortezumib vliv na embryonální/fetální vývoj u potkanů a králíků po podání nejvyšších dávek tolerovaných matkou. Studie na zvířatech zaměřené na vliv bortezumibu na průběh porodu a postnatální vývoj nebyly provedeny (viz bod 5.3). Bortezumib nesmí být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu bortezumibem. Jestliže je bortezumib podáván během těhotenství nebo pokud žena během léčby tímto přípravkem otěhotní, je nutno ji seznámit s možnými riziky pro plod.

Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí pro thalidomid.

Pacienti léčení bortezumibem v kombinaci s thalidomidem mají dodržovat program prevence početí pro thalidomid. Další informace viz souhrn údajů o přípravku pro thalidomid.

Kojení

Není známo, zda je bortezumib vylučován do lidského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků bortezumibu pro kojene dítě je nutno v průběhu léčby bortezumibem ukončit kojení.

Fertilita

S bortezumibem nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bortezumib má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Používání bortezumibu může souviset velmi často s únavou, často se závratěmi, méně často se synkopami a ortostatickou/posturální hypotenzí nebo často s rozmazaným viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní a mají být poučeni, že nesmí řídit nebo obsluhovat stroje, pokud se u nich tyto příznaky objeví (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi závažné nežádoucí účinky, které byly při léčbě bortezumibem hlášeny méně často, patří srdeční selhání, syndrom nádorového rozpadu, plicní hypertenze, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, akutní difuzní infiltrativní plicní onemocnění a vzácně autonomní neuropatie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bortezumibem jsou nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně sensorické), bolest hlavy, parestezie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgie.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Mnohočetný myelom

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 7 mají podle hodnocení zkoušejících přinejmenším možný nebo pravděpodobný příčinný vztah k léčbě bortezomibem. Tyto nežádoucí účinky jsou odvozeny ze sloučených údajů od 5476 pacientů, z nichž 3996 pacientů bylo léčeno bortezomibem v dávce 1,3 mg/m², a jsou zahrnuty v tabulce 7.

Celkem byl bortezomib podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 7 byla vytvořena s použitím verze 14.1 MedDRA.

Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh, které nebyly pozorovány v klinických studiích.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených bortezomibem v klinických studiích a všechny nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh bez ohledu na indikaci[#]

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), pneumonie*, herpes simplex*, mykotické infekce*
	Méně časté	Infekce*, bakteriální infekce*, virové infekce*, sepse (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida [#] , bakteriemie (včetně stafylokokové), hordeolum, chřipka, celulitida, infekce související se zdravotnickým prostředkem, infekce kůže*, infekce ucha*, stafylokoková infekce*, zubní infekce*
	Vzácné	Meningitida (včetně bakteriální), infekce virem Epstein-Barrové, genitální herpes, tonzilitida, mastoiditida, únavový syndrom po virovém onemocnění
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligní novotvar, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní novotvar*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*
	Časté	Leukopenie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anemie [#]
	Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha trombocytů blíže neurčená, trombotická mikroangiopatie (včetně trombocytopenické purpury) [#] , porucha krve blíže neurčená, hemoragická diatéza, lymfocytární infiltrace
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Vzácné	Anafylaktický šok, amyloidóza, reakce typu III zprostředkovaná imunitními komplexy
Endokrinní poruchy	Méně časté	Cushingův syndrom*, hypertyreóza*, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
	Vzácné	Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Dehydratace, hypokalemie*, hyponatremie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hypokalcemie*, enzymové abnormality*
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu, neprospívání*,

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, nerovnováha elektrolytů*, přetížení tekutinami, hypochloremie*, hypovolemie, hyperchloremie, hyperfosfatemie*, metabolické poruchy, deficit vitaminů řady B, deficit vitamínu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení nálady*, úzkostná porucha*, poruchy a narušení spánku*
	Méně časté	Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha*, zmatenost*, neklid
	Vzácné	Sebevražedné myšlenky*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysestésie*, neuralgie*
	Časté	Periferní motorická neuropatie, ztráta vědomí (včetně synkopy), závrať*, dysgeusie*, letargie, bolest hlavy*
	Méně časté	Třes, periferní sensorimotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti (kromě demence)*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie#, neurotoxická, záchvatové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischiální, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie
	Vzácné	Cerebrální krvácení*, intrakraniální krvácení (včetně subarachnoidálního)*, otok mozku, transitorní ischemická ataka, kóma, porucha autonomního nervového systému, autonomní neuropatie, paréza hlavových nervů*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndrom mozkového kmene, cerebrovaskulární porucha, léze nervových kořenů, psychomotorická hyperaktivita, míšní komprese, kognitivní porucha blíže neurčená, motorická dysfunkce, porucha nervového systému blíže neurčená, radikulitida, slinění, hypotonie, Guillainův-Barrého syndrom#, demyelinizující polyneuropatie#
Poruchy oka	Časté	Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida*
	Méně časté	Oční hemoragie*, infekce očních víček*, chalazion#, blefaritida#, zánět oka*, diplopie, suché oko*, podráždění oka*, bolest oka, zvýšená tvorba slz, výtok z oka
	Vzácné	Korneální léze*, exoftalmus, retinitida, skotom, porucha oka (včetně očních víček) blíže neurčená, získaná dakryoadenitida, fotofobie, fotopsie, optická neuropatie#, různé stupně poškození zraku (až po slepotu)*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo*
	Méně časté	Dysakuzie (včetně tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), nepříjemné pocity v uchu*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha blíže neurčená
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční tamponáda#, kardiopulmonární zástava*, srdeční

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		fibrilace (včetně síní), srdeční selhání (včetně jednostranného a dvoustranného ventrikulárního)*, arytmie*, tachykardie*, palpitace, angina pectoris, perikarditida (včetně perikardiální efuze)*, kardiomyopatie*, ventrikulární dysfunkce*, bradykardie
	Vzácné	Flutter síní, infarkt myokardu*, atrioventrikulární blokáda*, kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku), torsade de pointes, nestabilní angina pectoris, poruchy srdečních chlopní*, insuficience koronárních arterií, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda#, hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (vč. povrchové), oběhové selhání (vč. hypovolemického šoku), flebitida, návaly*, hematomy (včetně perirenního)*, špatná periferní cirkulace*, vaskulitida, hyperemie (včetně oční)*
	Vzácné	Periferní embolie, lymfedém, bledost, erytromelalgie, vazodilatace, změna zbarvení žil, žilní insuficience
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe*, epistaxe, infekce horních/dolních cest dýchacích*, kašel*
	Méně časté	Plicní embolie, pleurální efuze, plicní edém (vč. akutního), plicní alveolární krvácení#, bronchospasmus, chronické obstrukční plicní onemocnění*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rinorea, dysfonie, sípání
	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, bronchiální porucha*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*, nauzea a zvracení*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, abdominální distenze, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (včetně chronické)*, hemateméza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (včetně obstrukce tenkého střeva, ileu)*, abdominální diskomfort, ulcerace v ústech*, enteritida*, gastritida*, krvácení dásní, gastroesofageální refluxní choroba*, kolitida (včetně kolitidy způsobené clostridium difficile)*, ischemická kolitida#, gastrointestinální záněť*, dysfagie, syndrom dráždivého tračníku, gastrointestinální porucha blíže neurčená, povlak jazyka, porucha motility gastrointestinálního traktu*, porucha slinných žláz*
	Vzácné	Akutní pankreatitida, peritonitida*, otok jazyka*, ascites, esofagitida, cheilitida, inkontinence stolice, atonie análního svěrače, fekalom*, gastrointestinální ulcerace a

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		perforace*, gingivální hypertrofie, megakolon, únik stolice, puchýře v orofaryngeální oblasti*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změna vyprazdňovacích návyků, proktalgie, abnormální stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální hodnoty jaterních enzymů*
	Méně časté	Hepatotoxicita (včetně poruchy jater), hepatitida*, cholestáza
	Vzácné	Selhání jater, hepatomegalie, Budd-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá kůže
	Méně časté	Erythema multiforme, kopřivka, akutní febrilní neutrofilová dermatóza, toxická kožní erupce, toxická epidermální nekrolýza#, Stevensův-Johnsonův syndrom#, dermatitida*, porucha vlasů*, petechie, ekchymóza, kožní léze, purpura, kožní noduly*, psoriáza, hyperhidróza, noční pocení, dekubitus#, akné*, puchýře, porucha pigmentace*
	Vzácné	Kožní reakce, Jessnerova lymfocytární infiltrace, syndrom palmoplantární erythrodysestezie, podkožní krvácení, livedo reticularis, indurace kůže, papuly, fotosensitivní reakce, seborea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest v končetině, svalová slabost
	Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy
	Vzácné	Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistule, kloubní efuze, bolest čelisti, porucha kostí, infekce a zánět muskuloskeletální soustavy a pojivové tkáň*, synoviální cysta
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin*
	Méně časté	Akutní selhání ledvin, chronické selhání ledvin*, infekce močových cest*, známky a příznaky v močových cestách*, hematurie*, retence moči, porucha mikce*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakisurie
	Vzácné	Podrážděný močový měchýř
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení, bolest genitálu*, erektilní dysfunkce
	Vzácné	Porucha varlat*, prostatitida, onemocnění prsů u žen, citlivost nadvarlat, epididymitida, bolest v oblasti pánve, ulcerace vulvy
Vrozené, familiální a genetické vady	Vzácné	Aplazie, gastrointestinální malformace, ichtyóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, bolest*, malátnost*
	Méně časté	Narušení celkového fyzického zdraví*, otok obličeje*, reakce v místě injekce*, porucha sliznic*, bolest na hrudi, porucha chůze, pocit chladu, extravazace*, komplikace spojené se zavedením katetru*, změna pocitu

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		žízň, nepříjemný pocit na hrudi, pocit změny tělesné teploty*, bolest v místě injekce*
	Vzácné	Úmrtí (včetně náhlého), multiorgánové selhání, krvácení v místě injekce*, hernie (včetně hiátové)*, porucha hojení*, zánět, flebitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katetru, pocit cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální analýza proteinů*, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy*, zvýšení C-reaktivního proteinu
	Vzácné	Abnormální krevní plyny*, abnormality EKG (včetně prodloužení QT intervalu)*, abnormální INR*, snížení pH žaludku, zvýšení agregace trombocytů, zvýšení troponinu I, virová identifikace a sérologie, abnormální vyšetření moči*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Pád, kontuze
	Vzácné	Transfuzní reakce, zlomeniny*, třesavky*, poranění obličeje, poranění kloubů, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

* Zahrnují více než jeden preferovaný termín MedDRA

Hlášení nežádoucího účinku po uvedení přípravku na trh bez ohledu na indikaci

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Bezpečnostní profil bortezomibu u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk hodnocený u 240 pacientů léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m² v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP) v porovnání s 242 pacienty léčenými rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem [R-CHOP] byl relativně konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s mnohočetným myelomem, přičemž hlavní rozdíly jsou popsány dále. Dalšími zjištěnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním kombinované léčby (BR-CAP) byla infekce virem hepatitidy B (< 1 %) a ischemie myokardu (1,3 %). Podobné incidence těchto příhod v obou léčebných ramenech naznačily, že nežádoucí účinky nelze přisoudit bortezomibu samotnému. Zaznamenanými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o ≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní sensorické neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitidy a poruch ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 níže. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni BR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možná nebo pravděpodobně příčinně související s bortezomibem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 8 byla vytvořena s použitím MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených BR-CAP v klinické studii

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie*
	Časté	Sepse (včetně septického šoku)*, herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), infekce herpetickým virem*, bakteriální infekce*, infekce horních/dolních cest dýchacích*, mykotická infekce*, herpes simplex*
	Méně časté	infekce virem hepatitidy B*, bronchopneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, febrilní neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita*
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Hypokalemie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hyponatremie*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení spánku*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní senzoričná neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní senzomotorická neuropatie, závrat*, dysgeusie*, autonomní neuropatie
	Méně časté	Nerovnováha autonomního nervového systému
Poruchy oka	Časté	Abnormální vidění*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Dysakuzie (včetně tinitu)*
	Méně časté	Vertigo*, zhoršení sluchu (až do a včetně hluchoty)
Srdeční poruchy	Časté	srdeční fibrilace (včetně síňové), arytmie*, srdeční selhání (včetně selhání levé a pravé komory)*, ischemie myokardu, komorová dysfunkce*
	Méně časté	Kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku)
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze*, hypotenze*, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost*, kašel*, škytavka
	Méně časté	Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie, pneumonitida, plicní hypertenze, plicní edém (včetně akutního)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Symptomy nauzey a zvracení*, průjem*, stomatitida*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně slizničního)*, abdominální distenze, dyspepsie, orofaryngeální bolest*, gastritida*, vředy v ústech*, abdominální diskomfort, dysfagie, gastrointestinální zánět*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti sleziny)*, orální poruchy*
	Méně časté	Kolitida (včetně Clostridium difficile)*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch)
	Méně časté	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Poruchy ochlupení *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy*, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, reakce v místě injekce*, malátnost*
Vyšetření	Časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální výsledky analýz proteinů*, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

* Sloučení více preferovaných termínů MedDRA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace viru herpes zoster

Mnohočetný myelom

Antivirová profylaxe byla podávána 26 % pacientů v rameni B+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině B+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z pláštěvých buněk

V rameni BR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BR-CAP byla 10,7 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe nepodávala, v porovnání s 3,6 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe podávala (viz bod 4.4).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Lymfom z pláštěvých buněk

Infekce HBV s fatálními následky se objevila u 0,8 % (n = 2) pacientů ve skupině neléčené bortezomibem (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 % (n = 1) pacientů léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených BR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % resp. 1,2 %)

Periferní neuropatie u kombinovaných režimů

Mnohočetný myelom

Incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů ze studií, kde byl bortezomib podáván jako indukční léčba v kombinaci s dexamethasonem (studie IFM-2005-01) a dexamethasonem - thalidomidem (studie MMY-3010), je uvedena v následující tabulce:

Tabulka 9: Incidence periferní neuropatie během indukční léčby podle toxicity a ukončení léčby kvůli periferní neuropatii

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n=239)	BDx (n=239)	TDx (n=126)	BTDx (n=130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupeň 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; BDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

Poznámka: Periferní neuropatie zahrnuje preferované termíny: periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorycká neuropatie a polyneuropatie.

Lymfom z pláštových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl bortezomib podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP), je incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů uvedena v následující tabulce:

Tabulka 10: Incidence periferní neuropatie ve studii LYM-3002 podle toxicity a ukončení léčby v důsledku periferní neuropatie

	BR-CAP (n=240)	R-CHOP (n=242)
Incidence PN (%)		
PN všech stupňů	30	29
PN stupně 2 a vyššího	18	9
PN stupně 3 a vyššího	8	4
Ukončení kvůli PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; PN = periferní neuropatie
Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní sensorická neuropatie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z pláštových buněk

V rameni BR-CAP bylo 42,9 % a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let resp. ≥ 75 let. I když u pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy jak BR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

Opětovná léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

Ve studii, ve které byl bortezomib podáván jako opětovná léčba u 130 pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující bortezomib, nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25 % pacientů byly trombocytopenie (55 %), neuropatie (40 %), anemie (37 %), průjem (35 %) a zácpa (28 %). Periferní neuropatie všech stupňů byla pozorována u 40 % pacientů a periferní neuropatie ≥ 3 stupně byla pozorována u 8,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázeno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními následky (Předklinické studie kardiovaskulární bezpečnosti, viz bod 5.3).

Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování mají být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpůrná terapie k udržení krevního tlaku (např. tekutiny, presorické látky, a/nebo inotropní látky) a tělesné teploty (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XG01.

Mechanismus účinku

Bortezomib je proteazomový inhibitor. Byl specificky navržen tak, aby inhiboval chymotrypsinu podobnou aktivitu proteazomu 26S v savčích buňkách. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubiquitované proteiny. Ubikvitin-proteazomová cesta hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, což nakonec vede k odumření nádorových buněk.

Bortezomib je vysoce selektivní pro proteazom. Při koncentraci 10 μ M bortezomib neinhibuje žádný ze širokého spektra sledovaných receptorů a proteáz a je více než 1 500krát selektivnější pro proteazom než pro další preferovaný enzym. Kinetika inhibice proteazomu byla hodnocena *in vitro* a bylo zjištěno, že bortezomib disociuje z proteazomu s $t_{1/2}$ 20 minut, což prokazuje, že inhibice proteazomu bortezomibem je reverzibilní.

Inhibice proteazomu vyvolaná bortezomibem ovlivňuje nádorové buňky mnoha způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na alteraci regulačních proteinů, které kontrolují progresi buněčného cyklu a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF- κ B je transkripční faktor, jehož aktivace je vyžadována pro mnoho aspektů tumorigeneze, včetně buněčného růstu a přežívání, angiogeneze, interakcí mezi buňkami a tvorby metastáz. U myelomu ovlivňuje bortezomib schopnost myelomových buněk interagovat s mikroprostředím kostní dřeně.

Experimenty ukázaly, že bortezomib je cytotoxický pro různé druhy nádorových buněk a že nádorové buňky jsou citlivější na proapoptotický účinek proteazomové inhibice než buňky normální. Bortezomib snižuje růst nádorů *in vivo* u mnoha modelových nádorů používaných v preklinických testech včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro*, *ex-vivo* a na zvířecích modelech s bortezomibem naznačují, že bortezomib zvyšuje diferenciaci a aktivitu osteoblastů a inhibuje funkci osteoklastů. Tyto účinky byly pozorovány u pacientů s mnohočetným myelomem při pokročilém osteolytickém onemocnění a léčbě bortezomibem.

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem

Prospektivní mezinárodní randomizovaná (1:1) otevřená klinická studie (MMY-3002VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání bortezomibu (1,3 mg/m² intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) ke zlepšení času do progresu (time to progression = TTP). Léčba byla podávána po dobu maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a medián výkonnostního stavu podle Karnofského byl 80. Pacienti měli myelom s produkcí IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem trombocytů 221,5x 10⁹/l. Podobný podíl pacientů měl clearance kreatininu \leq 30 ml/min (3 % v každém rameni).

V předem specifikované době průběžné analýzy bylo dosaženo primárního cílového parametru, doby do progresu, a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba B+M+P. Medián doby dalšího sledování byl 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po mediánu doby dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky významný přínos u přežití ve skupině B+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na bortezomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou B+M+P byl 56,4 měsíce ve srovnání s 43,1 měsíce ve skupině M+P. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti po konečném vyhodnocení přežití ve studii VISTA

Cílový parametr účinnosti	B+M+P n=344	M+P n=338
---------------------------	----------------	--------------

Cílový parametr účinnosti	B+M+P n=344	M+P n=338
Doba do progresu		
Příhody n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95% CI)	20,7 měsíce (17,6; 24,7)	15,0 měsíce (14,1; 17,9)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
hodnota p ^c	0,000002	
Přežití bez progresu		
Příhody n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95% CI)	18,3 měsíce (16,6; 21,7)	14,0 měsíce (11,1; 15,0)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
hodnota p ^c	0,00001	
Celkové přežití*		
Příhody (úmrtní) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95% CI)	56,4 měsíce (52,8; 60,9)	43,1 měsíce (35,3; 48,3)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
hodnota p ^c	0,00043	
Výskyt odpovědi populace ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
hodnota p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Snížení sérového M-proteinu populace ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Doba do první odpovědi u CR+PR		
Medián	1,4 měsíce	4,2 měsíce
Medián^a trvání odpovědi		
CR ^f	24,0 měsíce	12,8 měsíce
CR+PR ^f	19,9 měsíce	13,1 měsíce
Doba do další léčby		
Příhody n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95% CI)	27,0 měsíce (24,7; 31,1)	19,2 měsíce (17,0; 21,0)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
hodnota p ^c	< 0,000001	

^a Odhad podle Kaplan-Meiera.

^b Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-mikroglobulin, albumin a území. Poměr rizika menší než 1 naznačuje výhodu pro VMP

^c Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-

mikroglobulin, albumin a území

^d Hodnota p pro výskyt odpovědi (CR+PR) podle Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

^e Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

^f CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

^g Všichni randomizovaní pacienti se sekretorickým onemocněním

* Aktualizace přežití je založena na střední době dalšího sledování 60,1 měsíce

CI = interval spolehlivosti

Pacienti, u nichž je vhodná transplantace kmenových buněk

K průkazu bezpečnosti a účinnosti bortezomibu ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci s dalšími cytostatiky byly provedeny dvě randomizované otevřené multicentrické studie fáze III (IFM-2005-01, MMY-3010) u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem v indukční léčbě před transplantací kmenových buněk.

Ve studii IFM-2005-01 byl bortezomib v kombinaci s dexamethasonem (BDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a dexamethasonu (40 mg/den podávaný perorálně ve dnech 1 až 4 a ve dnech 9 až 12 v 1. a 2. cyklu a ve dnech 1 až 4 ve 3. a 4. cyklu).

Autologní transplantáty kmenových buněk byly přijaty u 198 (82 %) pacientů ve skupině VDDx a 208 (87 %) pacientů ve skupině BDx, většina pacientů podstoupila jednu transplantační proceduru.

Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve studii byl 57 let, 55 % byli muži a 48 % pacientů mělo vysoce rizikovou cytogenetiku. Medián trvání léčby byl 13 týdnů u skupiny s VDDx a 11 týdnů u skupiny s BDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl poměr odpovědí CR+nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (CR+nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt odpovědi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS (Progression Free Survival – přežití bez progresu) a OS (Overall survival – celkové přežití). Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ze studie IFM-2005-01

Cílové parametry	BDx	VDDx	OR; 95% CI; hodnota p ^a
IFM-2005-01	n=240 (ITT populace)	n=242 (ITT populace)	
<i>RR (po indukci)</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	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
% (95% CI)			
<i>RR (po transplantaci)^b</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	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179
% (95% CI)			

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT = záměr léčit; RR = výskyt odpovědi; B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; hodnoty p podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

^b Výskyt odpovědi po druhé transplantaci u subjektů, které podstoupily druhou transplantaci (42/240 [18 %] u BDx skupiny a 52/242 [21 %] u skupiny VDDx).

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující B.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m²

podávaného dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11 s následným 17denním obdobím klidu ode dne 12 do dne 28), dexamethasonu (40 mg podávaných perorálně ve dnech 1 až 4 a dnech 8 až 11) a thalidomidu (podávaného perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1–14, se zvýšením na 100 mg ve dnech 15–28 a dále na 200 mg denně).

Jednorázová autologní transplantace kmenových buněk byla podána 105 (81 %) pacientům ve skupině s BTdx a 78 (61 %) pacientům ve skupině s TDx. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve skupině s BTdx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BTdx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce riziková oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24,0 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt odpovědi po indukci a po transplantaci (CR+nCR). Statisticky významný rozdíl (CR+nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem a thalidomidem. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

Cílové parametry	BTdx	TDx	OR; 95% CI; hodnota p ^a
MMY-3010	n=130 (ITT populace)	n=127 (ITT populace)	
<i>*RR (po indukci)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (po transplantaci)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT=záměr léčit RR = poměr odpovědí; BTdx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; hodnoty p podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující bortezomib.

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem

Bezpečnost a účinnost bortezomibu (podaného intravenózně) byly hodnoceny ve dvou studiích při doporučené dávce 1,3 mg/m²: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1–3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresse onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progresse onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila výskyt odpovědi ve srovnání s léčbou dexamethasonem (viz tabulka 14) u všech pacientů včetně pacientů, kteří obdrželi jednu předchozí léčbu. Dle výsledku předem plánované průběžné analýzy bylo na doporučení monitorovací komise uzavřeno rameno s dexamethasonem a všem pacientům zařazeným do skupiny s dexamethasonem byla nabídnuta léčba bortezomibem bez ohledu na stav jejich onemocnění. Z důvodů této časné změny byl medián trvání dalšího sledování (follow-up) žijících pacientů 8,3 měsíce. U obou skupin pacientů, jak u těch, kteří nereagovali na svou poslední předcházející léčbu, tak i těch, kteří byli citliví k léčbě, bylo celkové přežití významně delší a výskyt odpovědi na léčbu byl významně vyšší v rameni pacientů, kteří dostávali bortezomib.

Z 669 pacientů zařazených do studie bylo 245 (37 %) ve věku 65 let nebo starších. Nezávisle na věku byly parametry odpovědi i TTP významně lepší u bortezomibu. Bez ohledu na výchozí hladiny β_2 -

mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresu, celková doba přežití i výskyt odpovědi) významně zlepšeny v rameni s bortezumibem.

U refrakterní populace pacientů studie fáze II byly odpovědi hodnoceny nezávislou hodnotitelskou komisí podle kritérií Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně (European Bone Marrow Transplant Group). Medián přežití všech zařazených pacientů byl 17 měsíců (rozmezí < 1 až 36+ měsíců). Tato doba přežití byla delší než medián 6 až 9 měsíců předpokládaný pro stejnou populaci pacientů konzultanty zkoušejících. Multivariační analýzou bylo zjištěno, že poměr odpovědi byl nezávislý na typu myelomu, stupni výkonnosti (performance status), stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl výskyt odpovědi 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl výskyt odpovědi 31 % (21/67).

Tabulka 14: Souhrn výsledků onemocnění ze studií fáze III (APEX) a fáze II

	Fáze III		Fáze III		Fáze III		Fáze II
	Všichni pacienti		1 předchozí léčba		> 1 předchozí léčba		≥ 2 předchozí léčby
Události závislé na čase	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, dny [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
přežití 1 rok, % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Nejlepší odpověď (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvání Dny (měsíce)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Doba do odpovědi CR+PR (dny)	43	43	44	46	41	27	38*

^a populace se záměrem léčení (Intent to treat - ITT)

^b hodnota p ze stratifikovaného log-rank testu; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu p < 0,0001

^c reagující populace, včetně pacientů, kteří měli patrné onemocnění na začátku léčby a obdrželi alespoň 1 dávku sledovaného léčivého přípravku

^d hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu

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

NA= neuplatňuje se, NE= nestanoveno

TTP- doba do progresu

CI= interval spolehlivosti

B = bortezumib; Dex = dexamethason

CR = úplná odpověď; nCR = téměř úplná odpověď

PR = částečná odpověď; MR = minimální odpověď

Ve studii fáze II mohli pacienti, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi při samostatné léčbě bortezumibem, dostat vysokou dávku dexamethasonu společně s bortezumibem. Protokol dovozoval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně bortezumibem dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s bortezumibem dostávalo celkem 74 hodnotitelných pacientů. Při kombinované léčbě vykázalo nebo dosáhlo zlepšení odpovědi 18 %

pacientů [MR (11 %) nebo PR (7 %)].

Kombinovaná léčba bortezomibem s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (studie DOXIL-MMY-3001)

Bylo provedeno randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, do něhož bylo zařazeno 646 pacientů. V tomto klinickém hodnocení se porovnávala bezpečnost a účinnost bortezomibu v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem a monoterapie bortezomibem u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu, a u nichž nedocházelo k progresi při léčbě na bázi antracyklinů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla TTP, sekundární cílové parametry účinnosti byly OS a ORR (CR+PR) za použití kritérií EBMT (Evropská skupina pro transplantace krve a kostní dřeně).

Na základě předběžné analýzy definované protokolem (po výskytu 249 příhod TTP) bylo přistoupeno k předčasnému ukončení klinického hodnocení z důvodu účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) u pacientů s kombinovanou léčbou bortezomibem a pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Medián TTP byl 6,5 měsíců v případě pacientů na monoterapii bortezomibem, v porovnání s 9,3 měsíci u pacientů s kombinovanou terapií bortezomibem plus pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.

Závěrečná analýza u OS byla provedena při mediánu doby sledování 8,6 roku a neprokázala významný rozdíl v OS mezi oběma léčebnými rameny. Medián OS byl 30,8 měsíců (95 % CI; 25,2-36,5 měsíců) u pacientů na monoterapii bortezomibem a 33,0 měsíců (95 % CI; 28,9-37,1 měsíců) u pacientů s kombinovanou terapií bortezomibem plus pegylovaným liposomálním doxorubicinem.

Kombinovaná léčba bortezomibem s dexamethasonem

Za nepřítomnosti jakéhokoli přímého srovnání bortezomibu a bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií bortezomibem z různých randomizovaných klinických hodnocení fáze III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) při stejné indikaci provedena statistická analýza párové shody.

Analýza párové shody je statistická metoda, jejímž prostřednictvím se dosáhne srovnatelnosti pacientů v léčebné skupině (např. bortezomib v kombinaci s dexamethasonem) a pacientů ve srovnávací skupině (např. bortezomib) s ohledem na matoucí faktory, a sice prostřednictvím spárování studijních subjektů. Tím dojde k minimalizaci vlivu pozorovaných matoucích faktorů při odhadu účinků léčby za použití nerandomizovaných dat.

Bylo identifikováno sto dvacet sedm párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (odds ratio [relativní riziko] 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio [poměr rizik] 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) při použití bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií bortezomibem.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relabujícího mnohočetného myelomu bortezomibem.

Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby bortezomibem. Sto třicet pacientů (≥ 18 let věku) s mnohočetným myelomem, kteří již dříve měli alespoň částečnou odpověď na léčebný režim obsahující bortezomib, bylo opakovaně léčeno až do progresu. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě byla zahájena léčba bortezomibem na poslední tolerované dávce 1,3 mg/m² ($n = 93$) nebo $\leq 1,0$ g/m² ($n = 37$), ve dnech 1, 4, 8 a 11 každé 3 týdny pro maximálně 8 cyklů buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s dexamethasonem dle standardu péče. Dexamethason byl podáván v kombinaci s bortezomibem až 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávalo dexamethason v průběhu opakovaných cyklů léčby bortezomibem. Primárním cílovým parametrem byla nejlepší potvrzená odpověď na opakovanou léčbu podle hodnocení EBMT kritérií. Celková nejlepší odpověď (CR + PR) na opakovanou léčbu u 130 pacientů byla 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávací účinnost a bezpečnost

kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BR-CAP; n = 243) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP; n = 244) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (stadia II, III nebo IV). Pacienti v rameni BR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m² i.v. 1. den; cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. 1. den; doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1. den a prednison 100 mg/m² perorálně 1. až 5. den 21denního léčebného cyklu bortezomibem. Pacientům s odpovědí poprvé doloženou v 6. cyklu byly podány dva další cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progresu nemoci (TPP), dobu do další protilymfomové léčby (TNT), trvání intervalu bez léčby (TFI), celkový výskyt odpovědi (ORR) a výskyt úplné odpovědi (CR/CRu), celkové přežití (OS) a trvání odpovědi.

Demografické a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyváženy: medián věku pacientů byl 66 let, 74 % byli muži, 66 % byli běloši a 32 % Asiaté, 69 % pacientů mělo pozitivní aspirát kostní dřeně a/nebo pozitivní biopsii kostní dřeně pokud jde o lymfom z plášťových buněk, 54 % pacientů mělo skóre mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index - IPI) ≥ 3 a 76 % mělo nemoc ve stadiu IV. Trvání léčby (medián = 17 týdnů) a trvání následného sledování (medián = 40 měsíců) byly v obou léčebných ramenech srovnatelné. Pacienti v obou léčebných ramenech dostali léčbu s mediánem 6 cyklů, přičemž 14 % subjektů ve skupině BR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BR-CAP a 82 % ve skupině R-CHOP. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 15:

Tabulka 15: Výsledky účinnosti ze studie LYM-3002

Cílový parametr účinnosti	BR-CAP	R-CHOP	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progresu nemoci (IRC)^a			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medián ^c (95 % CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	hodnota p ^d < 0,001
Výskyt odpovědi			
n: pacienti s hodnotitelnou odpovědí	229	228	
Celková úplná odpověď (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) hodnota p ^g =0,007
Celková radiologická odpověď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) hodnota p ^g =0,275

^a Na základě vyhodnocení nezávislou hodnotící komisí (pouze radiologické údaje).

^b Odhad poměru rizik je založen na Coxově modelu stratifikovaném podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu BR-CAP.

^c Na základě Kaplanova-Meierova odhadu funkce přežití.

^d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

^e Použil se Mantelův-Haenszelův odhad běžného odds ratio pro stratifikované tabulky, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Odds ratio (OR) > 1 ukazuje na výhodu BR-CAP.

^f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

^g Hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

^h Zahrnuje všechny radiologické CR+CRu+PR, podle nezávislé posudkové komise, bez ohledu na verifikaci z kostní dřeně a LDH. CR = úplná odpověď; CRu = nepotvrzená úplná odpověď; PR = částečná odpověď; CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik; OR = Odds Ratio; ITT záměr léčit

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BR-CAP a 16,1 měsíců ve skupině R-CHOP (poměr rizik [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Statisticky významný přínos ($p < 0,001$) ve prospěch skupiny léčené BR-CAP oproti R-CHOP byl pozorován u TTP (medián 30,5 oproti 16,1 měsíců), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 měsíce) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 měsíce). Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině BR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsíce ve skupině R-CHOP). Po mediánu následného sledování v délce 82 měsíců byla provedena konečná analýza celkového přežití. Medián celkového přežití byl 90,7 měsíce ve skupině léčené BR-CAP v porovnání s 55,7 měsíce ve skupině léčené R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Pozorovaný konečný medián rozdílu v celkovém přežití mezi těmito dvěma léčebnými skupinami byl 35 měsíců.

Pacienti s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců (AL)

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie fáze I/II, aby se stanovila bezpečnost a účinnost bortezomibu u pacientů s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců. Během studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika a bortezomib nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledviny a jater). U 49 hodnotitelných pacientů léčených maximální povolenou dávkou 1,6 mg/m² za týden a 1,3 mg/m² dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaná četnost jednoletého přežití byla v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s bortezomibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom a lymfom z pláštěvých buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Ve studii fáze II s jedním aktivním ramenem sledující bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku, prováděné skupinou Children's Oncology Group, která hodnotila účinnost způsobenou přidáním bortezomibu ke kombinované reindukční chemoterapii u pediatrických a dospívajících pacientů s lymfoidními malignitami (pre B-buněčná forma akutní lymfoblastické leukemie [ALL], T-buněčná ALL a T-lymfoblastická leukemie [LL]). Účinný reindukční kombinovaný chemoterapeutický režim byl podáván ve 3 blocích. Bortezomib byl podáván pouze v bloku 1 a 2, aby se v bloku 3 předešlo případnému toxickému překrývání se současně podávanými přípravky.

Celková odpověď byla vyhodnocena na konci bloku 1. U pacientů s B-ALL s relapsem v průběhu 18 měsíců od stanovení diagnózy ($n = 27$) byl poměr CR 67 % (95 % CI: 46, 84); 4měsíční poměr případů celkového přežití byl 44 % (95 % CI: 26, 62). U pacientů s B-ALL s relapsem 18-36 měsíců od stanovení diagnózy ($n = 33$) byl poměr CR 79 % (95 % CI: 61, 91) a 4měsíční poměr celkového přežití bez onemocnění byl 73 % (95 % CI: 54, 85). CR poměr prvního relapsu u pacientů s T-buněčnou ALL ($n = 22$) byl 68 % (95 % CI: 45, 86) a poměr případů 4měsíčního celkového přežití bez onemocnění byl 67 % (95 % CI: 42, 83). Hlášené údaje o účinnosti jsou považovány za neprůkazné (viz bod 4.2).

Bylo přijato 140 pacientů s ALL nebo LL hodnocených z hlediska bezpečnosti; medián věku byl 10 let (rozsah 1 až 26). Pokud byl bortezomib přidán k základní chemoterapeutické léčbě u pediatrických pacientů s pre B ALL, nebyla ve skupině léčené pouze touto základní chemoterapií (backbone) pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň ≥ 3) byly pozorovány v této studii s vyšší incidencí v léčebném režimu s bortezomibem ve srovnání s historickou kontrolní studií, kde byl režim chemoterapie (backbone) podáván samostatně: v bloku 1 periferní senzorická neuropatie (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %); hypoxie (8 % versus 2 %). V této studii nebyly k dispozici žádné údaje týkající se možných následků nebo míry rozlišení periferní neuropatie. Vyšší incidence byla také zaznamenána v některých blocích s infekcí se stupněm ≥ 3 pro neutropenii (24 % versus 19 % v Bloku 1 a 22 % versus 11 % v bloku 2), zvýšení ALT (17 % versus 8 % v bloku 2), hypokalemii (18 % versus 6 % v bloku 1 a 21 % versus 12 % v bloku 2) a hyponatremii (12 % versus 5 % v bloku 1 a 4 % versus 0 v bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu v dávce 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 resp. 112 ng/ml. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m².

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) bortezomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek 1,0 mg/m² nebo 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem. Tyto údaje svědčí o tom, že je bortezomib významně distribuován do periferních tkání. V koncentracích bortezomibu v rozmezí od 0,01 do 1,0 µg/ml činila vazba na lidské plazmatické proteiny *in vitro* v průměru 82,9 %. Frakce bortezomibu vázaného na plazmatické proteiny nebyla závislá na koncentraci.

Biotransformace

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými izoenzymy cytochromu P450 vzniklými expresí cDNA ukazují, že bortezomib je primárně oxidativně metabolizován enzymy 3A4, 2C19 a 1A2 cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je deboronace na dva deboronované metabolity, které následně podléhají hydroxylaci na několik metabolitů. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazují aktivitu jako inhibitory proteazomu 26S.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) bortezomibu po opakovaném podání se pohyboval v rozmezí 40-193 hodiny. Bortezomib je eliminován rychleji po první dávce ve srovnání s následnými dávkami. Průměrná celková tělesná clearance byla 102 a 112 l/h po první dávce u dávek 1,0 mg/m², resp. 1,3 mg/m² a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m², resp. 1,3 mg/m².

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku bortezomibu byl hodnocen ve studii fáze I během prvního léčebného cyklu, do níž bylo zahrnuto 61 pacientů primárně se solidními nádory a různými stupni jaterní poruchy, s dávkami bortezomibu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměnila lehká porucha funkce jater AUC bortezomibu při normalizované dávce. AUC bortezomibu při normalizované dávce však byly u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvýšeno o přibližně 60 %. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka a tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat (viz bod 4.2, tabulka 6).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří byli podle hodnot clearance kreatininu (CrCl) rozděleni do následujících skupin: normální (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3), byla provedena farmakokinetická studie. Do této studie byla zahrnuta také skupina dialyzovaných pacientů, kterým byl přípravek podáván po dialýze (n = 8). Pacientům byl podáván bortezomib intravenózně v dávkách 0,7 až 1,3 mg/m² dvakrát týdně. Expozice bortezomibu (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

Věk

Farmakokinetika bortezomibu byla charakterizována po intravenózním bolusu podávaném dvakrát týdně v dávce 1,3 mg/m² 104 pediatrickým pacientům (2 až 16 let) s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) nebo akutní myeloidní leukémií (AML). Na základě populační farmakokinetické analýzy se

clearance bortezomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrická průměrná hodnota (% CV) clearance byla 7,79 (25 %) l/hod/m², distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %) l/m² a eliminační poločas byl 100 (44 %) hodin. Po korekci vlivu na BSA neměly další demografické údaje, jako je věk, tělesná hmotnost a pohlaví, klinický významný vliv na clearance bortezomibu. Normalizovaná clearance BSA u pediatrických pacientů byla podobné těm, jaké byly pozorovány u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bortezomib vykazoval pozitivní klastogenní účinek (strukturální chromozomální aberace) při *in vitro* stanovení chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínských křečičků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 µg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenicity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleolárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryofetální letalitu při dávkách toxických pro matku, avšak nikoli přímou embryofetální toxicitu při dávkách nižších než toxických pro matku. Studie fertility nebyly provedeny, ale hodnocení reprodukčních tkání bylo provedeno při obecných studiích toxicity. V 6měsíční studii s potkany bylo pozorováno degenerativní působení na testes i na ovaria. Je proto pravděpodobné, že by bortezomib mohl mít vliv na samčí i samičí fertilitu. Studie perinatálního a postnatálního vývoje nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt s výsledným zvracením a/nebo průjmem, hematopoetická a lymfatická tkáň s výslednou cytopenií v periferní krvi, atrofií lymfatické tkáně a hematopoetickou hypocelularitou kostní dřeně, periferní neuropatie (pozorovaná u opic, myší a psů) postihující senzorycká nervová zakončení a mírné změny v ledvinách. Po skončení léčby bylo možné u všech těchto cílových orgánů pozorovat částečnou až úplnou regeneraci.

Na základě studií na zvířatech se vstup bortezomibu hematoencefalickou bariérou zdá být omezený, pokud k němu vůbec dochází, a význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti na opicích a psech ukazují, že intravenózní dávky přibližně dva až třikrát vyšší než doporučené klinické dávky (vztaženo na mg/m²) jsou provázené zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzí a úmrtím. Snížení srdeční kontraktility a hypotenze u psů odpovídaly na akutní léčbu pozitivně inotropními látkami nebo presorickými látkami. U psů bylo však pozorováno mírné prodloužení korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrací 1 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní

injekční lahvičky a/nebo injekční stříkačky.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit ihned po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml čirá injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a zeleným hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem obsahující 1 mg bortezomibu.

Injekční lahvička se zabalí do smršťovací fólie (bez zásobníku) nebo se vloží do zásobníku s víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku určenou k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Bortezomib je cytotoxická látka. Z tohoto důvodu musí být při manipulaci a přípravě bortezomibu dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

Při manipulaci s bortezomibem musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k fatálním případům. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pouze k intravenóznímu podání, zatímco Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg je určen k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

Návod k rekonstituci

Rekonstituci bortezomibu musí provádět zdravotnický pracovník.

Každá 5ml lahvička Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg musí být opatrně rekonstituována 1 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7.

Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zbarvení. Při zbarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Likvidace

Bortezomib je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1397/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášek pro injekční roztok
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml subkutánního injekčního roztoku 2,5 mg bortezomibu.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku 1 mg bortezomibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib je v monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo nejsou pro tuto transplantaci vhodní.

Bortezomib je v kombinaci s melfalanem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Bortezomib je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk.

Bortezomib je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bortezomibem musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně bortezomib může být podáván zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Bortezomib musí být rekonstituován zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

Dávkování při léčbě progresivního mnohočetného myelomu (pacienti, kteří dostávali minimálně jednu

předchozí terapii)

Monoterapie

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus.

Doporučuje se, aby pacienti s potvrzenou kompletní odpovědí podstoupili 2 léčebné cykly s bortezomibem. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise, podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s bortezomibem. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba bortezomibem musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie, jak je uvedeno níže (viz také bod 4.4). Jakmile příznaky toxicity ustoupí, může být léčba bortezomibem znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m² snížit na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² snížit na 0,7 mg/m²). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby bortezomibem, pokud přínos léčby prokazatelně nepřevyšuje riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objevila neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni tak, jak uvádí tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s preexistující závažnou neuropatií mohou být léčeni bortezomibem pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika a přínosu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při neuropatii související s bortezomibem*

Závažnost neuropatie	Úprava dávkování
Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestzie) bez bolesti nebo ztráty funkce	Žádná
Stupeň 1 s bolestí nebo stupeň 2 [středně závažné příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living = ADL)**]	Snížit bortezomib na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim bortezomibu na 1,3 mg/m ² jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (závažné příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu bortezomibem, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu bortezomibem dávkou sníženou na 0,7 mg/m ² jednou týdně.
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Ukončit léčbu bortezomibem

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Stupnice podle NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0;

** *Instrumentální ADL*: vztahuje se k přípravě pokrmů, nákupu potravin nebo oděvů, používání telefonu, zacházení s penězi apod.;

*** *Sebeobslužné ADL*: vztahuje se ke koupání, oblékání a svlékání, konzumaci potravy, použití toalety, užívání léků, nikoli k upoutání na lůžko.

Kombinovaná léčba s pegylovaným liposomálním doxorubicinem

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² 4. den léčebného cyklu s bortezomibem ve formě jednodinové intravenózní infuze podávané po injekci bortezomibu.

Této kombinované léčby se může podat až 8 cyklů, pokud u pacienta nedošlo k progresi a pacient léčbu toleruje. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní odpovědi, mohou pokračovat v léčbě nejméně 2

cykly po prvním zaznamenání kompletní odpovědi, i když to vyžaduje léčbu delší než 8 cyklů. Pacienti, kterým se hladiny paraproteinů po 8 cyklech nadále snižují, mohou také pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ní odpovídají. Podrobnější informace o pegylovaném liposomálním doxorubicinu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Kombinace s dexamethasonem

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu s bortezomibem.

Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvýše po další 4 cykly. Podrobnější informace o dexamethasonu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy dávkování kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem

Při úpravách dávkování bortezomibu při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávkování, které jsou uvedené u monoterapie výše.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisonem

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisonem tak, jak je uvedeno v tabulce 2.

Za jeden léčebný cyklus se považuje 6týdenní období. V cyklech 1–4 se bortezomib podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5–9 se bortezomib podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin. Jak melfalan tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého cyklu léčby bortezomibem. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro bortezomib v kombinaci s melfalanem a prednisonem

bortezomib dvakrát týdně (cykly 1-4)												
Týden	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	Den 4	Den 8	Den 11	Klidové období	Den 22	Den 25	Den 29	Den 32	Klidové období
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	--	Klidové období	--	--	--	--	Klidové období
bortezomib jednou týdně (cykly 5-9)												
Týden	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	--	Den 8		Klidové období	Den 22		Den 29		Klidové období
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--		Klidové období	--				Klidové období

B=bortezomib; m=melfalan, p=prednison

Úprava dávkování během léčby a při opakovaném zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisonem

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Počet trombocytů má být $\geq 70 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů má být $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Table 3: Úprava dávkování během následujících cyklů bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	Úprava nebo odložení dávkování
<i>Hematologická toxicita během cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu 	Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu.
<ul style="list-style-type: none"> V případě počtu trombocytů $\leq 30 \times 10^9/l$ nebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v den podávání bortezomibu (jiný než den 1) 	Léčbu bortezomibem vynechat.
<ul style="list-style-type: none"> V případě vynechání více dávek bortezomibu v jednom cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně) 	Dávku bortezomibu je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)
<i>Nehematologická toxicita stupně ≥ 3</i>	Léčba bortezomibem se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání bortezomibu s dávkou o jednu úroveň nižší (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s bortezomibem pozastavte a/nebo upravte dávku bortezomibu, jak je uvedeno v tabulce 1.

Další informace týkající se melfalanu a prednisonu jsou uvedeny v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (indukční léčba)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu bortezomibu.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu bortezomibu.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1–14 a je-li snášen, dávka se poté zvýší na 100 mg denně ve dnech 15-28, a může se poté zvýšit na 200 mg denně od 2. cyklu (viz tabulka 4).

Podávají se čtyři cykly této kombinace. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí dostávali další 2 cykly.

Tabulka 4: Dávkování bortezomibu v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

B+Dx	Cykly 1 až 4			
	Týden	1	2	3

	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	Cyklus 1				
	Týden	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 50 mg	Denně	Denně	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 až 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 200 mg ^a	Denně	Denně	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortezomib; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Dávka thalidomidu se zvýší na 100 mg od týdne 3 cyklu 1, pouze pokud je tolerována dávka 50 mg, a na 200 mg od cyklu 2, pouze pokud je tolerována dávka 100 mg.

^b Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování bortezomibu se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii.

Je-li bortezomib podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, je dále v případě toxicity nutno zvážit vhodné snížení dávky těchto léčivých přípravků podle doporučení v souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL)

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP)

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Doporučuje se šest cyklů léčby bortezomibem, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby bortezomibem. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být odstup nejméně 72 hodin.

První den každého 3týdenního léčebného cyklu bortezomibem se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby bortezomibem.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty trombocytů mají být $\geq 100\ 000$ buněk/ μ l a absolutní počty neutrofilů (ANC) mají být ≥ 1500 buněk/ μ l
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty trombocytů $\geq 75\ 000$ buněk/ μ l
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity mají být zlepšeny na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Léčbu bortezomibem je nutno přerušit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související s bortezomibem stupně 3 a vyššího (kromě neuropatie) nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 3 a vyššího (viz také bod 4.4). Ohledně úpravy dávkování viz tabulka 5 uvedená níže.

Při hematologických toxicitách lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující

kolonie granulocytů. Profylaktické použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů má být zvaženo v případě opakovaných odkladů v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je možné k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi trombocytů.

Tabulka 5: Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěových buněk

Toxicita	Úprava nebo odklad dávkování
<i>Hematologická toxicita</i>	
- Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty trombocytů < 10 000 buněk/μl	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit na dobu až 2 týdnů, dokud pacient nebude mít ANC ≥ 750 buněk/μl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/μl. - Pokud po pozastavení podávání bortezomibu toxicita neodezní, jak je definováno výše, musí se léčba bortezomibem ukončit. - Pokud toxicita odezní, tj. pacient má ANC ≥ 750 buněk/μl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/μl, lze bortezomib znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²).
- Jsou-li v den podávání bortezomibu (kromě 1. dne každého cyklu) počty trombocytů < 25 000 buněk/μl nebo ANC < 750 buněk/μl	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit
<i>Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyššího, které pravděpodobně, souvisí s bortezomibem</i>	Léčbu bortezomibem je nutno vysadit, dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze bortezomib znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii souvisejících s bortezomibem podávání bortezomibu pozastavte a/nebo modifikujte podle tabulky 1.

Navíc pokud se bortezomib podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, je nutno v případě toxicit zvážit vhodné snížení dávek těchto léčivých přípravků, a to podle doporučení v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly nutnosti úpravy dávkování u pacientů nad 65 let s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z pláštěových buněk.

Nejsou k dispozici studie týkající se použití bortezomibu u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. Proto nelze pro tuto populaci uvést žádné doporučení pro dávkování.

Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z pláštěových buněk dostávalo bortezomib 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let a a 10,4 % pacientů ve věku ≥ 75 let. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy, tj. BR-CAP i R-CHOP méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování a léčí se doporučenou dávkou. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou bortezomibu 0,7 mg/m² v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit následné zvýšení dávky na 1,0 mg/m² nebo další snížení na 0,5 mg/m² (viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky bortezomibu u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	Hladina bilirubinu	Hladina SGOT (AST)	Modifikace počáteční dávky
Lehký	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Žádná
	> 1,0 x–1,5 x ULN	Jakákoli	Žádná
Středně těžký	> 1,5 x–3 x ULN	Jakákoli	Snižte dávku bortezomibu na 0,7 mg/m ² v prvním léčebném cyklu. Podle snášenlivosti pacienta zvažte v dalších cyklech zvýšení dávky na 1,0 mg/m ² nebo další snížení dávky na 0,5 mg/m ² .
Těžký	> 3 x ULN	Jakákoli	

Zkratky: SGOT = sérová glutamát-oxalacetotransamináza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

* Založeno na klasifikaci NCI Organ Dysfunction Working Group pro kategorizaci poruchy funkce jater (lehká, středně těžká, těžká).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) > 20 ml/min/1,73 m²) není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno bortezomib podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bortezomibu u dětí do 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2).

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pro intravenózní podání.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

Bortezomib se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Intravenózní injekce

Rekonstituovaný roztok přípravku Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg se podává jako 3–5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katetrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být odstup alespoň 72 hodin.

Subkutánní injekce

Rekonstituovaný roztok přípravku Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se vstříkne subkutánně pod úhlem 45–90°. Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

Objeví-li se po subkutánní injekci bortezomibu lokální reakce, lze buď podat subkutánně roztok bortezomibu o nižší koncentraci (bortezomib se rekonstruuje na 1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) nebo se doporučuje přejít k intravenózní injekci.

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, pokyny k jejich podávání naleznete v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se bortezomib podává v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je třeba před zahájením léčby bortezomibem prostudovat informace o těchto přípravcích v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Pokud je podáván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornosti těhotenským testům a požadavkům na zabránění těhotenství (viz bod 4.6).

Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

Gastrointestinální toxicita

Při léčbě bortezomibem je velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy ileu (viz bod 4.8). Proto pacienti, kteří trpí zácpou, mají být pečlivě sledováni.

Hematologická toxicita

Léčba bortezomibem je velmi často provázena hematologickou toxicitou (trombocytopenií, neutropenií a anemií). Ve studiích u pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem, léčených bortezomibem, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty trombocytů byly nejnížší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu trombocytů činila ve studiích léčby mnohočetného myelomu jediným léčivem přibližně 40 % výchozí hodnoty a ve studii léčby lymfomu z pláštěvých buněk to bylo 50 %.

U pacientů s pokročilým myelomem souvisela závažnost trombocytopenie s počtem trombocytů před zahájením léčby; při výchozí hodnotě počtu trombocytů < 75 000/μl, 90 % z 21 pacientů mělo během studie počet ≤ 25 000/μl, včetně 14 % < 10 000/μl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu trombocytů > 75 000/μl, pouze 14 % z 309 pacientů mělo během studie počet trombocytů ≤ 25 000/μl.

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BR-CAP) v porovnání se skupinou neléčenou bortezomibem (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison [R-CHOP]) vyšší incidence (56,7 % versus 5,8 %) trombocytopenie stupně 3 a vyššího. Tyto dvě léčebné skupiny si byly podobné, pokud jde o celkovou incidenci krvácivých příhod všech stupňů (6,3 % ve skupině BR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BR-CAP dostalo transfuzi trombocytů 22,5 % pacientů v porovnání se 2,9 % pacientů ve skupině R-CHOP.

V souvislosti s léčbou bortezomibem bylo hlášeno gastrointestinální a intracerebrální krvácení. Proto je před každou aplikací bortezomibu nutno stanovit počet trombocytů. Pokud je počet trombocytů < 25 000/μl nebo, v případě kombinace s melfalanem a prednisonem, pokud je počet trombocytů ≤ 30 000/μl, léčba bortezomibem má být zastavena (viz bod 4.2). Potenciální přínos léčby musí být pečlivě posouzen proti rizikům, zvláště v případě středně těžké až těžké trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení.

V průběhu léčby bortezomibem musí být často sledován kompletní krevní obraz a diferenciál včetně počtu trombocytů. Pokud je to klinicky vhodné, je nutno zvážit transfuzi trombocytů (viz bod 4.2).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofilie byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Ve studii LYM-3002 byla podávána podpora pomocí kolonie stimulujících faktorů 78 % pacientů v rameni BR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi, je nutno u nich sledovat na známky a příznaky infekce a bezodkladně je léčit. Faktory stimulující granulocytární kolonie lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe. Profylaktické použití faktorů stimulujících granulocytární kolonie má být zvaženo v případech opakovaných odkladů v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených bortezomibem se doporučuje antivirová profylaxe. Ve studii fáze III u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem byl celkový výskyt reaktivace viru herpes zoster častější ve skupině pacientů léčených kombinací bortezomib + melfalan + prednison ve srovnání s kombinací melfalan + prednison (14 % vs. 4 %).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni BR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Pokud se v kombinaci s bortezomibem používá rituximab, musí se u pacientů ohrožených infekcí HBV před zahájením léčby vždy provést screening na HBV. Přenašeči hepatitidy B a pacienti s hepatitidou B v anamnéze musí být během kombinované léčby rituximabem a bortezomibem a po ní pečlivě sledováni na klinické a laboratorní známky aktivní infekce HBV. Je nutno zvažovat antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených bortezomibem byly velmi vzácně hlášeny případy infekce John Cunninghamovým virem (JC) s neznámou kauzalitou, které vedly k PML a úmrtí. Pacienti s diagnostikovanou PML dostávali dříve nebo současně imunosupresivní léčbu. Většina případů PML byla diagnostikována během 12 měsíců po podání první dávky bortezomibu. U pacientů je nutno v pravidelných intervalech monitorovat jakékoli nové nebo zhoršení stávajících neurologických příznaků nebo známek, které mohou ukazovat na PML jako součást diferenciální diagnostiky problémů CNS. Je-li podezření na diagnózu PML, je nutno pacienty předat specialistovi na PML a zahájit příslušnou diagnostiku PML. Je-li diagnostikována PML, léčbu bortezomibem ukončete.

Periferní neuropatie

Léčba bortezomibem je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně senzorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou senzorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje na počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu.

Doporučuje se, aby pacienti byli pečlivě sledováni pro možné projevy neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypostezie, parestezie, nepříjemné pocity, neuropatická bolest nebo slabost.

Ve studii fáze III srovnávající bortezomib podávaný intravenózně oproti subkutánnímu podání byla incidence příhod periferní neuropatie stupně ≥ 2 24 % u skupiny se subkutánní injekcí a 41 % u skupiny s intravenózní injekcí ($p = 0,0124$). Periferní neuropatie stupně ≥ 3 se vyskytla u 6 % pacientů ve skupině se subkutánní léčbou ve srovnání s 16 % ve skupině s intravenózní léčbou ($p = 0,0246$). Výskyt všech stupňů periferní neuropatie po podání bortezomibu intravenózně byl v dřívějších studiích s bortezomibem nižší než ve studii MMY-3021.

U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie má být provedeno neurologické vyšetření a může být nutná změna dávky, režimu podávání nebo způsobu podání bortezomibu na subkutánní (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených bortezomibem v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou

spojeny s neuropatií (např. thalidomid), je nutno zvážit časné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie spojené s léčbou spolu s neurologickým vyšetřením, případně příslušné snížení dávky nebo ukončení léčby.

K rozvoji některých nežádoucích účinků, k nimž patří posturální hypotenze a závažná zácpa s ileem, by kromě periferní neuropatie mohla přispívat i autonomní neuropatie. Informace o autonomní neuropatii a jejím podílu na těchto nežádoucích účincích jsou omezené.

Epileptické záchvaty

Méně často byly hlášeny záchvaty u pacientů bez předchozího výskytu záchvatů nebo epilepsie. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče.

Hypotenze

Léčba borteomibem je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. Většina nežádoucích účinků je lehkého až středně těžkého charakteru a byla pozorována v celém průběhu léčby. U pacientů, u kterých se během léčby (intravenózně podaným) borteomibem objevila ortostatická hypotenze, nebyla ortostatická hypotenze pozorována před léčbou borteomibem. U většiny pacientů bylo nutné ortostatickou hypotenzí léčit. U menší části pacientů s ortostatickou hypotenzí se objevily synkopy. Ortostatická/posturální hypotenze s podáním bolusu borteomibu bezprostředně nesouvisela. Mechanismus této příhody není znám, ačkoli jedním z důvodů může být autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie může souviset s borteomibem nebo borteomib může zhoršit základní onemocnění jako je diabetická nebo amyloidózní neuropatie. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s anamnézou synkop při podávání léků, u kterých je známa souvislost s hypotenzí, nebo u dehydratovaných pacientů s recidivujícími průjmy nebo zvracením. Léčba ortostatické/posturální hypotenze může zahrnovat úpravu dávkování antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti mají být informováni o tom, že v případě výskytu závratí, točení hlavy nebo mdloby musejí vyhledat lékaře.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientů léčených borteomibem byly hlášeny případy PRES. PRES je vzácný, často reverzibilní, rychle se vyvíjející neurologický stav, který se může projevit epileptickými záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Pro potvrzení diagnózy se používá zobrazení mozku, preferenčně magnetická rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se objeví PRES, má být léčba borteomibem ukončena.

Srdeční selhání

V průběhu léčby borteomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerbace městnavého srdečního selhání a/nebo nový pokles ejekční frakce levé komory. Predisponujícím faktorem pro příznaky a známky srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávajícím srdečním onemocněním mají být pečlivě sledováni.

Elektrokardiografické vyšetření

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy

U pacientů léčených borteomibem (viz bod 4.8) byla vzácně hlášena akutní difuzní infiltrativní plicní onemocnění neznámé etiologie jako např. pneumonitida, intersticiální pneumonie, plicní infiltrace a syndrom akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Některé z těchto příhod byly fatální. Před zahájením léčby se doporučuje provést radiologické vyšetření hrudníku, aby se určil výchozí stav pro potenciální změny na plicích po léčbě.

Při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe) má být neprodleně stanovena diagnóza a pacienti mají podstoupit vhodnou léčbu. Před pokračováním léčby borteomibem je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Dva pacienti (ze dvou), kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m² za

den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a bortezomibem k léčbě relapsu akutní myeloidní leukemie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim za současného podávání vysoké dávky cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí se proto nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné pacienty s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bortezomib je metabolizován jaterními enzymy. Expozice bortezomibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvyšuje; tyto pacienty je nutno léčit sníženými dávkami bortezomibu a pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k rozvoji toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byl podáván bortezomib současně s dalšími léčivými přípravky, a kteří byli ve vážném zdravotním stavu, byly hlášeny vzácné případy jaterního selhání. K dalším hlášeným jaterním nežádoucím účinkům patří zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinemie a hepatitida. Tyto změny mohou být po vysazení bortezomibu reverzibilní (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Vzhledem ke skutečnosti, že bortezomib je cytotoxická látka a může rychle ničit maligní plazmatické buňky a buňky lymfomu z pláštěvých buněk, může se jako komplikace objevit syndrom nádorového rozpadu. K pacientům s rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s rozsáhlou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

Současné podávání některých léčivých přípravků

Pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 mají být pečlivě sledováni. Při kombinaci bortezomibu se substráty CYP3A4 nebo CYP2C19 je zapotřebí postupovat opatrně (viz bod 4.5).

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky mají být potvrzeny normální jaterní funkce a pacientům má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 4.5).

Reakce potenciálně zprostředkované imunokomplexy

Méně často byly hlášeny nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, jako např. sérová choroba, polyartritida s vyrážkou a proliferativní glomerulonefritida. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, bortezomib je třeba vysadit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* naznačují, že bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Na základě omezeného podílu (7 %) isoenzymu CYP2D6 na metabolismu bortezomibu není očekáváno, že by slabý metabolický fenotyp CYP2D6 ovlivnil celkový metabolismus bortezomibu.

Studie lékových interakcí, která posuzovala účinek ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu, ukázala na základě údajů od 12 pacientů, že u bortezomibu (podávaného intravenózně) došlo ke střednímu zvýšení hodnoty AUC o 35 % (CI₉₀ % [1,032 až 1,772]). Proto pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem) mají být pečlivě sledováni.

Ve studii lékových interakcí, která posuzovala účinek omeprazolu, silného inhibitoru CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), se na základě údajů od 17 pacientů neprokázal významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící vliv rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku

bortezomibu (podávaného intravenózně), ukázala na základě údajů od 6 pacientů průměrné snížení AUC bortezomibu o 45 %. Současné používání bortezomibu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou) se tedy nedoporučuje, protože může být snížena účinnost.

V téže studii lékových interakcí byl hodnocen účinek dexamethasonu, slabšího induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně). Na základě údajů od 7 pacientů nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící účinek melfalanu – prednisonu na farmakokinetiku bortezomibu ukázala 17 % zvýšení střední AUC bortezomibu (podávaného intravenózně) na základě údajů od 21 pacientů. Toto není považováno za klinicky významné.

V průběhu klinických hodnocení byly u pacientů s diabetem, kteří užívali perorální antidiabetika, méně často a často hlášeny případy hypoglykemie a hyperglykemie. U pacientů, kteří užívají perorální antidiabetika a jsou léčeni bortezomibem, je nutné pečlivě sledovat glykémii a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy ve fertilním věku musí po dobu léčby a ještě další 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Pro bortezomib neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Teratogenní potenciál bortezomibu nebyl plně prozkoumán.

V neklinických studiích nevykazoval bortezomib vliv na embryonální/fetální vývoj u potkanů a králíků po podání nejvyšších dávek tolerovaných matkou. Studie na zvířatech zaměřené na vliv bortezomibu na průběh porodu a postnatální vývoj nebyly provedeny (viz bod 5.3). Bortezomib nesmí být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu bortezomibem. Jestliže je bortezomib podáván během těhotenství nebo pokud žena během léčby tímto přípravkem otěhotní, je nutno ji seznámit s možnými riziky pro plod.

Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí pro thalidomid.

Pacienti léčeni bortezomibem v kombinaci s thalidomidem mají dodržovat program prevence početí pro thalidomid. Další informace viz souhrn údajů o přípravku pro thalidomid.

Kojení

Není známo, zda je bortezomib vylučován do lidského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků bortezomibu pro kojene dítě je nutno v průběhu léčby bortezomibem ukončit kojení.

Fertilita

S bortezomibem nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bortezomib má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Používání bortezomibu může souviset velmi často s únavou, často se závratěmi, méně často se synkopami a ortostatickou/posturální hypotenzí nebo často s rozmazaným viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní a mají být poučeni, že nesmí řídit nebo obsluhovat stroje, pokud se u nich tyto příznaky objeví (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi závažné nežádoucí účinky, které byly při léčbě bortezomibem hlášeny méně často, patří srdeční selhání, syndrom nádorového rozpadu, plicní hypertenze, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, akutní difuzní infiltrativní plicní onemocnění a vzácně autonomní neuropatie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bortezomibem jsou nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně senzorické), bolest hlavy, parestezie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgie.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Mnohočetný myelom

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 7 mají podle hodnocení zkoušejících přinejmenším možný nebo pravděpodobný příčinný vztah k léčbě bortezomibem. Tyto nežádoucí účinky jsou odvozeny ze sloučených údajů od 5476 pacientů, z nichž 3996 pacientů bylo léčeno bortezomibem v dávce 1,3 mg/m² a jsou zahrnuty v tabulce 7.

Celkem byl bortezomib podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 7 byla vytvořena s použitím verze 14.1 MedDRA.

Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh, které nebyly pozorovány v klinických studiích.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených bortezomibem v klinických studiích a všechny nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh bez ohledu na indikaci[#]

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), pneumonie*, herpes simplex*, mykotické infekce*
	Méně časté	Infekce*, bakteriální infekce*, virové infekce*, sepse (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida [#] , bakteriémie (včetně stafylokokové), hordeolum, chřipka, celulitida, infekce související se zdravotnickým prostředkem, infekce kůže*, infekce ucha*, stafylokoková infekce*, zubní infekce*
	Vzácné	Meningitida (včetně bakteriální), infekce virem Epstein-Barrové, genitální herpes, tonzilitida, mastoiditida, únavový syndrom po virovém onemocnění
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligntní novotvar, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní novotvar*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*
	Časté	Leukopenie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anemie [#]
	Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha trombocytů blíže neurčená, trombotická mikroangiopatie (včetně trombocytopenické purpury) [#] , porucha krve blíže neurčená, hemorhagická diatéza,

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		lymfocytární infiltrace
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Vzácné	Anafylaktický šok, amyloidóza, reakce typu III zprostředkovaná imunitními komplexy
Endokrinní poruchy	Méně časté	Cushingův syndrom*, hypertyreóza*, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
	Vzácné	Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Dehydratace, hypokalemie*, hyponatremie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hypokalcemie*, enzymové abnormality*
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu, neprospívání*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, nerovnováha elektrolytů*, přetížení tekutinami, hypochloremie*, hypovolemie, hyperchloremie, hyperfosfatemie*, metabolické poruchy, deficit vitaminů řady B, deficit vitamínu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení nálady*, úzkostná porucha*, poruchy a narušení spánku*
	Méně časté	Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha*, zmatenost*, neklid
	Vzácné	Sebevražedné myšlenky*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysestesie*, neuralgie*
	Časté	Periferní motorická neuropatie, ztráta vědomí (včetně synkopy), závrat*, dysgeusie*, letargie, bolest hlavy*
	Méně časté	Třes, periferní sensorimotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti (kromě demence)*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie [#] , neurotoxita, záchvatové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischialgie, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie
	Vzácné	Cerebrální krvácení*, intrakraniální krvácení (včetně subarachnoidálního)*, otok mozku, transitorní ischemická ataka, kóma, porucha autonomního nervového systému, autonomní neuropatie, paréza hlavových nervů*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndrom mozkového kmene, cerebrovaskulární porucha, léze nervových kořenů, psychomotorická hyperaktivita, míšní komprese, kognitivní porucha blíže neurčená, motorická dysfunkce, porucha nervového systému blíže neurčená, radikulitida, slinění, hypotonie, Guillainův-Barrého syndrom [#] , demyelinizující polyneuropatie [#]

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy oka	Časté	Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida*
	Méně časté	Oční hemoragie*, infekce očních víček*, chalazion#, blefaritida#, zánět oka*, diplopie, suché oko*, podráždění oka*, bolest oka, zvýšená tvorba slz, výtok z oka
	Vzácné	Korneální léze*, exoftalmus, retinitida, skotom, porucha oka (včetně očních víček) blíže neurčená, získaná dakryoadenitida, fotofobie, fotopsie, optická neuropatie#, různé stupně poškození zraku (až po slepotu)*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo*
	Méně časté	Dysakuzie (včetně tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), nepříjemné pocity v uchu*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha blíže neurčená
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční tamponáda#, kardiopulmonární zástava*, srdeční fibrilace (včetně síní), srdeční selhání (včetně jednostranného a dvoustranného ventrikulárního)*, arytmie*, tachykardie*, palpitace, angina pectoris, perikarditida (včetně perikardiální efuze)*, kardiomyopatie*, ventrikulární dysfunkce*, bradykardie
	Vzácné	Flutter síní, infarkt myokardu*, atrioventrikulární blokáda*, kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku), torsade de pointes, nestabilní angina pectoris, poruchy srdečních chlopní*, insuficience koronární arterie, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda#, hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (vč. povrchové), oběhové selhání (vč. hypovolemického šoku), flebitida, návaly*, hematom (včetně perirenálního)*, špatná periferní cirkulace*, vaskulitida, hyperemie (včetně oční)*
	Vzácné	Periferní embolie, lymfedém, bledost, erytromelalgie, vazodilatace, změna zbarvení žil, žilní insuficience
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe*, epistaxe, infekce horních/dolních cest dýchacích*, kašel*
	Méně časté	Plicní embolie, pleurální efuze, plicní edém (vč. akutního), plicní alveolární krvácení#, bronchospasmus, chronické obstrukční plicní onemocnění*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rinorea, dysfonie, sípání
	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, bronchiální porucha*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Příznaky nauzey a zvracení*, průjem*, zácpa

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, abdominální distenze, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (včetně chronické)*, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (včetně obstrukce tenkého střeva, ileu)*, abdominální diskomfort, ulcerace v ústech*, enteritida*, gastritida*, krvácení dásní, gastroesofageální refluxní choroba*, kolitida (včetně kolitidy způsobené clostridium difficile)*, ischemická kolitida#, gastrointestinální zánět*, dysfagie, syndrom dráždivého tračníku, gastrointestinální porucha blíže neurčená, povlak jazyka, porucha motility gastrointestinálního traktu*, porucha slinných žláz*
	Vzácné	Akutní pankreatitida, peritonitida*, otok jazyka*, ascites, esofagitida, cheilitida, inkontinence stolice, atonie análního svěrače, fekalom*, gastrointestinální ulcerace a perforace*, gingivální hypertrofie, megakolon, únik stolice, puchýře v orofaryngeální oblasti*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změna vyprazdňovacích návyků, proktalgie, abnormální stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální hodnoty jaterních enzymů*
	Méně časté	Hepatotoxicita (včetně poruchy jater), hepatitida*, cholestáza
	Vzácné	Selhání jater, hepatomegalie, Budd-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá kůže
	Méně časté	Erythema multiforme, kopřivka, akutní febrilní neutrofilová dermatóza, toxická kožní erupce, toxická epidermální nekrolýza#, Stevensův-Johnsonův syndrom#, dermatitida*, porucha vlasů*, petechie, ekchymóza, kožní léze, purpura, kožní noduly*, psoriáza, hyperhidróza, noční pocení, dekubitus#, akné*, puchýře, porucha pigmentace*
	Vzácné	Kožní reakce, Jessnerova lymfocytární infiltrace, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, podkožní krvácení, livedo reticularis, indurace kůže, papuly, fotosensitivní reakce, seborea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest v končetině, svalová slabost
	Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy
	Vzácné	Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistule, kloubní efuze, bolest čelisti, porucha kostí, infekce a zánět muskuloskeletální soustavy a pojivové tkáň*, synoviální cysta

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha funkce ledvin*
	Méně časté	Akutní selhání ledvin, chronické selhání ledvin*, infekce močových cest*, známky a příznaky v močových cestách*, hematurie*, retence moči, porucha mikce*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakisurie
	Vzácné	Podrážděný močový měchýř
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení, bolest genitálu*, erektilní dysfunkce
	Vzácné	Porucha varlat*, prostatitida, onemocnění prsů u žen, citlivost nadvarlat, epididymitida, bolest v oblasti pánve, ulcerace vulvy
Vrozené, familiální a genetické vady	Vzácné	Aplazie, gastrointestinální malformace, ichtyóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, bolest*, malátnost*
	Méně časté	Narušení celkového fyzického zdraví*, otok obličeje*, reakce v místě injekce*, porucha sliznic*, bolest na hrudi, porucha chůze, pocit chladu, extravazace*, komplikace spojené se zavedením katetru*, změna pocitu žízně, nepříjemný pocit na hrudi, pocit změny tělesné teploty*, bolest v místě injekce*
	Vzácné	Úmrtí (včetně náhlého), multiorgánové selhání, krvácení v místě injekce*, hernie (včetně hiátové)*, porucha hojení*, zánět, flebitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katetru, pocit cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální analýza proteinů*, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy*, zvýšení C-reaktivního proteinu
	Vzácné	Abnormální krevní plyny*, abnormality EKG (včetně prodloužení QT intervalu)*, abnormální INR*, snížení pH žaludku, zvýšení agregace trombocytů, zvýšení troponinu I, virová identifikace a sérologie, abnormální vyšetření moči*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Pád, kontuze
	Vzácné	Transfuzní reakce, zlomeniny*, třesavky*, poranění obličeje, poranění kloubů, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

* Zahrnují více než jeden preferovaný termín MedDRA

Hlášení nežádoucího účinku po uvedení přípravku na trh bez ohledu na indikaci

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Bezpečnostní profil bortezomibu u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk hodnocený u 240 pacientů léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m² v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP) v porovnání s 242 pacienty léčenými rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem [R-CHOP] byl relativně

konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s mnohočetným myelomem, přičemž hlavní rozdíly jsou popsány dále. Dalšími zjištěnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním kombinované léčby (BR-CAP) byla infekce virem hepatitidy B (< 1 %) a ischemie myokardu (1,3 %). Podobné incidence těchto příhod v obou léčebných ramenech naznačily, že nežádoucí účinky nelze přisoudit borteomibu samotnému. Zaznamenanými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z plášťových buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o $\geq 5\%$ vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní sensorická neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitidy a poruchy ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s $\geq 1\%$ incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 níže. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni BR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možná nebo pravděpodobně příčinně související s borteomibem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 8 byla vytvořena s použitím MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z plášťových buněk léčených BR-CAP v klinické studii

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie*
	Časté	Sepse (včetně septického šoku)*, herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), infekce herpetickým virem*, bakteriální infekce*, infekce horních/dolních cest dýchacích*, mykotická infekce*, herpes simplex*
	Méně časté	infekce virem hepatitidy B*, bronchopneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, febrilní neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita*
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Hypokalemie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hyponatremie*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení spánku*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní sensorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní senzomotorická neuropatie, závrat*, dysgeusie*, autonomní neuropatie
	Méně časté	Nerovnováha autonomního nervového systému
Poruchy oka	Časté	Abnormální vidění*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Dysakuzie (včetně tinitu)*
	Méně časté	Vertigo*, zhoršení sluchu (až do a včetně hluchoty)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Srdeční poruchy	Časté	srdeční fibrilace (včetně síníové), arytmie*, srdeční selhání (včetně selhání levé a pravé komory)*, ischemie myokardu, komorová dysfunkce*
	Méně časté	Kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku)
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze*, hypotenze*, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost*, kašel*, škytavka
	Méně časté	Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie, pneumonitida, plicní hypertenze, plicní edém (včetně akutního)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Symptomy nauzey a zvracení*, průjem*, stomatitida*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně slizničního)*, abdominální distenze, dyspepsie, orofaryngeální bolest*, gastritida*, vředy v ústech*, abdominální diskomfort, dysfagie, gastrointestinální zánět*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti sleziny)*, orální poruchy*
	Méně časté	Kolitida (včetně Clostridium difficile)*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch)
	Méně časté	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Poruchy ochlupení *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy*, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, reakce v místě injekce*, malátnost*
Vyšetření	Časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální výsledky analýz proteinů*, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

* Sloučení více preferovaných termínů MedDRA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace viru herpes zoster

Mnohočetný myelom

Antivirová profylaxe byla podávána 26 % pacientů v rameni B+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině B+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z pláštěových buněk

V rameni BR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BR-CAP byla 10,7 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe nepodávala, v porovnání s 3,6 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe podávala (viz bod 4.4).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Lymfom z pláštěových buněk

Infekce HBV s fatálními následky se objevila u 0,8 % (n = 2) pacientů ve skupině neléčené bortezomibem (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 %

(n = 1) pacientů léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených BR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % resp. 1,2 %)

Periferní neuropatie u kombinovaných režimů

Mnohočetný myelom

Incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů ze studií, kde byl bortezomib podáván jako indukční léčba v kombinaci s dexamethasonem (studie IFM-2005-01) a dexamethasonem - thalidomidem (studie MMY-3010), je uvedena v následující tabulce:

Tabulka 9: Incidence periferní neuropatie během indukční léčby podle toxicity a ukončení léčby kvůli periferní neuropatii

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (n=239)	BDx (n=239)	TDx (n=126)	BTDx (n=130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupeň 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; BDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

Poznámka: Periferní neuropatie zahrnuje preferované termíny: periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorycká neuropatie a polyneuropatie.

Lymfom z pláštěových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl bortezomib podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP), je incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů uvedena v následující tabulce:

Tabulka 10: Incidence periferní neuropatie ve studii LYM-3002 podle toxicity a ukončení léčby v důsledku periferní neuropatie

	<u>BR-CAP</u> (n=240)	<u>R-CHOP</u> (n=242)
Incidence PN (%)		
PN všech stupňů	30	29
PN stupně 2 a vyššího	18	9
PN stupně 3 a vyššího	8	4
Ukončení kvůli PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; PN = periferní neuropatie

Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní sensorická neuropatie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z pláštěových buněk

V rameni BR-CAP bylo 42,9 % a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let resp. ≥ 75 let. I když u pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy jak BR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

Zaznamenané rozdíly v profilu bezpečnosti bortezomibu podaného subkutánně oproti intravenóznímu podání u monoterapie

Pacienti, kteří dostávali bortezomib ve studii fáze III subkutánně, měli ve srovnání s intravenózním podáním o 13 % nižší celkový výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou stupně 3 nebo vyššího a

o 5 % nižší výskyt ukončení léčby bortezomibem. Celkový výskyt průjmu, gastrointestinální bolesti a bolesti břicha, astenie, infekce horních cest dýchacích a periferní neuropatie byl o 12-15 % nižší ve skupině se subkutánním podáním než u intravenózního podání. Dále byl výskyt periferní neuropatie stupně 3 nebo vyššího o 10 % nižší a podíl ukončení léčby kvůli periferní neuropatii byl o 8 % nižší u subkutánního podání než u intravenózního podání.

U šesti procent pacientů byly po subkutánním podání hlášeny lokální nežádoucí účinky, většinou zarudnutí. Případy se vrátily k normálu za střední dobu 6 dní; u 2 pacientů bylo nutno změnit dávku. U dvou (1 %) pacientů byly hlášeny závažné reakce; v 1 případě pruritus a v 1 případě zarudnutí.

Výskyt úmrtí během léčby byl 5 % u subkutánního podání a 7 % u intravenózního podání. Incidence úmrtí kvůli progresi onemocnění byla 18 % u subkutánního podání a 9 % u intravenózního podání.

Opětovná léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

Ve studii, ve které byl bortezomib podáván jako opětovná léčba u 130 pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující bortezomib, nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25 % pacientů byly trombocytopenie (55 %), neuropatie (40 %), anemie (37 %), průjem (35 %) a zácpa (28 %). Periferní neuropatie všech stupňů byla pozorována u 40 % pacientů a periferní neuropatie ≥ 3 stupně byla pozorována u 8,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázeno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními následky (Předklinické studie kardiiovaskulární bezpečnosti, viz bod 5.3).

Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování mají být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpůrná terapie k udržení krevního tlaku (např. tekutiny, presorické látky, a/nebo inotropní látky) a tělesné teploty (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XG01.

Mechanismus účinku

Bortezomib je proteazomový inhibitor. Byl specificky navržen tak, aby inhiboval chymotrypsinu podobnou aktivitu proteazomu 26S v savčích buňkách. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubikvitované proteiny. Ubikvitin-proteazomová cesta hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, což nakonec vede k odumření nádorových buněk.

Bortezomib je vysoce selektivní pro proteazom. Při koncentraci 10 μM bortezomib neinhibuje žádný ze širokého spektra sledovaných receptorů a proteáz a je více než 1 500krát selektivnější pro proteazom než pro další preferovaný enzym. Kinetika inhibice proteazomu byla hodnocena *in vitro* a bylo zjištěno, že bortezomib disociuje z proteazomu s $t_{1/2}$ 20 minut, což prokazuje, že inhibice

proteazomu borteozomibem je reverzibilní.

Inhibice proteazomu vyvolaná borteozomibem ovlivňuje nádorové buňky mnoha způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na alteraci regulačních proteinů, které kontrolují progresi buněčného cyklu a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF-kB). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripční faktor, jehož aktivace je vyžadována pro mnoho aspektů tumorogeneze, včetně buněčného růstu a přežívání, angiogeneze, interakcí mezi buňkami a tvorby metastáz. U myelomu ovlivňuje borteozomib schopnost myelomových buněk interagovat s mikroprostředím kostní dřeně.

Experimenty ukázaly, že borteozomib je cytotoxický pro různé druhy nádorových buněk a že nádorové buňky jsou citlivější na proapoptotický účinek proteazomové inhibice než buňky normální. Borteozomib snižuje růst nádorů *in vivo* u mnoha modelových nádorů používaných v preklinických testech včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro*, *ex-vivo* a na zvířecích modelech s borteozomibem naznačují, že borteozomib zvyšuje diferenciaci a aktivitu osteoblastů a inhibuje funkci osteoklastů. Tyto účinky byly pozorovány u pacientů s mnohočetným myelomem při pokročilém osteolytickém onemocnění a léčbě borteozomibem.

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem

Prospektivní mezinárodní randomizovaná (1:1) otevřená klinická studie (MMY-3002VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání borteozomibu (1,3 mg/m² intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) ke zlepšení času do progresu (time to progression = TTP). Léčba byla podávána po dobu maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a medián výkonnostního stavu podle Karnofského byl 80. Pacienti měli myelom s produkcí IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem trombocytů 221,5x 10⁹/l. Podobný podíl pacientů měl clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (3 % v každém rameni).

V předem specifikované době průběžné analýzy bylo dosaženo primárního cílového parametru, doby do progresu, a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba B+M+P. Medián doby dalšího sledování byl 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po mediánu doby dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky významný přínos u přežití ve skupině B+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na borteozomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou B+M+P byl 56,4 měsíce ve srovnání s 43,1 měsíce ve skupině M+P. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti po konečném vyhodnocení přežití ve studii VISTA

Cílový parametr účinnosti	B+M+P n=344	M+P n=338
Doba do progresu Příhody n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95% CI)	20,7 měsíce (17,6; 24,7)	15,0 měsíce (14,1; 17,9)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
hodnota p ^c	0,000002	
Přežití bez progresu Příhody n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95% CI)	18,3 měsíce (16,6; 21,7)	14,0 měsíce (11,1; 15,0)
Poměr rizika ^b	0,61	

Cílový parametr účinnosti	B+M+P n=344	M+P n=338
(95% CI)	(0,49; 0,76)	
hodnota p ^c	0,00001	
Celkové přežití* Příhody (úmrtí) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95% CI)	56,4 měsíce (52,8; 60,9)	43,1 měsíce (35,3; 48,3)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
hodnota p ^c	0,00043	
Výskyt odpovědi populace ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
hodnota p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Snížení sérového M-proteinu populace ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Doba do první odpovědi u CR + PR		
Medián	1,4 měsíce	4,2 měsíce
Medián^a trvání odpovědi		
CR ^f	24,0 měsíce	12,8 měsíce
CR+PR ^f	19,9 měsíce	13,1 měsíce
Doba do další léčby Příhody n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95% CI)	27,0 měsíce (24,7; 31,1)	19,2 měsíce (17,0; 21,0)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
hodnota p ^c	< 0,000001	

^a Odhad podle Kaplan-Meiera.

^b Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-mikroglobulin, albumin a území. Poměr rizika menší než 1 naznačuje výhodu pro VMP

^c Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-mikroglobulin, albumin a území

^d Hodnota p pro výskyt odpovědi (CR + PR) podle Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

^e Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

^f CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

^g Všichni randomizovaní pacienti se sekretorickým onemocněním

* Aktualizace přežití je založena na střední době dalšího sledování 60,1 měsíce

CI = interval spolehlivosti

Pacienti, u nichž je vhodná transplantace kmenových buněk

K průkazu bezpečnosti a účinnosti bortezomibu ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci s dalšími cytostatiky byly provedeny dvě randomizované otevřené multicentrické studie fáze III (IFM-2005-01, MMY-3010) u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem v indukční léčbě před transplantací kmenových buněk.

Ve studii IFM-2005-01 byl bortezomib v kombinaci s dexamethasonem (BDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a dexamethasonu (40 mg/den podávaný perorálně ve dnech 1 až 4 a ve dnech 9 až 12 v 1. a 2. cyklu a ve dnech 1 až 4 ve 3. a 4. cyklu).

Autologní transplantáty kmenových buněk byly přijaty u 198 (82 %) pacientů ve skupině VDDx a 208 (87 %) pacientů ve skupině BDx, většina pacientů podstoupila jednu transplantační proceduru.

Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve studii byl 57 let, 55 % byli muži a 48 % pacientů mělo vysoce rizikovou cytogenetiku. Medián trvání léčby byl 13 týdnů u skupiny s VDDx a 11 týdnů u skupiny s BDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl poměr odpovědí CR+nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (CR+nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt odpovědí (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS (Progression free survival – přežití bez progresu) a OS (Overall survival – celkové přežití). Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ze studie IFM-2005-01

Cílové parametry	BDx	VDDx	OR; 95% CI; hodnota p ^a
IFM-2005-01	n=240 (ITT populace)	n=242 (ITT populace)	
<i>RR (po indukci)</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 transplantaci)^b</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 spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= záměr léčit; RR=výskyt odpovědi; B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; hodnoty p podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

^b Výskyt odpovědi po druhé transplantaci u subjektů, které podstoupily druhou transplantaci (42/240 [18 %] u BDx skupiny a 52/242 [21 %] u skupiny VDDx).

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující B.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaného dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11 s následným 17denním obdobím klidu ode dne 12 do dne 28), dexamethasonu (40 mg podávaných perorálně ve dnech 1 až 4 a dnech 8 až 11) a thalidomidu (podávaného perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1–14, se zvýšením na 100 mg ve dnech 15–28 a dále na 200 mg denně).

Jednorázová autologní transplantace kmenových buněk byla podána 105 (81 %) pacientům ve skupině s BTDx a 78 (61 %) pacientům ve skupině s TDx. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve skupině s BTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BTDx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce riziková oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24,0 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt odpovědi po indukci a po transplantaci (CR+nCR). Statisticky významný rozdíl (CR+nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem a thalidomidem. Sekundární cílové parametry

účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

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

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= záměr léčit; RR = poměr odpovědí; BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; hodnoty p podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující bortezomib.

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem Bezpečnost a účinnost bortezomibu (podaného intravenózně) byly hodnoceny ve dvou studiích při doporučené dávce 1,3 mg/m²: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1–3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresse onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progresse onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila výskyt odpovědi ve srovnání s léčbou dexamethasonem (viz tabulka 14) u všech pacientů včetně pacientů, kteří obdrželi jednu předchozí léčbu. Dle výsledku předem plánované průběžné analýzy bylo na doporučení monitorovací komise uzavřeno rameno s dexamethasonem a všem pacientům zařazeným do skupiny s dexamethasonem byla nabídnuta léčba bortezomibem bez ohledu na stav jejich onemocnění. Z důvodů této časné změny byl medián trvání dalšího sledování (follow-up) žijících pacientů 8,3 měsíce. U obou skupin pacientů, jak u těch, kteří nereagovali na svou poslední předcházející léčbu, tak i těch, kteří byli citliví k léčbě, bylo celkové přežití významně delší a výskyt odpovědi na léčbu byl významně vyšší v rameni pacientů, kteří dostávali bortezomib.

Z 669 pacientů zařazených do studie bylo 245 (37 %) ve věku 65 let nebo starších. Nezávisle na věku byly parametry odpovědi i TTP významně lepší u bortezomibu. Bez ohledu na výchozí hladiny β₂-mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresse, celková doba přežití i výskyt odpovědi) významně zlepšeny v rameni s bortezomibem.

U refrakterní populace pacientů studie fáze II byly odpovědi hodnoceny nezávislou hodnotitelskou komisí podle kritérií Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně (European Bone Marrow Transplant Group). Medián přežití všech zařazených pacientů byl 17 měsíců (rozmezí < 1 až 36+ měsíců). Tato doba přežití byla delší než medián 6 až 9 měsíců předpokládaný pro stejnou populaci pacientů konzultanty zkoušejících. Multivariační analýzou bylo zjištěno, že poměr odpovědi byl nezávislý na typu myelomu, stupni výkonnosti (performance status), stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl výskyt odpovědi 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl výskyt odpovědi 31 % (21/67).

Tabulka 14: Souhrn výsledků onemocnění ze studií fáze III (APEX) a fáze II

	Fáze III		Fáze III		Fáze III		Fáze II
	Všichni pacienti		1 předchozí léčba		> 1 předchozí léčba		≥ 2 předchozí léčby
Události závislé na čase	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, dny [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
přežití 1 rok, % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Nejlepší odpověď (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvání Dny (měsíce)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Doba do odpovědi CR+PR (dny)	43	43	44	46	41	27	38*

^a populace se záměrem léčení (Intent to treat - ITT)

^b hodnota p ze stratifikovaného log-rank testu; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu p < 0,0001

^c reagující populace, včetně pacientů, kteří měli patrné onemocnění na začátku léčby a obdrželi alespoň 1 dávku sledovaného léčivého přípravku

^d hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu

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

NA= neuplatňuje se, NE= nestanoveno

TTP- doba do progresu

CI= interval spolehlivosti

B = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = úplná odpověď; nCR = téměř úplná odpověď

PR = částečná odpověď; MR = minimální odpověď

Ve studii fáze II mohli pacienti, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi při samostatné léčbě bortezomibem, dostat vysokou dávku dexamethasonu společně s bortezomibem. Protokol dovozoval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně bortezomibem dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s bortezomibem dostávalo celkem 74 hodnotitelných pacientů. Při kombinované léčbě vykázalo nebo dosáhlo zlepšení odpovědi 18 % pacientů [MR (11 %) nebo PR (7 %)].

Klinická účinnost bortezomibu po subkutánním podání u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem

Účinnost a bezpečnost subkutánního podání bortezomibu oproti intravenóznímu podání srovnávala otevřená randomizovaná noninferiorní studie fáze III. Tato studie zahrnovala 222 pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 tak, že dostávali 1,3 mg/m² bortezomibu buď subkutánně, nebo intravenózně po dobu 8 cyklů. U pacientů, u kterých nedošlo po 4 cyklech k optimální odpovědi [nižší než kompletní odpověď (complete response = CR)] na léčbu samotným bortezomibem, bylo povoleno užívat dexamethason v dávce 20 mg denně v den podání bortezomibu a následující den. Vyloučení byli pacienti s výchozí periferní neuropatií stupně ≥ 2 nebo počtem trombocytů < 50 000/μl. Odpověď bylo možné vyhodnotit u 218 pacientů.

Tato studie dosáhla primárního cíle noninferiority odpovědi (CR+PR) po 4 cyklech monoterapie bortezomibem jak u subkutánního, tak i intravenózního podání, 42 % v obou skupinách. Také sekundární cílové parametry účinnosti související s odpovědí na léčbu a dobou do příhody byly konzistentní pro subkutánní a intravenózní podání (tabulka 15).

Tabulka 15: Souhrn analýzy účinnosti srovnávající subkutánní a intravenózní podání bortezomibu

	Bortezomib intravenózní rameno	Bortezomib subkutánní rameno
Populace s hodnotitelnou odpovědí	n=73	n=145
Podíl léčebných odpovědí po 4 cyklech n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-hodnota ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Podíl léčebných odpovědí po 8 cyklech n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-hodnota ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populace Intent to Treat^b	n=74	n=148
TTP, měsíce	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
poměr rizika (95% CI) ^c		0,839 (0,564; 1,249)
hodnota p ^d		0,38657
Přežití bez progresse, měsíce	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
poměr rizika (95% CI) ^c		0,824 (0,574; 1,183)
p-hodnota ^d		0,295
Celkové jednoleté přežití (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-hodnota je pro noninferioritní hypotézu, že rameno s.c. udrží alespoň 60 % odpovědi ramene i.v.

^b se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno bortezomibem.

^c Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^d Log rank test přizpůsobený pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^e Střední doba sledování je 11,8 měsíce.

Kombinovaná léčba bortezomibem s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (studie DOXIL-MMY-3001)

Bylo provedeno randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, do něhož bylo zařazeno 646 pacientů. V tomto klinickém hodnocení se porovnávala bezpečnost a účinnost bortezomibu v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem a monoterapie bortezomibem u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu, a u nichž nedocházelo k progresi při léčbě na bázi antracyklinů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla TTP, sekundární cílové parametry účinnosti byly OS a ORR (CR+PR) za použití kritérií EBMT (Evropská skupina pro transplantace krve a kostní dřeně).

Na základě předběžné analýzy definované protokolem (po výskytu 249 příhod TTP) bylo přistoupeno

k předčasnému ukončení klinického hodnocení z důvodu účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) u pacientů s kombinovanou léčbou bortezomibem a pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Medián TTP byl 6,5 měsíců v případě pacientů na monoterapii bortezomibem, v porovnání s 9,3 měsíci u pacientů s kombinovanou terapií bortezomibem plus pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.

Závěrečná analýza u OS byla provedena při mediánu doby sledování 8,6 roku a neprokázala významný rozdíl v OS mezi oběma léčebnými rameny. Medián OS byl 30,8 měsíců (95 % CI; 25,2-36,5 měsíců) u pacientů na monoterapii bortezomibem a 33,0 měsíců (95 % CI; 28,9-37,1 měsíců) u pacientů s kombinovanou terapií bortezomibem plus pegylovaným liposomálním doxorubicinem.

Kombinovaná léčba bortezomibem s dexamethasonem

Za nepřítomnosti jakéhokoli přímého srovnání bortezomibu a bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií bortezomibem z různých randomizovaných klinických hodnocení fáze III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) při stejné indikaci provedena statistická analýza párové shody.

Analýza párové shody je statistická metoda, jejímž prostřednictvím se dosáhne srovnatelnosti pacientů v léčebné skupině (např. bortezomib v kombinaci s dexamethasonem) a pacientů ve srovnávací skupině (např. bortezomib) s ohledem na matoucí faktory, a sice prostřednictvím spárování studijních subjektů. Tím dojde k minimalizaci vlivu pozorovaných matoucích faktorů při odhadu účinků léčby za použití nerandomizovaných dat.

Bylo identifikováno sto dvacet sedm párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (odds ratio [relativní riziko] 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio [poměr rizik] 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) při použití bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií bortezomibem.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relabujícího mnohočetného myelomu bortezomibem.

Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby bortezomibem. Sto třicet pacientů (≥ 18 let věku) s mnohočetným myelomem, kteří již dříve měli alespoň částečnou odpověď na léčebný režim obsahující bortezomib, bylo opakovaně léčeno až do progresu. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě byla zahájena léčba bortezomibem na poslední tolerované dávce 1,3 mg/m² ($n = 93$) nebo $\leq 1,0$ g/m² ($n = 37$), ve dnech 1, 4, 8 a 11 každé 3 týdny pro maximálně 8 cyklů buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s dexamethasonem dle standardu péče. Dexamethason byl podáván v kombinaci s bortezomibem až 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávalo dexamethason v průběhu opakovaných cyklů léčby bortezomibem. Primárním cílovým parametrem byla nejlepší potvrzená odpověď na opakovanou léčbu podle hodnocení EMBT kritérií. Celková nejlepší odpověď (CR + PR) na opakovanou léčbu u 130 pacientů byla 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BR-CAP; $n = 243$) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP; $n = 244$) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (stadia II, III nebo IV). Pacienti v rameni BR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m² i.v. 1. den; cyklofosamid 750 mg/m² i.v. 1. den; doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1. den a prednison 100 mg/m² perorálně 1. až 5. den 21denního léčebného cyklu bortezomibem. Pacientům s odpovědí poprvé doloženou v 6. cyklu byly podány dva další cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progresu nemoci (TPP), dobu do další protilymfomové léčby (TNT), trvání intervalu bez léčby (TFI), celkový výskyt odpovědi (ORR) a výskyt úplné odpovědi (CR/CRu), celkové přežití (OS) a trvání odpovědi.

Demografické a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyváženy: medián věku pacientů byl 66 let, 74 % byli muži, 66 % byli běloši a 32 % Asiaté, 69 % pacientů mělo pozitivní aspirát kostní dřeně a/nebo pozitivní biopsii kostní dřeně pokud jde o lymfom z plášťových buněk, 54 % pacientů mělo skóre mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index - IPI) ≥ 3 a 76 % mělo nemoc ve stadiu IV. Trvání léčby (medián = 17 týdnů) a trvání následného sledování (medián = 40 měsíců) byly v obou léčebných ramenech srovnatelné. Pacienti v obou léčebných ramenech dostali léčbu s mediánem 6 cyklů, přičemž 14 % subjektů ve skupině BR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BR-CAP a 82 % ve skupině R-CHOP. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 16:

Tabulka 16: výsledky účinnosti ze studie LYM-3002

Cílový parametr účinnosti	BR -CAP	R-CHOP	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progresse nemoci (IRC)^a			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medián ^c (95 % CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	hodnota p ^d < 0,001
Výskyt odpovědi			
n: pacienti s hodnotitelnou odpovědí	229	228	
Celková úplná odpověď (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) hodnota p ^g =0,007
Celková radiologická odpověď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) hodnota p ^g =0,275

^a Na základě vyhodnocení nezávislou hodnotící komisí (pouze radiologické údaje).

^b Odhad poměru rizik je založen na Coxově modelu stratifikovaném podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu BR-CAP.

^c Na základě Kaplanova-Meierova odhadu funkce přežití.

^d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

^e Použil se Mantelův-Haenszelův odhad běžného odds ratio pro stratifikované tabulky, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Odds ratio (OR) > 1 ukazuje na výhodu BR-CAP.

^f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

^g Hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

^h Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, bez ohledu na verifikaci z kostní dřeně a LDH. CR = úplná odpověď; CRu = nepotvrzená úplná odpověď; PR = částečná odpověď; CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik; OR = Odds Ratio; ITT = záměr léčit

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BR-CAP a 16,1 měsíců ve skupině R-CHOP (poměr rizik [HR] = 0,51; p < 0,001). Statisticky významný přínos (p < 0,001) ve prospěch skupiny léčené BR-CAP oproti R-CHOP byl pozorován u TTP (medián 30,5 oproti 16,1 měsíců), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 měsíce) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 měsíce). Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině BR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsíce ve skupině R-CHOP). Po mediánu následného sledování v délce 82 měsíců byla provedena konečná analýza celkového přežití. Medián celkového přežití byl 90,7 měsíce ve skupině

léčené BR-CAP v porovnání s 55,7 měsíce ve skupině léčené R-CHOP (HR=0,66;p=0,001). Pozorovaný konečný medián rozdílu v celkovém přežití mezi těmito dvěma léčebnými skupinami byl 35 měsíců.

Pacienti s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců (AL)

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie fáze I/II, aby se stanovila bezpečnost a účinnost bortezomibu u pacientů s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců. Během studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika a bortezomib nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 hodnotitelných pacientů léčených maximální povolenou dávkou 1,6 mg/m² za týden a 1,3 mg/m² dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaná četnost jednoletého přežití byla v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s bortezomibem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom a lymfom z pláštěvých buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Ve studii fáze II s jedním aktivním ramenem sledující bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku, prováděné skupinou Children's Oncology Group, která hodnotila účinnost způsobenou přidáním bortezomibu ke kombinované reindukční chemoterapii u pediatrických a dospívajících pacientů s lymfoidními malignitami (pre B-buněčná forma akutní lymfoblastické leukemie [ALL], T-buněčná ALL a T-lymfoblastická leukemie [LL]). Účinný reindukční kombinovaný chemoterapeutický režim byl podáván ve 3 blocích. Bortezomib byl podáván pouze v bloku 1 a 2, aby se v bloku 3 předešlo případnému toxickému překrývání se současně podávanými přípravky.

Celková odpověď byla vyhodnocena na konci bloku 1. U pacientů s B-ALL s relapsem v průběhu 18 měsíců od stanovení diagnózy (n = 27) byl poměr CR 67 % (95 % CI: 46, 84); 4měsíční poměr případů celkového přežití byl 44 % (95 % CI: 26, 62). U pacientů s B-ALL s relapsem 18-36 měsíců od stanovení diagnózy (n = 33) byl poměr CR 79 % (95 % CI: 61, 91) a 4měsíční poměr celkového přežití bez onemocnění byl 73 % (95 % CI: 54, 85). CR poměr prvního relapsu u pacientů s T-buněčnou ALL (n = 22) byl 68 % (95 % CI: 45, 86) a poměr případů 4měsíčního celkového přežití bez onemocnění byl 67 % (95 % CI: 42, 83). Hlášené údaje o účinnosti jsou považovány za neprůkazné (viz bod 4.2).

Bylo přijato 140 pacientů s ALL nebo LL hodnocených z hlediska bezpečnosti; medián věku byl 10 let (rozsah 1 až 26). Pokud byl bortezomib přidán k základní chemoterapeutické léčbě u pediatrických pacientů s pre B ALL, nebyla ve skupině léčené pouze touto základní chemoterapií (backbone) pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň ≥ 3) byly pozorovány v této studii s vyšší incidencí v léčebném režimu s bortezomibem ve srovnání s historickou kontrolní studií, kde byl režim chemoterapie (backbone) podáván samostatně: v bloku 1 periferní senzorická neuropatie (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %); hypoxie (8 % versus 2 %). V této studii nebyly k dispozici žádné údaje týkající se možných následků nebo míry rozlišení periferní neuropatie. Vyšší incidence byla také zaznamenána v některých blocích s infekcí se stupněm ≥ 3 pro neutropenii (24 % versus 19 % v Bloku 1 a 22 % versus 11 % v bloku 2), zvýšení ALT (17 % versus 8 % v bloku 2), hypokalemii (18 % versus 6 % v bloku 1 a 21 % versus 12 % v bloku 2) a hyponatremii (12 % versus 5 % v bloku 1 a 4 % versus 0 v bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu v dávce 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 resp. 112 ng/ml. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m².

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem (n = 14 v intravenózní skupině, n = 17 v subkutánní skupině) byla celková systémová expozice po opakovaném podání (AUC_{last}) stejná pro subkutánní i intravenózní podání. C_{max} po s.c. podání (20,4 ng/ml) byla nižší než po i.v. podání (223 ng/ml). Geometrický průměr AUC_{last} byl 0,99 a 90 % CI byl 80,18 % - 122,80 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) borteomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek 1,0 mg/m² nebo 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem. Tyto údaje svědčí o tom, že je borteomib významně distribuován do periferních tkání. V koncentracích borteomibu v rozmezí od 0,01 do 1,0 µg/ml činila vazba na lidské plazmatické proteiny *in vitro* v průměru 82,9 %. Frakce borteomibu vázaného na plazmatické proteiny nebyla závislá na koncentraci.

Biotransformace

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými izoenzymy cytochromu P450 vzniklými expresí cDNA ukazují, že borteomib je primárně oxidativně metabolizován enzymy 3A4, 2C19 a 1A2 cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je deboronace na dva deboronované metabolity, které následně podléhají hydroxylaci na několik metabolitů. Deboronované metabolity borteomibu nevykazují aktivitu jako inhibitory proteazomu 26S.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas (t_{1/2}) borteomibu po opakovaném podání se pohyboval v rozmezí 40-193 hodiny. Borteomib je eliminován rychleji po první dávce ve srovnání s následnými dávkami. Průměrná celková tělesná clearance byla 102 a 112 l/h po první dávce u dávek 1,0 mg/m², resp. 1,3 mg/m² a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m², resp. 1,3 mg/m².

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku borteomibu byl hodnocen ve studii fáze I během prvního léčebného cyklu, do níž bylo zahrnuto 61 pacientů primárně se solidními nádory a různými stupni jaterní poruchy, s dávkami borteomibu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměnila lehká porucha funkce jater AUC borteomibu při normalizované dávce. AUC borteomibu při normalizované dávce však byly u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvýšeno o přibližně 60 %. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka a tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat (viz bod 4.2, tabulka 6).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří byli podle hodnot clearance kreatininu (CrCl) rozděleni do následujících skupin: normální (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3), byla provedena farmakokinetická studie. Do této studie byla zahrnuta také skupina dialyzovaných pacientů, kterým byl přípravek podáván po dialýze (n = 8). Pacientům byl podáván borteomib intravenózně v dávkách 0,7 až 1,3 mg/m² dvakrát týdně. Expozice borteomibu (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

Věk

Farmakokinetika borteomibu byla charakterizována po intravenózním bolusu podávaném dvakrát týdně v dávce 1,3 mg/m² 104 pediatrickým pacientům (2 až 16 let) s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) nebo akutní myeloidní leukémií (AML). Na základě populační farmakokinetické analýzy se clearance borteomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrická průměrná hodnota (% CV) clearance byla 7,79 (25 %) l/hod/m², distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %) l/m² a eliminační poločas byl 100 (44 %) hodin. Po korekci vlivu na BSA neměly další

demografické údaje, jako je věk, tělesná hmotnost a pohlaví, klinický významný vliv na clearance bortezomibu. Normalizovaná clearance BSA u pediatrických pacientů byla podobné těm, jaké byly pozorovány u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bortezomib vykazoval pozitivní klastogenní účinek (strukturální chromozomální aberace) při *in vitro* stanovení chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínských křečků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 µg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenicity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleolárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryofetální letalitu při dávkách toxických pro matku, avšak nikoli přímou embryofetální toxicitu při dávkách nižších než toxických pro matku. Studie fertility nebyly provedeny, ale hodnocení reprodukčních tkání bylo provedeno při obecných studiích toxicity. V 6měsíční studii s potkany bylo pozorováno degenerativní působení na testes i na ovaria. Je proto pravděpodobné, že by bortezomib mohl mít vliv na samčí i samičí fertilitu. Studie perinatálního a postnatálního vývoje nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt s výsledným zvracením a/nebo průjmem, hematopoetická a lymfatická tkáň s výslednou cytopenií v periferní krvi, atrofií lymfatické tkáně a hematopoetickou hypocelularitou kostní dřeně, periferní neuropatie (pozorovaná u opic, myši a psů) postihující senzorycká nervová zakončení a mírné změny v ledvinách. Po skončení léčby bylo možné u všech těchto cílových orgánů pozorovat částečnou až úplnou regeneraci.

Na základě studií na zvířatech se vstup bortezomibu hematoencefalickou bariérou zdá být omezený, pokud k němu vůbec dochází, a význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti na opicích a psech ukazují, že intravenózní dávky přibližně dva až třikrát vyšší než doporučené klinické dávky (vztaženo na mg/m²) jsou provázené zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzí a úmrtím. Snížení srdeční kontraktility a hypotenze u psů odpovídaly na akutní léčbu pozitivně inotropními látkami nebo presorickými látkami. U psů bylo však pozorováno mírné prodloužení korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
2 roky

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrací 1 mg/ml a 2,5 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit ihned po přípravě. Není-li použit

okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

10ml čirá injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a žlutým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem obsahující 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg 10ml čirá injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem obsahující 3,5 mg bortezomibu.

Injekční lahvička se zabalí do smršťovací fólie (bez zásobníku) nebo se vloží do zásobníku s víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku určenou k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Bortezomib je cytotoxická látka. Z tohoto důvodu musí být při manipulaci a přípravě bortezomibu dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

Při manipulaci s bortezomibem musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k fatálním případům. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze k intravenóznímu podání, zatímco Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg prášek pro injekční roztok jsou určeny k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

Návod k rekonstituci

Rekonstituci bortezomibu musí provádět zdravotnický pracovník.

Intravenózní injekce

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

Každá 10ml lahvička Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg musí být opatrně rekonstituována 2,5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg

Každá 10ml lahvička Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg musí být opatrně rekonstituována 3,5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky

odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7.

Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zbarvení. Při zbarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Subkutánní injekce

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

Každá 10ml injekční lahvička Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášek pro injekční roztok musí být opatrně rekonstituována 1 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena do 2 minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zbarvení. Při zbarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg

Každá 10ml injekční lahvička bortezomibu musí být opatrně rekonstituována 1,4 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena do 2 minut. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zbarvení. Při zbarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Likvidace

Bortezomib je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Po rekonstituci určeno k intravenóznímu podání.
Pro jednorázové použití.
Podání jinou cestou může skončit fatálně.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka
Zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1397/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka
Podání jinou cestou může skončit fatálně

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci určeno k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání.

Pro jednorázové použití.

Podání jinou cestou může skončit fatálně.

Subkutánní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 2,5 mg/ml přidejte 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 2,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

Zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1397/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib
s.c. nebo i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka

Podání jinou cestou může skončit fatálně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Po rekonstituci určeno k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání.

Pro jednorázové použití.

Podání jinou cestou může skončit fatálně.

Subkutánní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 2,5 mg/ml přidejte 1,4 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 3,5 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

Zacházejte s přípravkem opatrně.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1397/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomib
s.c. nebo i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3,5 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka
Podání jinou cestou může skončit fatálně.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prášek pro injekční roztok bortezomib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bortezomib Fresenius Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používat
3. Jak se přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bortezomib Fresenius Kabi a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají důležitou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může zabít nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

Bortezomib se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádor kostní dřeně) u pacientů od 18 let:

- samostatně nebo společně pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem u nemocných, jejichž onemocnění se zhoršuje (progreduje) po minimálně jedné předchozí léčbě a u kterých transplantace krevních kmenových buněk nebyla úspěšná nebo není vhodná.
- v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími melfalan a prednisonem u pacientů, jejichž onemocnění nebylo dosud léčeno a kteří nejsou vhodní pro vysokodávkovou chemoterapii s transplantací krevních kmenových buněk.
- v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími buď samotný dexamethason nebo společně s dexamethasonem a thalidomidem u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni a před podáním vysokodávkové chemoterapie s transplantací krevních kmenových buněk (indukční léčba).

Bortezomib se používá k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk (typ nádorového onemocnění postihující lymfatické uzliny) u pacientů od 18 let a starších v kombinaci s léky obsahujícími rituximab, cyklofosamid, doxorubicin a prednison, u pacientů, jejichž nemoc dosud nebyla léčena a u kterých transplantace krevních kmenových buněk není vhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používat

Nepoužívejte bortezomib

- jestliže jste alergický(á) na bortezomib, bór, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažné problémy s plícemi nebo srdcem.

Upozornění a opatření

Je nutné, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud máte cokoli z níže uvedeného:

- nízký počet červených nebo bílých krvinek

- problémy s krvácením a/nebo nízký počet krevních destiček
- průjem, zácpa, pocit na zvracení nebo zvracení
- mdloby, závrať nebo točení hlavy v minulosti
- problémy s ledvinami
- středně těžká až těžká porucha funkce jater
- pocit necitlivosti, pocity brnění nebo bolesti rukou nebo nohou (neuropatie) v minulosti
- problémy se srdcem nebo krevním tlakem
- dušnost nebo kašel
- epileptický záchvat (křeče)
- pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po celém těle)
- příznaky tzv. syndromu nádorového rozpadu, jako jsou svalové křeče, svalová slabost, zmatenost, ztráta nebo poruchy zraku nebo potíže s dechem a dušnost
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo zhoršení zraku. Může se jednat o příznaky závažné infekce mozku a Váš lékař může nařídit další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby bortezomibem a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z pláštěvých buněk a spolu s bortezomibem dostáváte rituximab, je nutné, abyste informovali svého lékaře:

- pokud se domníváte, že máte nebo jste v minulosti měl(a) infekční onemocnění jater (hepatitidu). V několika málo případech se u pacientů, kteří již měli hepatitidu B, může toto onemocnění objevit znovu, což může vést k úmrtí. Pokud jste v minulosti onemocněl(a) virem hepatitidy B, lékař Vás bude pečlivě sledovat kvůli příznakům aktivní hepatitidy B.

Před zahájením léčby bortezomibem si pozorně přečtěte příbalové informace všech léčivých přípravků, které budete užívat současně s bortezomibem, neboť z nich získáte informace vztahující se k těmto přípravkům. Pokud je užíván thalidomid, je zapotřebí věnovat zvláštní pozornost těhotenským testům a zabránění otěhotnění (viz bod Těhotenství a kojení v tomto bodě).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nesmí používat u dětí a dospívajících, protože není známo, jak na ně bude působit.

Další léčivé přípravky a bortezomib

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte lékaře, jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek:

- ketokonazol používaný k léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný k léčbě infekcí HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital používané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná k léčbě deprese nebo jiných onemocnění
- perorální antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky užívané ústy).

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, nesmíte tento přípravek používat, pokud to není nezbytně nutné.

Muži i ženy kteří se léčí bortezomibem musí během léčby a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pokud i přes tato opatření dojde k otěhotnění, oznamte to ihned svému lékaři.

Během léčby bortezomibem nesmíte kojit. Poradte se s ošetřujícím lékařem, kdy bude po ukončení léčby bezpečné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud se bortezomib podává v kombinaci

s thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Bortezomib může vyvolat únavu, závrať, mdlobu nebo rozmazané vidění. Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, nesmíte řídit motorová vozidla nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje; i když tyto nežádoucí účinky nepociťujete, musíte být opatrný(á).

3. Jak se přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používá

Lékař zvolí dávku bortezomibu podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (plochy tělesného povrchu). Obvyklá počáteční dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² plochy tělesného povrchu dvakrát týdně. Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu určitých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. problémy s játry).

Progresivní mnohočetný myelom

Pokud je bortezomib podáván samostatně, dostanete 4 dávky bortezomibu intravenózně (nitrožilně) 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 10denní „období odpočinku“ bez léčby. Jeden léčebný cyklus trvá 21 dní (3 týdny). Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Bortezomib Vám rovněž může být podáván společně s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem.

Pokud je bortezomib podáván spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně jakožto léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m² Vám bude podán 4. den 21denního léčebného cyklu s bortezomibem formou nitrožilní infuze po podání injekce bortezomibu. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud je bortezomib podáván spolu s dexamethasonem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně jakožto 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 20 mg Vám bude podán perorálně (ústí) 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den 21denního léčebného cyklu s bortezomibem. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený mnohočetný myelom

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) kvůli mnohočetnému myelomu a není u Vás vhodná transplantace krevních kmenových buněk, budete bortezomib dostávat spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky, s melfalanem a s prednisonem.

V tomto případě trvá léčebný cyklus 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

- V cyklech 1 až 4 se bortezomib podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32.
- V cyklech 5 až 9 se bortezomib podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29.

Melfalan (9 mg/m²) a prednison (60 mg/m²) se podávají perorálně (ústí) ve dnech 1, 2, 3 a 4 prvního týdne každého cyklu.

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) kvůli mnohočetnému myelomu a je u Vás vhodná transplantace krevních kmenových buněk, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně společně s přípravky s dexamethasonem nebo dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

Pokud se podává bortezomib spolu s dexamethasonem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 40 mg Vám bude podán perorálně (ústí) 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10., a 11. den během 21denního léčebného cyklu s bortezomibem. Dostanete 4 cykly (12 týdnů).

Pokud se podává bortezomib spolu s thalidomidem a dexamethasonem, trvá léčebný cyklus 28 dní (4 týdny).

Dexamethason v dávce 40 mg se podává perorálně v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 28denního léčebného cyklu s bortezomibem a thalidomid se podává perorálně jednou denně v dávce 50 mg až do dne 14 prvního cyklu, a pokud je snášen, dávka podávaná ve dnech 15-28 se zvýší na 100 mg a poté od druhého cyklu může být ještě dále zvýšena na 200 mg denně. Může Vám být podáno až 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z pláštěvých buněk

Pokud jste dosud nebyl(a) kvůli lymfomu z pláštěvých buněk léčen(a), bude Vám bortezomib podáván nitrožilně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. Bortezomib se podává nitrožilně 1., 4., 8. a 11. den, poté následuje „období klidu“ bez léčby. Léčebný cyklus trvá 21 dní (3 týdny). Může Vám být podáno až 8 cyklů (24 týdnů). První den každého 21denního léčebného cyklu s bortezomibem se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m². Prednison se podává perorálně (ústí) v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu s bortezomibem.

Jak se bortezomib podává

Tento léčivý přípravek je určen pouze k nitrožilnímu podání. Bortezomib Vám bude podávat zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků. Bortezomib ve formě prášku je nutno před podáním rozpustit. To provede zdravotnický pracovník. Výsledný roztok se potom vstříkne do žíly rychle, během 3 až 5 sekund.

Jestliže Vám bylo podáno příliš velké množství bortezomibu

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš velké množství.

Dojde-li k předávkování, což není pravděpodobné, bude lékař sledovat Váš stav pro případ, že by se vyskytly nežádoucí účinky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné.

Pokud je Vám bortezomib podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z pláštěvých buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:

- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo porucha zraku, slepota, epileptické záchvaty, bolest hlavy
- dušnost, otok chodidel nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo svíravý pocit na hrudi.

Léčba bortezomibem může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Proto před zahájením léčby bortezomibem a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu. Může se dostavit snížení počtu:

- krevních destiček, proto můžete být náchylnější k tvorbě modřin nebo krvácení bez zjevného poranění (např. střevní nebo žaludeční krvácení, krvácení z úst a dásní nebo mozkové nebo jaterní krvácení)
- červených krvinek, což může vést k anemii (chudokrevnosti) s příznaky jako je únava a bledost
- bílých krvinek, což může zvýšit náchylnost k infekcím nebo příznakům podobným chřipce.

Pokud je Vám bortezomib podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny níže:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest rukou nebo chodidel

- v důsledku poškození nervů
- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše)
- Horečka
- Pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu
- Zácpa s plynatostí nebo bez plynatosti (může být těžká)
- Průjem: v tomto případě je důležité, abyste pil(a) více vody než obvykle. Lékař Vám může předepsat ještě další přípravek k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti
- Bolest svalů, bolest kostí

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký krevní tlak, náhlý pokles krevního tlaku při postavení se, který může vést až k mdlobám
- Vysoký krevní tlak
- Snížená činnost ledvin
- Bolest hlavy
- Celkový pocit nemoci, bolest, závratě, točení hlavy, pocit slabosti nebo ztráta vědomí
- Třesení
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánětu průdušek, plísňových infekcí, kašle s vykašláváním hlenu, onemocnění podobného chřipce
- Pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po těle)
- Bolest na hrudi nebo dušnost při tělesné námaze
- Různé typy vyrážek
- Svědění kůže, bulky na kůži nebo suchá kůže
- Zčervenání obličeje nebo praskání drobných vlásečnic
- Zrudnutí kůže
- Dehydratace (nedostatek tekutin v těle)
- Pálení žáhy, nadýmání, říhání, plynatost, bolest břicha, krvácení ze střeva nebo žaludku
- Porucha funkce jater
- Bolest úst nebo rtů, sucho v ústech, vředy v ústech nebo bolest v krku
- Úbytek tělesné hmotnosti, ztráta chuti k jídlu
- Svalové křeče, svalové stahy, svalová slabost, bolest končetin
- Rozmazané vidění
- Infekce vnější vrstvy oka a vnitřního povrchu očních víček (zánět spojivek)
- Krvácení z nosu
- Obtíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změna nálady, depresivní nálada, neklid nebo vzrušení, změny duševního stavu, ztráta orientace
- Otok těla zahrnující okolí očí i jiné části těla

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Srdeční selhání, srdeční záchvat (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu
- Selhání ledvin
- Zánět žil, krevní sraženiny v žilách a plicích
- Problém se srážlivostí krve
- Nedostatečný krevní oběh
- Zánět vazivového obalu srdce (osrdečníku) nebo tekutina okolo srdce
- Infekce včetně infekcí močových cest, chřipky, infekce herpetickým virem (opary), infekce ucha a celulitidy
- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. úst, pochvy
- Postižení cév v mozku
- Ochrnutí, epileptické záchvaty, pád, porucha hybnosti, nenormální nebo změněná nebo snížená citlivost (dotyk, sluch, chuť, čich), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelisti
- Plicní problémy, které brání Vašemu tělu získat dostatek kyslíku. Mohou zahrnovat obtížné

dýchání, dušnost, klidovou dušnost, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástavu dýchání, sípání

- Škytavka, porucha řeči
- Zvýšení nebo snížení tvorby moče (kvůli poškození ledvin), bolestivé močení nebo krev/bílkovina v moči, zadržování tekutin
- Porucha vědomí, zmatenost, porucha paměti nebo ztráta paměti
- Hypersenzitivita (přecitlivělost)
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo ušní šelest, nepříjemné pocity v uchu
- Hormonální nerovnováha, která ovlivňuje vstřebávání soli a vody
- Nadměrná činnost štítné žlázy
- Neschopnost tvořit dostatek insulinu nebo odolnost k normálním hladinám insulinu
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrné slzení, bolest oka, suché oči, infekce v oku, bulka v očním víčku (chalazion) a červená a oteklá oční víčka, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka
- Otoky lymfatických (mízních) žláz
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest v tříselech
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů
- Alergické reakce
- Zarudnutí nebo bolest v místě injekce
- Bolest v ústech
- Infekce nebo zánět úst, vředy v ústech, jícnu, žaludku a střevech, někdy spojené s bolestí nebo krvácením, špatná pohyblivost střev (včetně ucpaní), nepříjemný pocit v oblasti břicha nebo jícnu, obtížné polykání, zvracení krve
- Kožní infekce
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce zubů
- Zánět slinivky břišní, neprůchodnost žlučového
- Bolest genitálu, problémy s erekcí
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Žízeň
- Zánět jater (hepatitida)
- Obtíže v místě injekce nebo obtíže spojené s příslušenstvím k aplikaci injekce
- Kožní reakce a problémy (mohou být závažné a život ohrožující), vředy na kůži
- Modřiny, pády a zranění
- Zánět nebo krvácení z krevních cév, které se může projevit jako malé červené nebo nachové tečky (obvykle na dolních končetinách) až velké skvrny podobné modřinám pod kůží nebo v tkáni
- Benigní (nezhoubné) cysty
- Závažné vratné onemocnění mozku, které zahrnuje epileptické záchvaty, vysoký krevní tlak, bolest hlavy, únavu, zmatenost, slepotu nebo jiné problémy se zrakem

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Problémy se srdcem, které zahrnují srdeční záchvat (infarkt) a bolest na hrudi (angina pectoris)
- Těžký zánět nervu, který může způsobit ochrnutí a potíže s dýcháním (Guillainův–Barrého syndrom).
- Návaly
- Změna zbarvení žil
- Zánět míšních nervů
- Problémy s ušima, krvácení z uší
- Snížená činnost štítné žlázy
- Buddův-Chiariho syndrom (klinické příznaky způsobené neprůchodností žil v játrech)
- Změna funkce střev nebo nenormální funkce střev
- Krvácení do mozku
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)
- Závažná alergická reakce (anafylaktický šok), jejíž známky mohou zahrnovat obtíže

s dýcháním, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závrat/mdlobu, závažné svědění kůže nebo vznik vystouplých bulek na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může vést k problémům s polykáním, kolaps

- Onemocnění prsů
- Trhliny v oblasti pochvy
- Otok genitálu
- Neschopnost snášet alkohol
- Chřadnutí nebo ztráta tělesné hmotnosti
- Zvýšení chuti k jídlu
- Píštěl
- Výpotek v kloubech
- Cysty v kloubní výstelce (synoviální cysty)
- Zlomenina
- Rozpad svalových vláken vedoucí k dalším problémům
- Otok jater, jaterní krvácení
- Rakovina ledvin
- Změny na kůži podobné lupénce
- Rakovina kůže
- Bledá kůže
- Zvýšení počtu krevních destiček nebo plazmatických buněk (druh bílých krvinek) v krvi
- Krevní sraženina v malých cévách (trombotická mikroangiopatie)
- Neobvyklá reakce na krevní transfuzi
- Částečná nebo úplná ztráta zraku
- Snížení pohlavní touhy
- Slinění
- Vypoulené oči
- Citlivost na světlo
- Zrychlené dýchání
- Bolest konečníku
- Žlučové kameny
- Kýla
- Poranění
- Lámové nebo slabé nehty
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech
- Bezvědomí (kóma)
- Vředy ve střevech
- Selhání více orgánů
- Úmrtí

Pokud je Vám borteomib podáván spolu s dalšími přípravky k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Zánět plic (pneumonie)
- Ztráta chuti k jídlu
- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest v rukou a chodidlech v důsledku poškození nervů
- Pocit na zvracení a zvracení
- Průjem
- Vředy v ústech
- Zácpa
- Bolest svalů, bolest kostí
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů
- Únava, pocit slabosti

- Horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po těle)
- Infekce herpetickým virem
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s vykašláváním hlenu, onemocnění podobné chřipce
- Plísňové infekce
- Přecitlivělost (alergická reakce)
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulínu nebo rezistence (odolnost) vůči normálním hladinám inzulínu
- Zadržování tekutin
- Potíže nebo problémy se spánkem
- Ztráta vědomí
- Porucha vědomí, zmatenost
- Závrať
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení
- Nenormální vidění, rozmazané vidění
- Srdeční selhání, srdeční záchvat (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený tep
- Vysoký nebo nízký krevní tlak
- Náhlý pokles krevního tlaku při napřímení, což může vést k mdlobám
- Dušnost při námaze
- Kašel
- Škytavka
- Ušní šelest, nepříjemné pocity v uchu
- Krvácení ze střev nebo žaludku
- Pálení žáhy
- Bolest břicha, nadýmání
- Potíže s polykáním
- Infekce nebo zánět žaludku a střev
- Bolest břicha
- Bolest úst nebo rtů, bolest v krku
- Porucha jaterních funkcí
- Svědění kůže
- Zarudnutí kůže
- Vyrážka
- Svalové křeče
- Infekce močových cest
- Bolest v končetinách
- Otok těla zahrnující oči a další části těla
- Třesení
- Zarudnutí a bolest v místě injekce
- Celkový pocit nemoci
- Snížení tělesné hmotnosti
- Zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zánět jater
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závrať/mdloby, silné svědění nebo vystouplé bulky na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může způsobit potíže při polykání, kolaps
- Pohybové poruchy, ochrnutí, záškuby

- Závrať
- Ztráta sluchu, hluchota
- Poruchy postihující plíce, které brání tělu získat dostatek kyslíku. Některé z nich zahrnují dýchací obtíže, dušnost, klidovou dušnost, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástavu dýchání, sípání
- Krevní sraženiny v plicích
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)
- Bulka ve víčku (chazalion), červená a oteklá oční víčka

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Krevní sraženina v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie)
- Těžký zánět nervu, který může způsobit ochrnutí a potíže s dýcháním (Guillainův-Barrého syndrom)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a na krabičce za EXP.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrace 1 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C). Bortezomib je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bortezomib Fresenius Kabi obsahuje

- Léčivou látkou je bortezomib. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu). Po rekonstituci obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro intravenózní podání 1 mg bortezomibu.
- Pomocné látky jsou mannitol (E 421).

Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Bortezomib prášek pro injekční roztok je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

Krabička přípravku Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg obsahuje 5 ml čirou skleněnou injekční lahvičku s šedou pryžovou zátkou a zeleným hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem, která obsahuje 1 mg

bortezomibu.

Injekční lahvička se zabalí do smršťovací fólie (bez zásobníku) nebo se vloží do zásobníku s víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku určenou k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Německo

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/YYYY

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE K INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

Poznámka: Bortezomib je cytotoxický. Z tohoto důvodu musí být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S BORTEZOMIBEM MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

1.1 **Příprava 1 mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 1 ml** injekčního sterilního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek bortezomibu za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4 až 7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zbarven. Jestliže zjistíte jakékoli zbarvení nebo přítomnost částic, musí být roztok zlikvidován. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro intravenózní způsob podání (1 mg/ml).

1.3 Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrace 1 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C).

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle plochy povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k intravenózní podání).
- Roztok aplikujte formou intravenózního bolusu po dobu 3–5 vteřin periferním nebo centrálním žilním katetrem.
- Intravenózní katetr propláchněte sterilním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg JE URČEN PRO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jednorázové použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prášek pro injekční roztok **Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prášek pro injekční roztok** bortezomib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bortezomib Fresenius Kabi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používat
3. Jak se přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bortezomib Fresenius Kabi a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají důležitou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může zabít nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

Bortezomib se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádor kostní dřevě) u pacientů od 18 let:

- samostatně nebo společně s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem u nemocných, jejichž onemocnění se zhoršuje (progreduje) po minimálně jedné předchozí léčbě a u kterých transplantace krevních kmenových buněk nebyla úspěšná nebo není vhodná.
- v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími melfalan a prednisonem u pacientů, jejichž onemocnění nebylo dosud léčeno a kteří nejsou vhodní pro vysokodávkovou chemoterapii s transplantací krevních kmenových buněk.
- v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími buď samotný dexamethason nebo dexamethason s thalidomidem u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni a před podáním vysokodávkové chemoterapie s transplantací krevních kmenových buněk (indukční léčba).

Bortezomib se používá k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk (typ nádorového onemocnění postihující lymfatické uzliny) u pacientů od 18 let a starších v kombinaci s léky obsahujícími rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison, u pacientů, jejichž nemoc dosud nebyla léčena a u kterých transplantace krevních kmenových buněk není vhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používat

Nepoužívejte bortezomib

- jestliže jste alergický(á) na bortezomib, bór, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte závažné problémy s plícemi nebo srdcem.

Upozornění a opatření

Je nutné, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud máte cokoli z níže uvedeného:

- nízký počet červených nebo bílých krvinek

- problémy s krvácením a/nebo nízký počet krevních destiček
- průjem, zácpa, pocit na zvracení nebo zvracení
- mdloby, závrat' nebo točení hlavy v minulosti
- problémy s ledvinami
- středně těžká až těžká porucha funkce jater
- pocit necitlivosti, pocity brnění nebo bolesti rukou nebo nohou (neuropatie) v minulosti
- problémy se srdcem nebo krevním tlakem
- dušnost nebo kašel
- epileptický záchvat (křeče)
- pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po celém těle)
- příznaky tzv. syndromu nádorového rozpadu, jako jsou svalové křeče, svalová slabost, zmatenost, ztráta nebo poruchy zraku nebo potíže s dechem a dušnost
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo zhoršení zraku. Může se jednat o příznaky závažné infekce mozku a Váš lékař může nařídít další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby bortezomibem a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z pláštěvých buněk a spolu s bortezomibem dostáváte rituximab, je nutné, abyste informovali svého lékaře:

- pokud se domníváte, že máte nebo jste v minulosti měl(a) infekční onemocnění jater (hepatitidu). V několika málo případech se u pacientů, kteří již měli hepatitidu B, může toto onemocnění objevit znovu, což může vést k úmrtí. Pokud jste v minulosti onemocněl(a) virem hepatitidy B, lékař Vás bude pečlivě sledovat kvůli příznakům aktivní hepatitidy B.

Před zahájením léčby bortezomibem si pozorně přečtěte příbalové informace všech léčivých přípravků, které budete užívat současně s bortezomibem, neboť z nich získáte informace vztahující se k těmto přípravkům. Pokud je užíván thalidomid, je zapotřebí věnovat zvláštní pozornost těhotenským testům a zabránění otěhotnění (viz bod Těhotenství a kojení v tomto bodě).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nesmí používat u dětí a dospívajících, protože není známo, jak na ně bude působit.

Další léčivé přípravky a bortezomib

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte lékaře, jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek:

- ketokonazol používaný k léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný k léčbě infekcí HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital používané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) používaná k léčbě deprese nebo jiných onemocnění
- perorální antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky užívané ústy).

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, nesmíte tento přípravek používat, pokud to není nezbytně nutné.

Muži i ženy kteří se léčí bortezomibem musí během léčby a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pokud i přes tato opatření dojde k otěhotnění, oznamte to ihned svému lékaři.

Během léčby bortezomibem nesmíte kojit. Poradte se s ošetřujícím lékařem, kdy bude po ukončení léčby bezpečné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud se bortezomib podává v kombinaci s

thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Bortezomib může vyvolat únavu, závrať, mdlobu nebo rozmazané vidění. Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, nesmíte řídit motorová vozidla nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje; i když tyto nežádoucí účinky nepociťujete, musíte být opatrný(á).

3. Jak se přípravek Bortezomib Fresenius Kabi používá

Lékař zvolí dávku bortezomibu podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (plochy tělesného povrchu). Obvyklá počáteční dávka bortezomibu je 1,3 mg/m² plochy tělesného povrchu dvakrát týdně. Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu určitých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. problémy s játry).

Progresivní mnohočetný myelom

Pokud je bortezomib podáván samostatně, dostanete 4 dávky bortezomibu intravenózně (nitrožilně) nebo subkutánně (podkožně) 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 10denní „období odpočinku“ bez léčby. Jeden léčebný cyklus trvá 21 dní (3 týdny). Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Bortezomib Vám rovněž může být podáván společně s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem.

Pokud je bortezomib podáván spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně nebo podkožně jakožto léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m² Vám bude podán 4. den 21denního léčebného cyklu s bortezomibem formou nitrožilní infuze po podání injekce bortezomibu. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud je bortezomib podáván spolu s dexamethasonem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně nebo podkožně jakožto 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 20 mg Vám bude podán perorálně (ústí) 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den 21denního léčebného cyklu s bortezomibem. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený mnohočetný myelom

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) kvůli mnohočetnému myelomu a není u Vás vhodná transplantace krevních kmenových buněk, budete bortezomib dostávat spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky, s melfalanem a s prednisonem.

V tomto případě trvá léčebný cyklus 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

- V cyklech 1 až 4 se bortezomib podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32.
- V cyklech 5 až 9 se bortezomib podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29.

Melfalan (9 mg/m²) a prednison (60 mg/m²) se podávají perorálně (ústí) ve dnech 1, 2, 3 a 4 prvního týdne každého cyklu.

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) kvůli mnohočetnému myelomu a je u Vás vhodná transplantace krevních kmenových buněk, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně nebo podkožně společně s přípravky dexamethasonem nebo dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

Pokud se podává bortezomib spolu s dexamethasonem, bude Vám bortezomib podáván nitrožilně nebo podkožně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 40 mg Vám bude podán perorálně (ústí) 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10., a 11. den během 21denního léčebného cyklu s bortezomibem. Dostanete 4 cykly (12 týdnů).

Pokud se podává bortezomib spolu s thalidomidem a dexamethasonem trvá léčebný cyklus 28 dní (4 týdny).

Dexamethason v dávce 40 mg se podává perorálně v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 28denního léčebného cyklu s bortezomibem a thalidomid se podává perorálně jednou denně v dávce 50 mg až do dne 14 prvního cyklu, a pokud je snášen, dávka podávaná ve dnech 15-28 se zvýší na 100 mg a poté od druhého cyklu může být ještě dále zvýšena na 200 mg denně. Může Vám být podáno až 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z plášt'ových buněk

Pokud jste dosud nebyl(a) kvůli lymfomu z plášt'ových buněk léčen(a), bude Vám bortezomib podáván nitrožilně nebo podkožně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem.

Bortezomib se podává nitrožilně nebo podkožně 1., 4., 8. a 11. den, poté následuje „období klidu“ bez léčby. Léčebný cyklus trvá 21 dní (3 týdny). Může Vám být podáno až 8 cyklů (24 týdnů). První den každého 21denního léčebného cyklu s bortezomibem se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léčivé přípravky:

rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně (ústí) v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu s bortezomibem.

Jak se bortezomib podává

Tento léčivý přípravek je určen k nitrožilnímu nebo podkožnímu podání. Bortezomib Vám bude podávat zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků. Bortezomibu ve formě prášku je nutno před podáním rozpustit. To provede zdravotnický pracovník. Výsledný roztok se potom vstříkne buď do žíly nebo pod kůži. Injekce do žíly je rychlá, trvá 3 až 5 sekund. Injekce pod kůži se podává buď do stehna nebo do břicha.

Jestliže Vám bylo podáno příliš velké množství bortezomibu

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš velké množství.

Dojde-li k předávkování, což není pravděpodobné, bude lékař sledovat Váš stav pro případ, že by se vyskytly nežádoucí účinky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné.

Pokud je Vám bortezomib podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z plášt'ových buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:

- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo porucha zraku, slepota, epileptické záchvaty, bolest hlavy
- dušnost, otok chodidel nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo svíravý pocit na hrudi.

Léčba bortezomibem může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Proto před zahájením léčby bortezomibem a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu. Může se dostavit snížení počtu:

- krevních destiček, proto můžete být náchylnější k tvorbě modřin nebo krvácení bez zjevného poranění (např. střevní nebo žaludeční krvácení, krvácení z úst a dásní nebo mozkové nebo jaterní krvácení)
- červených krvinek, což může vést k anemii (chudokrevnosti) s příznaky jako je únava a bledost
- bílých krvinek, což může zvýšit náchylnost k infekcím nebo příznakům podobným chřipce.

Pokud je Vám bortezomib podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny níže:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Citlivosti, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest rukou nebo chodidel v důsledku poškození nervů
- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše)
- Horečka
- Pocit na zvracení nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu
- Zácpa s plynatostí nebo bez plynatosti (může být těžká)
- Průjem: v tomto případě je důležité, abyste pil(a) více vody než obvykle. Lékař Vám může předepsat ještě další přípravek k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti
- Bolest svalů, bolest kostí

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký krevní tlak, náhlý pokles krevního tlaku při postavení se, který může vést až kmdlobám
- Vysoký krevní tlak
- Snížená činnost ledvin
- Bolest hlavy
- Celkový pocit nemoci, bolest, závratě, točení hlavy, pocit slabosti nebo ztráta vědomí
- Třesení
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánětu průdušek, plísňových infekcí, kašle s vykašláváním hlenu, onemocnění podobného chřipce
- Pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po těle)
- Bolest na hrudi nebo dušnost při tělesné námaze
- Různé typy vyrážek
- Svědění kůže, bulky na kůži nebo suchá kůže
- Zčervenání obličeje nebo praskání drobných vlásečnic
- Zrudnutí kůže
- Dehydratace (nedostatek tekutin v těle)
- Pálení žáhy, nadýmání, říhání, plynatost, bolest břicha, krvácení ze střeva nebo žaludku
- Porucha funkce jater
- Bolest úst nebo rtů, sucho v ústech, vředy v ústech nebo bolest v krku
- Úbytek tělesné hmotnosti, ztráta chuti k jídlu
- Svalové křeče, svalové stahy, svalová slabost, bolest končetin
- Rozmazané vidění
- Infekce vnější vrstvy oka a vnitřního povrchu očních víček (zánět spojivek)
- Krvácení z nosu
- Obtíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změna nálady, depresivní nálada, neklid nebo vzrušení, změny duševního stavu, ztráta orientace
- Otok těla zahrnující okolí očí i jiné části těla

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Srdeční selhání, srdeční záchvat (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu
- Selhání ledvin
- Zánět žil, krevní sraženiny v žilách a plicích
- Problém se srážlivostí krve
- Nedostatečný krevní oběh
- Zánět vazivového obalu srdce (osrdečníku) nebo tekutina okolo srdce
- Infekce včetně infekcí močových cest, chřipky, infekce herpetickým virem (opary), infekce ucha a celulitidy
- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. úst, pochvy
- Postižení cév v mozku
- Ochrnutí, epileptické záchvaty, pád, porucha hybnosti, nenormální nebo změněná nebo snížená citlivost (dotyk, sluch, chuť, čich), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelisti

- Plicní problémy, které brání Vašemu tělu získat dostatek kyslíku. Mohou zahrnovat obtížné dýchání, dušnost, klidovou dušnost, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástavu dýchání, sípání
- Škytavka, porucha řeči
- Zvýšení nebo snížení tvorby moče (kvůli poškození ledvin), bolestivé močení nebo krev/bílkovina v moči, zadržování tekutin
- Porucha vědomí, zmatenost, porucha paměti nebo ztráta paměti
- Hypersenzitivita (přecitlivělost)
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo ušní šelest, nepříjemné pocity v uchu
- Hormonální nerovnováha, která ovlivňuje vstřebávání soli a vody
- Nadměrná činnost štítné žlázy
- Neschopnost tvořit dostatek insulinu nebo odolnost k normálním hladinám insulinu
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrné slzení, bolest oka, suché oči, infekce v oku, bulka v očním víčku (chalazion), červená a oteklá oční víčka, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka
- Otoky lymfatických (mízních) žláz
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest v tříselech
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů
- Alergické reakce
- Zarudnutí nebo bolest v místě injekce
- Bolest v ústech
- Infekce nebo zánět úst, vředy v ústech, jícnu, žaludku a střevech, někdy spojené s bolestí nebo krvácením, špatná pohyblivost střev (včetně ucpání), nepříjemný pocit v oblasti břicha nebo jícnu, obtížné polykání, zvracení krve
- Kožní infekce
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce zubů
- Zánět slinivky břišní, neprůchodnost žlučového
- Bolest genitálu, problémy s erekcí
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Žízeň
- Zánět jater (hepatitida)
- Obtíže v místě injekce nebo obtíže spojené s příslušenstvím k aplikaci injekce
- Kožní reakce a problémy (mohou být závažné a život ohrožující), vředy na kůži
- Modřiny, pády a zranění
- Zánět nebo krvácení z krevních cév, které se může projevit jako malé červené nebo nachové tečky (obvykle na dolních končetinách) až velké skvrny podobné modřinám pod kůží nebo v tkáni
- Benigní (nezhoubné) cysty
- Závažné vratné onemocnění mozku, které zahrnuje epileptické záchvaty, vysoký krevní tlak, bolest hlavy, únavu, zmatenost, slepotu nebo jiné problémy se zrakem

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Problémy se srdcem, které zahrnují srdeční záchvat (infarkt) a bolest na hrudi (angina pectoris).
- Těžký zánět nervu, který může způsobit ochrnutí a potíže s dýcháním (Guillainův–Barrého syndrom).
- Návaly
- Změna zbarvení žil
- Zánět míšních nervů
- Problémy s ušima, krvácení z uší
- Snížená činnost štítné žlázy
- Buddův-Chiariho syndrom (klinické příznaky způsobené neprůchodností žil v játrech)
- Změna funkce střev nebo nenormální funkce střev
- Krvácení do mozku
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)

- Závažná alergická reakce (anafylaktický šok), jejíž známky mohou zahrnovat obtíže s dýcháním, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závrať/mdlobu, závažné svědění kůže nebo vznik vystouplých bulek na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může vést k problémům s polykáním, kolaps
- Onemocnění prsů
- Trhliny v oblasti pochvy
- Otok genitálu
- Neschopnost snášet alkohol
- Chřadnutí nebo ztráta tělesné hmotnosti
- Zvýšení chuti k jídlu
- Píštěl
- Výpotek v kloubech
- Cysty v kloubní výstelce (synoviální cysty)
- Zlomenina
- Rozpad svalových vláken vedoucí k dalším problémům
- Otok jater, jaterní krvácení
- Rakovina ledvin
- Změny na kůži podobné lupénce
- Rakovina kůže
- Bledá kůže
- Zvýšení počtu krevních destiček nebo plazmatických buněk (druh bílých krvinek) v krvi
- Krevní sraženina v malých cévách (trombotická mikroangiopatie)
- Neobvyklá reakce na krevní transfuzi
- Částečná nebo úplná ztráta zraku
- Snížení pohlavní touhy
- Slinění
- Vypoulené oči
- Citlivost na světlo
- Zrychlené dýchání
- Bolest konečníku
- Žlučové kameny
- Kýla
- Poranění
- Lámací nebo slabé nehty
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech
- Bezvědomí (kóma)
- Vředy ve střevech
- Selhání více orgánů
- Úmrtí

Pokud je Vám bortezomib podáván spolu s dalšími přípravky k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Zánět plic (pneumonie)
- Ztráta chuti k jídlu
- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest v rukou a chodidlech v důsledku poškození nervů
- Pocit na zvracení a zvracení
- Průjem
- Vředy v ústech
- Zácpa
- Bolest svalů, bolest kostí
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů

- Únava, pocit slabosti
- Horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pásový opar (ohraňovaný včetně výskytu kolem očí nebo šířící se po těle)
- Infekce herpetickým virem
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s vykašláváním hlenu, onemocnění podobné chřipce
- Plísňové infekce
- Přecitlivělost (alergická reakce)
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulínu nebo rezistence (odolnost) vůči normálním hladinám inzulínu
- Zadržování tekutin
- Potíže nebo problémy se spánkem
- Ztráta vědomí
- Porucha vědomí, zmatenost
- Závrať
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení
- Nenormální vidění, rozmazané vidění
- Srdeční selhání, srdeční záchvat (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený tep
- Vysoký nebo nízký krevní tlak
- Náhlý pokles krevního tlaku při napřímení, což může vést k mdlobám
- Dušnost při námaze
- Kašel
- Škytavka
- Ušní šelest, nepříjemné pocity v uchu
- Krvácení ze střev nebo žaludku
- Pálení žáhy
- Bolest břicha, nadýmání
- Potíže s polykáním
- Infekce nebo zánět žaludku a střev
- Bolest břicha
- Bolest úst nebo rtů, bolest v krku
- Porucha jaterních funkcí
- Svědění kůže
- Zarudnutí kůže
- Vyrážka
- Svalové křeče
- Infekce močových cest
- Bolest v končetinách
- Otok těla zahrnující oči a další části těla
- Třesení
- Zarudnutí a bolest v místě injekce
- Celkový pocit nemoci
- Snížení tělesné hmotnosti
- Zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zánět jater
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závrať/mdloby, silné svědění nebo vystouplé bulky na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může způsobit potíže při polykání, kolaps

- Pohybové poruchy, ochrnutí, záškuby
- Závrať
- Ztráta sluchu, hluchota
- Poruchy postihující plíce, které brání tělu získat dostatek kyslíku. Některé z nich zahrnují dýchací obtíže, dušnost, klidovou dušnost, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástavu dýchání, sípání
- Krevní sraženiny v plicích
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)
- Bulka ve víčku (chazalion), červená a oteklá oční víčka

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Krevní sraženina v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie)
- Těžký zánět nervů, který může způsobit ochrnutí a potíže s dýcháním (Guillainův-Barrého syndrom)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a na krabičce za EXP.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrací 1 mg/ml a 2,5 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C). Bortezomib je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bortezomib Fresenius Kabi obsahuje

- Léčivou látkou je bortezomib.
- Pomocné látky jsou mannitol (E 421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

- Jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg

- Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Rekonstituce pro intravenózní podání:

Po rekonstituci obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro intravenózní podání 1 mg bortezomibu.

Rekonstituce pro subkutánní podání:

Po rekonstituci obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro subkutánní podání 2,5 mg bortezomibu.

Jak přípravek Bortezomib Fresenius Kabi vypadá a co obsahuje toto balení

Bortezomib prášek pro injekční roztok je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek nebo koláč.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg

Krabička přípravku Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg obsahuje 10ml čirou skleněnou injekční lahvičku s šedou pryžovou zátkou a žlutým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem, která obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg

Krabička přípravku Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg obsahuje 10ml čirou skleněnou injekční lahvičku s šedou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem, která obsahuje 3,5 mg bortezomibu.

Injekční lahvička se zabalí do smršťovací fólie (bez zásobníku) nebo se vloží do zásobníku s víčkem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku určenou k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg,

Německo

nebo

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.

ul. Sienkiewicza 25, Kutno

99-300 Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/YYYY

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE K INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

Poznámka: Bortezomib je cytotoxický. Z tohoto důvodu musí být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S BORTEZOMIBEM MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

1.1 **Příprava 2,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 2,5 ml** injekčního sterilního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek bortezomibu za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Příprava 3,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 3,5 ml injekčního sterilního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek bortezomibu za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4-7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zbarven. Jestliže zjistíte jakékoli zbarvení nebo přítomnost částic, musí být roztok zlikvidován. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro intravenózní způsob podání (1 mg/ml).

1.3 Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrací 1 mg/ml a 2,5 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě po přípravě. Neměly být použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C).

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle plochy povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k intravenózní podání).
- Roztok aplikujte formou intravenózního bolusu po dobu 3–5 vteřin periferním nebo centrálním žilním katetrem.
- Intravenózní katetr propláchněte sterilním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg JE URČEN PRO SUBKUTÁNNÍ NEBO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.
Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Subkutánně, jak je popsáno dále, lze podat pouze 2,5mg a 3,5mg injekční lahvičku.

1. REKONSTITUCE K SUBKUTÁNNÍ INJEKCI

Poznámka: Bortezomib je cytotoxický. Z tohoto důvodu musí být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S BORTEZOMIBEM MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

- 1.1 **Příprava 2,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 1 ml** injekčního sterilního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek bortezomibu za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Příprava 3,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 1,4 ml injekčního sterilního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující prášek bortezomibu za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 2,5 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4-7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

- 1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zbarven. Jestliže zjistíte jakékoli zbarvení nebo přítomnost částic, musí být roztok zlikvidován. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro **subkutánní způsob podání** (2,5 mg/ml).
- 1.3 Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku byla u koncentrací 1 mg/ml a 2,5 mg/ml prokázána na dobu 96 hodin při 25 °C a na dobu 8 dnů při 2-8 °C při uchovávání v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před jeho podáním nemá překročit 96 hodin (při uchovávání při 25 °C) nebo 8 dní (při uchovávání při 2-8 °C).

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle plochy povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k subkutánní aplikaci).
- Vstříkněte roztok subkutánně pod úhlem 45-90°.
- Rekonstituovaný roztok aplikujte subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo břicha (pravé nebo levé části).
- Místa injekce musí být při následných injekcích střídána.
- Objeví-li se po subkutánním podání bortezomibu reakce v místě injekce, lze podat buď méně koncentrovaný roztok bortezomibu (1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) subkutánně nebo se doporučuje přejít na intravenózní podání.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg a 3,5 mg JE URČEN PRO SUBKUTÁNNÍ NEBO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bortezomib dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z literatury, spontánní hlášení, zahrnující někdy i úzkou časovou souvislost, a vymizení nežádoucí reakce při vysazení léku (tzv. pozitivní dechallenge) a vzhledem ke známému mechanismu účinku souvisejícímu se známou neurotoxicitu bortezomibu, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi bortezomibem a Guillain-Barrého syndromem a demyelinizační polyneuropatií za přinejmenším pravděpodobnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že u přípravků obsahujících bortezomib mají být odpovídajícím způsobem doplněny informace o přípravku.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bortezomibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bortezomib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.