PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje bortezomibum 2,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

Jedna injekční lahvička s 1 ml injekčního roztoku obsahuje bortezomibum 2,5 mg.
Jedna injekční lahvička s 1,4 ml injekčního roztoku obsahuje bortezomibum 3,5 mg.

Po naředění obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku bortezomibum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý bezbarvý roztok s hodnotou pH 4,0–7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib Accord 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 u nichž není transplantace vhodná.

Bortezomib Accord 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 Accord 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 kmenových buněk.

Bortezomib Accord 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 přípravkem Bortezomib Accord musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně přípravek může podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Přípravek Bortezomib Accord musí být připraven zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

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

Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí, doporučená dávka je 1,3 mg/m^2 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 podstoupili 2 léčebné cykly s bortezomibem po potvrzení kompletní odpovědi. 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 dávky 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/m^2 snížit na 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 snížit na 0,7 mg/m^2). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby bortezomibem, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevýší riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie
Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objeví neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni tak, jak uvádí tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s již existující závažnou neuropatií mohou být léčeni bortezomibem pouze po pečlivém zhodnocení poměru přínosů a rizik.

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 těžké příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living, ADL)**]	Snížit přípravek Bortezomib Accord na 1,0 mg/m^2 nebo změnit dávkovací režim přípravku Bortezomib Accord na 1,3 mg/m^2 jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (těžké příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu přípravkem Bortezomib Accord, dokud příznaky toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu přípravkem Bortezomib Accord 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 přípravkem Bortezomib Accord

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích s mnohočetným myelomem fáze II a III a na postmarketingové zkušenosti. Stupnice podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common Toxicity Criteria CTCAE) Národního institutu pro výzkum rakoviny (National Cancer Institute, NCI) 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 Accord se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 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 přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.
Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² 4. den léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord ve formě jednohodinové intravenózní infuze podávané po injekci přípravku Bortezomib Accord. Této kombinované léčby se může se 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 pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ni odpovídají.

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

Kombinace s dexamethasonem
Bortezomib Accord se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 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 přípravku Bortezomib Accord musí 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 přípravkem Bortezomib Accord.
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 dávky kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem
Při úpravách dávky přípravku Bortezomib Accord při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávky, 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 Accord 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 Accord podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5–9 se Bortezomib Accord podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.
Jak melfalan, tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

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

Bortezomib Accord dvakrát týdně (cykly 1 - 4)											
Týden	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (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 Accord jednou týdně (cykly 5 - 9)											
Týden	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (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

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalan; P = prednison

Úprava dávky během léčby a při opakovaném zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisonem
Před zahájením nového cyklu léčby:
- Počet trombocytů má být ≥ 70x 10^9/l a absolutní počet neutrofilů má být ≥ 1,0x 10^9/l
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Tabulka 3: Úprava dávkování během následujících cyklů přípravku Bortezomib Accord v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	**Úprava nebo odložení dávky**
Hematologická toxicita během cyklu: • 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.
• V případě počtu trombocytů ≤ 30× 10^9/l nebo ANC ≤ 0,75x 10^9/l v den podávání přípravku Bortezomib Accord (jiný než den 1)	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord vynechat.
• V případě vynechání více dávek přípravku Bortezomib Accord v jednom cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně)	Dávku přípravku Bortezomib Accord je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2)
Nehematologické toxicity stupně ≥ 3	Léčba přípravkem Bortezomib Accord se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podávání přípravku Bortezomib Accord s dávkou o jednu dávkovou 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 bortezomidem buď dávku přípravku Bortezomib Accord pozastavte a/nebo upravte, 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 terapie)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem
Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 plochy tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11 během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord musí činit nejméně 72 hodin.
Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku Bortezomib Accord.
Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem
Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11 během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu s přípravku Bortezomib Accord.
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 od 2. cyklu může být dále zvýšena na 200 mg (viz tabulka 4).
Podávají se čtyři cykly této kombinace. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí obdrželi další 2 cykly.

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

Bz+ Dx	**Cykly 1 až 4**			
	Týden	**1**	**2**	**3**
	Bz (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	-

Bz+Dx+T	**Cyklus 1**				
	Týden	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (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]				
	Bz (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	-	-

Bz=Bortezomib Accord; 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 dávky u pacientů vhodných k transplantaci
Pro úpravu dávky přípravku Bortezomib Accord se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii. Je-li Bortezomib Accord 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 plášťových buněk (mantle cell lymphoma, (MCL)

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-CAP)
Bortezomib Accord se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 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 přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.

První den každého 3týdenního léčebného cyklu bortezomibem se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m^2, cyklofosfamid v dávce 750 mg/m^2 a doxorubicin v dávce 50 mg/m^2.
Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby bortezomibem.

Úpravy dávky během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk:
Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty trombocytů mají být ≥ 100 000 buněk/µl a absolutní počty neutrofilů (ANC) musí být ≥ 1500 buněk/µl
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty trombocytů ≥ 75 000 buněk/µl
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity musí 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 dávky viz tabulka 5 uvedená dále.
Při hematologické toxicitě lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je možné k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi trombocytů.

Tabulka 5: Úpravy dávky během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk

Toxicita	**Úprava nebo odklad dávkování**
Hematologická toxicita	
• Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty trombocytů < 10 000 buněk/µl	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit až na 2 týdny, dokud pacient nebude mít ANC ≥ 750 buněk/µl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/µl. • Pokud se po pozastavení podávání přípravku Bortezomib Accord toxicita nevyřeší, jak je definováno výše, musí se léčba přípravkem Bortezomib Accord ukončit. • Pokud se toxicita vyřeší, tj. pacient má ANC ≥ 750 buněk/µl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/µl, lze přípravek Bortezomib Accord 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 přípravku Bortezomib Accord (kromě 1. dne každého cyklu) počty trombocytů < 25 000 buněk/µl nebo ANC < 750 buněk/µl	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyššího, které pravděpodobně souvisí s přípravkem Bortezomib Accord	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit, dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze přípravek Bortezomib Accord 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 bortezomidem, podávání přípravku Bortezomib Accord 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 příslušné 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 dávky u pacientů nad 65 let s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z plášťových 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 dávky.
Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z plášťových buněk dostávalo bortezomib 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let a 10,4 % pacientů ve věku ≥75. U pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimy, tj. BzR-CAP i R-CHOP méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater
Pacienti s lehkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávky a léčí se doporučenou dávkou.
U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou přípravku Bortezomib Accord 0,7 mg/m^2 v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na 1,0 mg/m^2 nebo další snížení na 0,5 mg/m^2 (viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky přípravku Bortezomib Accord u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	**Hladina bilirubinu**	**Hladina SGOT (AST)**	**Modifikace počáteční dávky**
Lehký	≤ 1,0x ULN	> ULN	Žádná
	> 1,0x – 1,5x ULN	Jakákoli	Žádná
Středně těžký	> 1,5x – 3x ULN	Jakákoli	Snižte dávku přípravku Bortezomib Accord 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	> 3x ULN	Jakákoli	

Zkratky: SGOT = sérová glutamátoxalacetotransamináza, 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 m^2] 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 m^2), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno Bortezomib Accord podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost bortezomibu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale doporučení pro dávkování nemohou být stanovena.

Způsob podání

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok je určen k subkutánímu podání a po naředění také k intravenoznímu podání.

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

Intravenózní injekce
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok se nejprve naředí na 1 mg/ml (viz bod 6.6) a po naředění se podává jako 3–5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním

intravenózním katétrem. Poté následuje výplach injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami přípravku Bortezomib Accord musí být odstup alespoň 72 hodin.

Subkutánní injekce
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se vstříkne subkutánně pod úhlem 45 - 90º. Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Pokud je Bortezomib Accord podáván v kombinaci s jinými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů těchto přípravků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je Bortezomib Accord podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba před zahájením léčby přípravkem Bortezomibe Accord prostudovat informace o těchto přípravcích v příslušném souhrnu údajů o přípravcích. Pokud je užíván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornost těhotenským testům a požadavkům na prevenci (viz bod 4.6).

Intratekální podání
Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok je určen k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Přípravek 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 recidivujícím mnohočetným myelomem, léčených bortezomibem, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty trombocytů byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do příštího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu trombocytů činila v monoterapeutických studiích léčby mnohočetného myelomu 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 mělo 90 % z 21 pacientů během studie počet ≤ 25 000/µl, včetně 14 % < 10 000/µl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu trombocytů > 75 000/µl mělo pouze 14 % z 309 pacientů během studie počet trombocytů ≤ 25 000/µl.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BzR-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 BzR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BzR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BzR-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, má být léčba bortezomibem 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. Neutrofily 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 BzR-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. Použití faktorů stimulujících granulocytární kolonie stimulujících faktorů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev 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 plášťových buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni BzR-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 kvůli klinickým a laboratorním známkám aktivní infekce HBV. Je nutno zvážit 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 kvůli možným projevům neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypestezie, 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 u skupiny se subkutánní injekcí 24 % 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 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 včasné 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 hypotenzi 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 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 známky a příznaky srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávající srdečním onemocněním mají být pečlivě sledováni.

Elektrokardiografické vyšetření (EKG)
V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy
U pacientů léčených bortezomibem (viz bod 4.8) bylo vzácně hlášeno 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/m^2 za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a bortezomibem k léčbě relapsu akutní myeloidní leukémie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim se současným podáváním vysoké dávky cytarabinu (2 g/m^2 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 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 (viz bod 4.5) je zapotřebí postupovat opatrně.

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky je třeba potvrdit 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 má být vysazen.

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 nelze očekávat, 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 k průměrnému zvýšení hodnoty AUC o 35 % ($CI_{90\%}$ [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 (podávaný 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 studií 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 glykemii a upravovat dávky antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen
Muži i ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 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 léčení bortezomibem v kombinaci s thalidomidem musí dodržovat program prevence početí pro thalidomid. Viz další informace v souhrnu údajů o přípravku pro thalidomid.

Kojení
Není známo, zda je bortezomib vylučován do lidského mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků pro kojené 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 často ortostatickou/posturální hypotenzí nebo s rozmazaným viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní a mají být upozorněni, 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 postižení plic 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.

Seznam 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/m^2 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 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 databáze 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 postmarketingové nežádoucí účinky 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 spojené 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 virové infekci
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligní neoplazma, plazmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní neoplasma*
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, nespecifikovaná porucha trombocytů, trombotická mikroagiopatie (včetně trombocytopenické purpury*), poruchy krve blíže neurčené, hemorhagická 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*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, porucha rovnováhy elektrolytů*, přetížení tekutinami, hypochloremie*, hypovolemie, hyperchloremie*, hyperfosfatemie*, metabolické poruchy, deficit vitaminů řady B, deficit vitaminu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu
Psychiatrické poruchy	Časté	Porucha a narušení nálady*, úzkostná porucha*, porucha 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	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[#], neurotoxicita, křečové 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, nerovnováha 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[#], demyelinizační 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	Dysakuze (včetně tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), ušní diskomfort*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha blíže neurčená
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční tamponáda[#], kardiopulmonální zástava*, srdeční fibrilace (vč. síní), srdeční selhání (včetně levého a pravého vertikulárního)*, 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*, nedostatečnost koronárních arterií, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda[#], hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (včetně povrchové), cirkulační kolaps (včetně 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 (včetně akutního), plicní alveolární krvácení[#], bronchospasmus, chronická obstrukční plicní nemoc*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rhinorea, dysfonie, sípání
	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, porucha průdušek*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
	Velmi časté	Nauzea a zvracení*, průjem*, zácpa

Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, abdominální distenze, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (včetně. gastrointestinální bolest a bolest v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (včetně chronické) *, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (vč. obstrukce v tenkém střevě, 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, porucha gastrointestinálního traktu 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*, gingiválním hypertrofie, megakolon, výtok z rekta, 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, Buddův-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	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 tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest končetin, 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 tkáně*, 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
	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, bolest*, malátnost*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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 katétru*, 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)*, špatné hojení*, zánět, flebitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katétru, 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 (vč. 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*, rigor*, poranění obličeje, poranění kloubů*, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

* Zahrnutí více než jednoho preferovaného termínu databáze MedDRA

\# Postmarketingové hlášení nežádoucího účinku bez ohledu na indikaci

Lymfom z plášťových buněk

Bezpečnostní údaje u 240 pacientů s lymfomem z plášťových buněk léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-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 (BzR-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. Významnými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z plášťových buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o ≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorická neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitida a poruchy vlasů. Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BzR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BzR-CAP, jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni BzR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možné 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 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 databáze MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z plášťových buněk léčených BzR-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 senzorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní sensorimotorická neuropatie, závrať*, 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	Nauzea 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 v oblasti 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 vlasů *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy*, muskuloskeletální bolest*, bolest v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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 Bz+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině Bz+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z plášťových buněk

V rameni BzR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BzR-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 plášťových buněk

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

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)	BzDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzTDx (n = 130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupen 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; BzDx = bortezomib, dexamethason;
TDx = thalidomid, dexamethason; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

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

Lymfom z plášťových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl bortezomib podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-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

	BzR-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

BzR-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 plášťových buněk
V rameni BzR-CAP bylo 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a 10,4 % pacientů ≥ 75 let. I když u pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimy, jak BzR-CAP tak R-CHOP, méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BzR-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 výskyt 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, byly nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25 % pacientů 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. Viz předklinické studie kardiovaskulární bezpečnosti, 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 ubikvitinované 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, jejímž konečným výsledkem je 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 $t_{½}$ 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-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 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 preklinice 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/m^2 intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m^2) a prednisonem (60 mg/m^2) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m^2) a prednisonem (60 mg/m^2) ke zlepšení času do progrese (time to progression, TTP). Léčba byla podávána maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progrese 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 myelomem s produkcí IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem trombocytů 221,5x 10^9/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 progrese a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba Bz+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 signifikantní přínos u přežití ve skupině Bz+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na bortezomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou Bz+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	**Bz+M+P n = 344**	**M+P n = 338**
Doba do progrese – 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 progrese 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 (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 odpovědí 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-microglobulin, albumin a území
d Hodnota p pro výskyt odpovědí (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 (BzDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BzDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m^2 podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a perorálního 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 BzDx, velká 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 BzDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním cílovým parametrem studie byl výskyt odpovědí CR + nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly výskyt odpovědí (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

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

Cílové parametry	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; hodnota P[a]**
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populace)	n = 242 (ITT populace)	
RR (po indukci) *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (po transplantaci)[b] CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= záměr léčit; RR=poměr odpovědi; Bz = bortezomib; BzDx = bortezomib, dexamethason;

Cílové parametry	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; hodnota P[a]

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio
*Primární cílový parametr
[a]OR pro výskyt odpovědí založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměr rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.
[b]Výskyt odpovědí po druhé transplantaci u subjektů, které podstoupily druhou transplantaci (42/240 [18%] u BzDx skupiny a 52/242 [21%] u skupiny VDDx).
Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Bz.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BzTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BzTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m^2 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 BzTDx 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 BzTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BzTDx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce rizikoví oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24,0 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6,0 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.
Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt odpovědí 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	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P hodnota[a]
MMY-3010	n = 130 (ITT populace)	n = 127 (ITT populace)	
**RR (po indukci)* CR + nCR CR + nCR + PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (po transplantaci)* CR + nCR CR + nCR + PR % (95% CI)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT=intenton to treat; RR=poměr odpovědí;Bz = bortezomib; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = částečná odpověď, OR = poměr šancí
*Primární cílový parametr
[a]OR pro výskyt odpovědí založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.
Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Bz.

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/m^2: 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 v relapsu a s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progrese onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progrese onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila výskyt odpovědí 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 odpovědí 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 progrese, celková doba přežití i výskyt odpovědí) 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 odpovědí byl nezávislý na typu myelomu, stavu onemocnění, stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl výskyt odpovědí 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl výskyt odpovědí 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	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bzn=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz 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 (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz 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-Mentelova-Haenszelofa 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+)
TTP = doba do progrese
CI = interval spolehlivosti
Bz = 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 dovoloval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně bortezomibem dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s bortezomibem dostávalo celkem 74 hodnocených 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/m^2 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. Vyloučeni 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)	
p-hodnota[d]	0,38657	
Přežití bez progrese, 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 non-inferioritní hypotézu, že rameno subkutánní udrží alespoň 60 % odpovědi ramene intravenózního.
b Studie se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno bortezomibem.
c Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační factory: 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 bortezomib 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 European Group for Blood and Marrow Transplantation (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 pegylovaný liposomální doxorubicin. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.
Finální analýza OS prováděná po střední době sledování 8,6 let neprokázala žádné podstatné rozdíly OS mezi dvěma rameny léčby. Střední doba OS byla 30,8 měsíce (95% CI; 25,2-36,5 měsíce) u pacientů s monoterapií bortezomibem a 33,0 měsíce (95% CI; 28,9-37,1 měsíců) u pacientů s léčbou kombinující bortezomib s pegylovaným liposomálním doxorubicinem.

Kombinovaná léčba s bortezomibem a s dexamethasonem
Za nepřítomnosti přímého srovnání bortezomibu a bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií bortezomibu 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 údajů.
Bylo identifikováno 127 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) pro bortezomib v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií bortezomibem.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relapsu 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 progrese. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě byla zahájena léčba bortezomibem na poslední tolerované dávce 1,3 mg/m^2 (n = 93) nebo ≤ 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 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 plášťových buněk
Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BzR-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 BzR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m^2; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m^2 intravenózně 1. den; cyklofosfamid 750 mg/m^2 intravenózně 1. den; doxorubicin 50 mg/m^2 intravenózně 1. den a prednison 100 mg/m^2 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 progrese nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progrese nemoci, dobu do další protilymfomové léčby, trvání intervalu bez léčby, celkový výskyt odpovědi a výskyt úplné odpovědi, celkové přežití 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 BzR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BzR-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	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progrese nemoci (IRC)[a]			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR[db] (95% CI)=0,63 (0,50;0,79) hodnota p[d] < 0,001
Medián[c] (95% CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14.4 (12; 16,9)	

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 posudkovou 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 BzR-CAP.
c Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).
d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.
e Použil se Mantel-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 BzR-CAP.
f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.
g Hodnota p z Cochran-Mentel-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.
h Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.
CR=úplná odpověď; CRu=nepotvrzená úplná odpověď; PR=částečná odpověď; CI=interval spolehlivosti, HR=poměr rizik; OR= poměr šancí; ITT=záměr léčit

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BzR-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 BzR-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 BzR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BzR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsice 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 BzR-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 bortezomibu nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 hodnotitelných pacientů léčených maximální povolenou dávkou 1,6 mg/m^2 za týden a 1,3 mg/m^2 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 plášťových 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 boretzomibu ke kombinované reindukční chemoterapii u pediatrických a mladých dospělých 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. Přípravek Bortezomib Accord 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 zařazeno 140 pacientů s ALL nebo LL hodnocených z hlediska bezpečnosti; medián věku byl 10 let (rozsah 1 až 26). Pokud byl přípravek Bortezomib Accord přidán k základní chemoterapeutické léčbě u pediatrických pacientů s pre B ALL, nebyla ve srovnání s historickou kontrolní skupinou léčenou pouze touto základní chemoterapií pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň ≥ 3) byly pozorovány v této studii s vyšší incidencí v léčbném režimu s přípravkem Bortezomib Accord ve srovnání s předchozí kontrolní studií, kde byl režim chemoterapie v první linii léčby podáván samostatně: v bloku 1 periferní senozorická neuropatie (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %); hypoxie (8 % versus 2 %). V této studii nebyly k dispozici žádné informace o možných následcích nebo výskytu vymizení 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), hypokalemie (18 % versus 6 % v bloku 1 a 21 % versus 12 % v bloku 2) a hyponatremie (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/m^2 a 1,3 mg/m^2 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 a 112 ng/ml v tomto pořadí. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m^2 a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m^2.

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky 1,3 mg/m^2 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. (223 ng/ml). Geometrický průměr AUC_{last} byl 0,99 a 90% CI byl 80,18 % - 122,80 %.

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/m^2 nebo 1,3 mg/m^2 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 přednostně 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 hodin. 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/m^2 a 1,3 mg/m^2 a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m^2 a 1,3 mg/m^2.

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/m^2.

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 zvýšeny 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 m^2, n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m^2, n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m^2, n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, 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/m^2 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 1,3mg/m^2 104 pediatrickým pacientům (2-16 let) s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) nebo akutní myeloidní leukemií (AML). Na základě populační farmakokinetické analýzy se clearance bortezomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrický průměr (% CV) clearance byl 7,79 (25 %)l/hod/m^2, distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %)l/m^2 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 podobná 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 křečíků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 μg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků prokázaly embryofetální letalitu při dávkách toxických pro matku, avšak nikoli přímou embryofetální toxicitu při dávkách nižších než dávkách 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 senzorická 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 prostup 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/m$^{2)}$ 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 zvýšení korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Voda pro injekci

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 ()

Po naředění
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím zředěného roztoku o koncentraci 1 mg/ml byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C–25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být zředěný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy 1 s šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s oranžovým víčkem, obsahující 1 ml injekčního roztoku.

Injekční lahvička ze skla třídy 1 s šedou bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s červeným víčkem, obsahující 1,4 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení
1 x 1ml injekční lahvička
4 x 1ml injekční lahvička

1 x 1,4ml injekční lahvička
4 x 1,4ml injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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 přípravku Bortezomib Accord dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

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

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k fatálním případům. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok je určen pro subkutánní a po naředění také pro intravenózní podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

Návod pro přípravu a podání
Přípravu přípravku Bortezomib Accord musí provádět zdravotnický pracovník.

Intravenózní injekce
Každá injekční lahvička přípravku Bortezomib Accord musí být opatrně naředěna injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) *za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky*. Po naředění obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu.

Každá injekční lahvička obsahuje o 0,1 ml více bortezomibu. Každá 1ml injekční lahvička tak obsahuje 2,75 mg a 1,4ml injekční lahvička 3,75 mg bortezomibu.

Každá 1ml injekční lahvička musí být naředěna 1,6 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
Každá 1,4ml injekční lahvička musí být naředěna 2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Zředěný roztok je čirý bezbarvý. Zředěný roztok musí být před podáním vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být zředěný roztok zlikvidován.

Subkutánní injekce
Každá injekční lahvička přípravku Bortezomib Accord je připravena k použití pro subkutánní injekci. Každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu. Roztok je čirý bezbarvý s pH od 4,0 do 7,0 a musí být před podáním vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být roztok zlikvidován.

Likvidace
Bortezomib Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta

08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 1 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 3,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib Accord 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 u nichž není transplantace vhodná.

Bortezomib Accord 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 Accord 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 kmenových buněk.

Bortezomib Accord 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 přípravkem Bortezomib Accord musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně přípravek může podávat zdravotnický pracovník se

zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Přípravek Bortezomib Accord musí být rekonstituován zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

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

Monoterapie

Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí, doporučená dávka je 1,3 mg/m^2 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 podstoupili 2 léčebné cykly s bortezomibem po potvrzení kompletní odpovědi. 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/m^2 snížit na 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 snížit na 0,7 mg/m^2). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby bortezomibem, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevýší riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

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

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 těžké příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living = ADL)**]	Snížit přípravek Bortezomib Accord na 1,0 mg/m^2 nebo změnit dávkovací režim přípravku Bortezomib Accord na 1,3 mg/m^2 jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (těžké příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu přípravkem Bortezomib Accord, dokud příznaky toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu přípravkem Bortezomib Accord 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 přípravkem Bortezomib Accord

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích s mnohočetným myelomem fáze II a III a na postmarketingové zkušenosti. Stupnice podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common Toxicity Criteria CTCAE) Národního institutu pro výzkum rakoviny (National Cancer Institute, NCI) 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 Accord se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 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 přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² 4. den léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord ve formě jednohodinové intravenózní infuze podávané po injekci přípravku Bortezomib Accord. Této kombinované léčby se může se 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 pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ni odpovídají.

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

Kombinace s dexamethasonem
Bortezomib Accord se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, v 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord musí být nejméně 72 hodin.
Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord. 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 přípravku Bortezomib Accord 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 Accord 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 Accord podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5 – 9 se Bortezomib Accord podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.
Jak melfalan tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

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

Bortezomib Accord dvakrát týdně (cykly 1 - 4)												
Týden	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (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 Accord jednou týdně (cykly 5 - 9)												
Týden	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (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

Bz = Bortezomib Accord; 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 ≥ 70x 10^9/l a absolutní počet neutrofilů má být ≥ 1,0x 10^9/l
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Tabulka 3: Úprava dávkování během následujících cyklů přípravku Bortezomib Accord v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	**Úprava nebo odložení dávky**
Hematologická toxicita během cyklu: • 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.
• V případě počtu trombocytů ≤ 30× 10^9/l nebo ANC ≤ 0,75x 10^9/l v den podávání přípravku Bortezomib Accord (jiný než den 1)	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord vynechat.
• V případě vynechání více dávek přípravku Bortezomib Accord v jednom cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně)	Dávku přípravku Bortezomib Accord 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)
Nehematologické toxicity stupně ≥ 3	Léčba přípravkem Bortezomib Accord se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podávání přípravku Bortezomib Accord s dávkou o jednu dávkovou 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 bortezomidem buď dávku přípravku Bortezomib Accord pozastavte a/nebo upravte, 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 terapie)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem
Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 plochy tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11 během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku Bortezomib Accord.
Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem
Bortezomib Accord se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11 během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu s přípravku Bortezomib Accord.

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 od 2. cyklu může být dále zvýšena na 200 mg (viz tabulka 4).
Podávají se čtyři cykly této kombinace. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí obdrželi další 2 cykly.

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

Bz+ Dx	**Cykly 1 až 4**				
	Týden	**1**	**2**	**3**	
	Bz (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	-	
Bz+Dx+T	**Cyklus 1**				
	Týden	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (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]				
	Bz (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	-	-

Bz=Bortezomib Accord; 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
Pro úpravu dávkování přípravku Bortezomib Accord se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii.
Je-li Bortezomib Accord 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 plášťových buněk (mantle cell lymphoma, (MCL)

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-CAP)
Bortezomib Accord se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 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 přípravku Bortezomib Accord má být nejméně 72 hodin.

První den každého 3týdenního léčebného cyklu bortezomibem se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m^2, cyklofosfamid v dávce 750 mg/m^2 a doxorubicin v dávce 50 mg/m^2.
Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby bortezomibem.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk:
Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty trombocytů mají být ≥ 100 000 buněk/µl a absolutní počty neutrofilů (ANC) musí být ≥ 1.500 buněk/µl
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty trombocytů ≥ 75 000 buněk/µl
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity musí 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 dále.
Při hematologické toxicitě lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev 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 plášťových buněk

Toxicita	**Úprava nebo odklad dávkování**
Hematologická toxicita	
• Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty trombocytů < 10 000 buněk/µl	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit až na 2 týdny, dokud pacient nebude mít ANC ≥ 750 buněk/µl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/µl. • Pokud se po pozastavení podávání přípravku Bortezomib Accord toxicita nevyřeší, jak je definováno výše, musí se léčba přípravkem Bortezomib Accord ukončit. • Pokud se toxicita vyřeší, tj. pacient má ANC ≥ 750 buněk/µl a počty trombocytů ≥ 25 000 buněk/µl, lze přípravek Bortezomib Accord 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 přípravku Bortezomib Accord (kromě 1. dne každého cyklu) počty trombocytů < 25 000 buněk/µl nebo ANC < 750 buněk/µl	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyššího, které pravděpodobně souvisí s přípravkem Bortezomib Accord	Léčbu přípravkem Bortezomib Accord je nutno vysadit, dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze přípravek Bortezomib Accord 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 bortezomidem, podávání přípravku Bortezomib Accord 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 příslušné 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 plášťových 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 plášťových buněk dostávalo bortezomib 42,9 % a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65-74 let a ≥ 75 let a 10,4% pacientů ve věku ≥75. U pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimytj. BzR-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 přípravku Bortezomib Accord 0,7 mg/m^2 v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na 1,0 mg/m^2 nebo další snížení na 0,5 mg/m^2 (viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky přípravku Bortezomib Accord u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	**Hladina bilirubinu**	**Hladina SGOT (AST)**	**Modifikace počáteční dávky**
Lehký	≤ 1,0x ULN	> ULN	Žádná
	> 1,0x – 1.5x ULN	Jakákoli	Žádná
Středně těžký	> 1,5x – 3x ULN	Jakákoli	Snižte dávku přípravku Bortezomib Accord 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	> 3x ULN	Jakákoli	

Zkratky: SGOT = sérová glutamátoxalacetotransamináza, 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 m^2] 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 m^2), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno Bortezomib Accord podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2). V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost bortezomibu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale doporučení pro dávkování nemohou být stanovena.

Způsob podání

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze k intravenóznímu podání.

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen k intravenóznímu nebo subkutánímu podání.

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

Intravenózní injekce
Bortezomib Accord se podává jako 3 – 5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katétrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami přípravku Bortezomib Accord musí být odstup alespoň 72 hodin.

Subkutánní injekce
Bortezomib Accord se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se vstříkne subkutánně pod úhlem 45 - 90º. Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

Objeví-li se po subkutánní injekci přípravku Bortezomib Accord lokální reakce, lze buď podat subkutánně roztok přípravku Bortezomib Accord o nižší koncentraci (Bortezomib Accord 3,5 mg se rekonstituuje na 1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) nebo se doporučuje přejít k intravenózní injekci.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Akutní difuzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.
Pokud je Bortezomib Accord podáván v kombinaci s jinými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů těchto přípravků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je Bortezomib Accord podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba před zahájením léčby přípravkem Bortezomibe Accord prostudovat informace o těchto přípravcích v příslušnémsouhrny údajů o přípravcích. Pokud je užíván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornost těhotenským testům a požadavkům na prevenci (viz bod 4.6).

Intratekální podání
Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze k intravenóznímu podání, zatímco Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Přípravek Bortezomib Accord 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 by 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 recidivujícím mnohočetným myelomem, léčených bortezomibem, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty

trombocytů byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do příštího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu trombocytů činila v monoterapeutických studiích léčby mnohočetného myelomu 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 mělo 90 % z 21 pacientů během studie počet ≤ 25 000/µl, včetně 14 % < 10 000/µl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu trombocytů > 75 000/µl mělo pouze 14 % z 309 pacientů během studie počet trombocytů ≤ 25 000/µl.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BzR-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 BzR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BzR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BzR-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, má být léčba bortezomibem 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. Neutrofily 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 BzR-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. Použití faktorů stimulujícíchgranulocytární kolonie stimulujících faktorů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev 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 plášťových buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni BzR-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 zvážit antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)
U pacientů léčených borteyomibem 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, hypestezie, 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 u skupiny se subkutánní injekcí 24 % 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 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 včasné 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 hypotenzi 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 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 známky a příznaky srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávající srdečním onemocněním mají být pečlivě sledováni.

Elektrokardiografické vyšetření (EKG)
V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy
U pacientů léčených bortezomibem (viz bod 4.8) bylo vzácně hlášeno 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/m^2 za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a bortezomibem k léčbě relapsu akutní myeloidní leukémie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim se současným podáváním vysoké dávky cytarabinu (2 g/m^2 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 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 (viz bod 4.5) je zapotřebí postupovat opatrně.

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky je třeba potvrdit 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 má být vysazen.

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 nelze očekávat, 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 % ($CI_{90\%}$ [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 (podávaný 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 studií 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 glykemii a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen
Muži i ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 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 laboratorních 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 léčení bortezomibem v kombinaci s thalidomidem mají dodržovat program prevence početí pro thalidomid. Viz další informace v souhrnu údajů o přípravku pro thalidomid.

Kojení
Není známo, zda je bortezomib vylučován do lidského mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků pro kojené 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 často ortostatickou/posturální hypotenzí nebo s rozmazaným viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní a mají být upozorněni, 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 postižení plic 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.

Seznam 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/m^2 a jsou zahrnuty v tabulce 7.
Celkem byl bortezomib podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 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 postmarketingové nežádoucí účinky 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 spojené 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 virové infekci
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligní neoplazma, plazmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní neoplasma*
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, nespecifikovaná porucha trombocytů, trombotická mikroagiopatie (včetně trombocytopenické purpury*), poruchy krve blíže neurčené, hemorhagická 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*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, porucha rovnováhy elektrolytů*, přetížení tekutinami, hypochloremie*, hypovolemie, hyperchloremie*, hyperfosfatemie*, metabolické poruchy, deficit vitaminů řady B, deficit vitaminu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu
Psychiatrické poruchy	Časté	Porucha a narušení nálady*, úzkostná porucha*, porucha a narušení spánku*
	Méně časté	Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha*, zmatenost*, neklid
	Vzácné	Sebevražedné myšlenky*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido
	Velmi časté	Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysestesie*, neuralgie*

Poruchy nervového systému	Časté	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[#], neurotoxicita, křečové 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, nerovnováha autonomního nervového systému, autonomní kóma, 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[#], demyelinizační 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	Dysakuze (včetně tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), ušní diskomfort*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha blíže neurčená
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční tamponáda[#], kardiopulmonální zástava*, srdeční fibrilace (vč. síní), srdeční selhání (včetně levého a pravého vertikulárního)*, 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*, nedostatečnost koronárních arterií, selhání levé komory, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda[#], hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (včetně. povrchové), cirkulační kolaps (včetně 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 (včetně akutního), plicní alveolární krvácení[#], bronchospasmus, chronická obstrukční plicní onemocnění*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rhinorea, dysfonie, sípání

	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, porucha průdušek*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea a zvracení*, průjem*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, abdominální distenze, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (včetně. gastrointestinální bolest a bolest v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (včetně chronické) *, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (vč. obstrukce v tenkém střevě, 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, porucha gastrointestinálního traktu 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*, gingiválním hypertrofie, megakolon, výtok z rekta, 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 tkáně	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 tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest končetin, 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 tkáně*, 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 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)*, špatné 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 (vč. 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*, rigor*, poranění obličeje, poranění kloubů*, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

* Zahrnutí více než jednoho preferovaného termínu MedDRA

\# Postmarketingové hlášení nežádoucího účinku bez ohledu na indikaci

Lymfom z plášťových buněk

Bezpečnostní údaje u pacientů s lymfomem z plášťových buněk byly hodnoceny u 240 pacientů léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m^2 v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-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 (BzR-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. Významnými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z plášťových buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o ≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorická neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitida a poruchy vlasů.

Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BzR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BzR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni BzR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možné 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 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 BzR-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 senzorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní sensorimotorická neuropatie, závrať*, 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	Nauzea 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 v oblasti 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 vlasů *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy*, muskuloskeletální bolest*, bolest v končetinách
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 Bz+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině Bz+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z plášťových buněk

V rameni BzR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BzR-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 plášťových buněk

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

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)	BzDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BzTDx (n = 130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupen 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; BzDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

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

Lymfom z plášťových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl bortezomib podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-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

	BzR-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

BzR-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, neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z plášťových buněk
V rameni BzR-CAP bylo 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a 10,4% pacientů ≥ 75 let. I když u pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimy, jak BzR-CAP tak R-CHOP, méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BzR-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 recidivujícím 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. Viz předklinické studie kardiovaskulární bezpečnosti, 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 ubikvitinované 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, jejímž konečným výsledkem je 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 $t_{½}$ 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-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 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 preklinice včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro, ex-vivo* 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/m^2 intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m^2) a prednisonem (60 mg/m^2) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m^2) a prednisonem (60 mg/m^2) ke zlepšení času do progrese (time to progression = TTP). Léčba byla podávána po maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a medián výkonnostního stavu podle Karnofského byla 80. Pacienti trpěli myelomem s produkcí IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem trombocytů 221,5x 10^9/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 progrese a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba Bz+M+P. Mrdián doby dalšího sledování byl 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po mediánu doby dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky signifikantní přínos u přežití ve skupině Bz+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na bortezomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou Bz+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	**Bz+M+P n = 344**	**M+P n = 338**
Doba do progrese – 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 progrese 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 (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	
Poměr odpovědí 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-microglobulin, albumin a území
d Hodnota p pro poměr odpovědí (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 (BzDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BzDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m^2 podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a perorálního 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 BzDx, velká 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 BzDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním cílovým parametrem 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. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly podíl odpovědí (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

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

Výstupy	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; hodnota P[a]**
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populace)	n = 242 (ITT populace)	
RR (po indukci) *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (po transplantaci)[b] CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= intent to treat; RR=poměr odpovědi;Bz = bortezomib; BzDx = bortezomib, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio
*Primární výstup
[a]OR pro podíl odpovědí založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměr rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.
[b]Poměr odpovědí po druhé transplantaci u subjektů, které podstoupily druhou transplantaci (42/240 [18%] u BzDx skupiny a 52/242 [21%] u skupiny VDDx).
Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Bz.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BzTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BzTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m^2 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 BzTDx 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 BzTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BzTDx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce rizikoví oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24,0 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6,0 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.
Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl poměr odpovědí 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. Druhotné cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

Výstupy	**BzTDx**	**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=intenton to treat; RR=poměr odpovědí;Bz = bortezomib; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = částečná odpověď, OR = odds ratio
*Primární výstup
[a]OR pro podíl odpovědí založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.
Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Bz.

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/m^2: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů s relabujícím refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 – 3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů v relapsu a s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progrese onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progrese onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila poměr odpovědí 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 podíl odpovědí 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 progrese, celková doba přežití i poměr odpovědí) 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 odpovědí byl nezávislý na typu myelomu, stavu onemocnění, stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl poměr odpovědí 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl poměr odpovědí 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	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bzn=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz 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 (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz 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-Mentelova-Haenszelofa 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+)
TTP = doba do progrese
CI = interval spolehlivosti
Bz = 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 dovoloval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně bortezomibem dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s bortezomibem dostávalo celkem 74 hodnocených 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/m^2 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. Vyloučeni 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)	
p-hodnota[d]	0,38657	
Přežití bez progrese, 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 non-inferioritní hypotézu, že rameno subkutánní udrží alespoň 60 % odpovědi ramene intravenózního.
b Studie se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno bortezomibem.
c Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační factory: 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 bortezomib 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 plus pegylovaný liposomální doxorubicin 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 European Group for Blood and Marrow Transplantation (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 pegylovaný liposomální doxorubicin. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.
Finální analýza OS prováděná po střední době sledování 8,6 let neprokázala žádné podstatné rozdíly OS mezi dvěma rameny léčby. Střední doba OS byla 30,8 měsíce (95% CI; 25,2-36,5 měsíce) u pacientů s monoterapií přípravkem bortezomib a 33,0 měsíce (95% CI; 28,9-37,1 měsíců) u pacientů s léčbou kombinující přípravek bortezomib s pegylovaným liposomálním doxorubicinem.

Kombinovaná léčba s bortezomibem a s dexamethasonem
Za nepřítomnosti přímého srovnání bortezomibu a bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií bortezomibu 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. přípravek) 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 údajů.
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) pro bortezomib v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií bortezomibem.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relapsu 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 bortezomib, bylo opakovaně léčeno až do progrese. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě byla zahájena léčba bortezomibem na poslední tolerované dávce 1,3 mg/m^2 (n = 93) nebo ≤ 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 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).

<u>Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk</u>
Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BzR-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 BzR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m^2; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m^2 intravenózně 1. den; cyklofosfamid 750 mg/m^2 intravenózně 1. den; doxorubicin 50 mg/m^2 intravenózně 1. den a prednison 100 mg/m^2 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 progrese nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progrese nemoci, dobu do další protilymfomové léčby, trvání intervalu bez léčby, celkový výskyt odpovědi a výskyt úplné odpovědi, celkové přežití 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 BzR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BzR-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	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progrese nemoci (IRC)[a]			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR[db] (95% CI)=0,63 (0,50;0,79) hodnota p[d] < 0,001
Medián[c] (95% CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14.4 (12; 16,9)	
Výskyt odpovědi			
n: pacienti vyhodnotitelní na odpověď	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 posudkovou 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 BzR-CAP.
c Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).
d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.
e Použil se Mantel-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 BzR-CAP.
f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.
g Hodnota p z Cochran-Mentel-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.
h Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.
CR=úplná odpověď; CRu=nepotvrzená úplná odpověď; PR=částečná odpověď; CI=interval spolehlivosti, HR=poměr rizik; OR= Odds Ratio; ITT=intent to treat

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BzR-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 BzR-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 BzR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BzR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsice 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 BzR-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 bortezomibu nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 vyhodnotitelných pacientů léčených maximální povolenou dávkou 1,6 mg/m^2 za týden a 1,3 mg/m^2 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 (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 boretzomibu ke kombinované reindukční chemoterapii u pediatrických a mladých dospělých pacientů s lymfoidními malignitami (pre B-buňková forma akutní lymfoblastické leukemie [ALL], T-buňková ALL a T-lymfoblastická leukemie [LL]). Účinný reindukční kombinovaný chemoterapeutický režim byl podáván ve 3 blocích. Přípravek Bortezomib Accord 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-buňkovou 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 přijato140 pacientů s ALL nebo LL hodnocených z hlediska bezpečnosti; medián věku byl 10 let (rozsah 1 až 26). Pokud byl přípravek Bortezomib Accord přidán k základní chemoterapeutické léčbě u pediatrických pacientů s preB ALL, nebyla ve srovnání s historickou kontrolní skupinou léčenou pouze touto základní chemoterapií pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň ≥ 3) byly pozorovány v této studii s vyšší incidencí v léčbném režimu s přípravkem Bortezomib Accord ve srovnání s předchozí kontrolní studií, kde byl režim chemoterapie v první linii léčby podáván samostatně: v bloku 1 periferní senozorická neuropatie (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %); hypoxie (8 % versus 2 %). 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), hypokalemie (18 % versus 6 % v bloku 1 a 21 % versus 12 % v bloku 2) a hyponatremie (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/m^2 a 1,3 mg/m^2 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 a 112 ng/ml v tomto pořadí. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m^2 a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m^2.

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky 1,3 mg/m^2 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. (223 ng/ml). Geometrický průměr AUC_{last} byl 0,99 a 90% CI byl 80,18 % - 122,80 %.

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/m^2 nebo 1,3 mg/m^2 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 přednostně 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 hodin. 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/m^2 a 1,3 mg/m^2 a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m^2 a 1,3 mg/m^2.

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/m^2.

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 zvýšeny 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 m^2, n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m^2, n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m^2, n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2, 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/m^2 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 1,3mg/m^2 104 pediatrickým pacientům (2-16 let) s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) nebo akutní myeloidní leukemií (AML). Na základě populační farmakokinetické analýzy se clearance bortezomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrick střední hodnota (% CV) clearance byla 7,79 (25 %)l/hod/m^2, distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %)l/m^2 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 podobná 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 křečíků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 μg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenity *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 toxických dávkách pro matku, avšak nikoli přímou embryofetální toxicitu při dávkách nižších než dávkách 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 perinatální ho a postnatálního vývoje nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání u potknů 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 senzorická 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 prostup 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 $mg/m^{2)}$ 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 vzestupu 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
Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
3 roky ()

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
3 roky ()

Po naředění.

Intravenózní podání
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku o koncentraci 1 mg/ml byla prokázána na dobu 3 dnů při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Subkutánní podání
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku o koncentraci 2,5 mg/ml byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, 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 Accord 1 mg prášek pro injekční roztok

6ml injekční lahvička ze skla třídy 1, s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s modrým víčkem obsahující 3,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok

10ml injekční lahvička ze skla třídy 1, s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s červeným víčkem obsahující 3,5 mg bortezomibu.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

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 přípravku Bortezomib Accord dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

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

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k fatálním případům. Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok je pouze pro intravenózní podání, zatímco Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok je pro intravenózní nebo subkutánní podání. Bortezomib Accord se nesmí podávat intratekálně.

Návod pro rekonstituci
Rekonstituci přípravku Bortezomib Accord musí provádět zdravotnický pracovník.

Intravenózní injekce

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
Každá 6ml lahvička přípravku Bortezomib Accord 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.
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 Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
Každá 10ml lahvička přípravku Bortezomib Accord 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.
Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Subkutánní injekce
Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
Každá 10ml injekční lahvička přípravku Bortezomib Accord 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. Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Likvidace
Bortezomib Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1019/002
EU/1/15/1019/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. července 2015
Datum prodloužení registrace: 4. května 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Nizozemsko

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 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 význačného 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 Accord 2,5mg/ml injekční roztok
bortezomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bortezomibum 2,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421) a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 x 1ml injekční lahvička
4 x 1ml injekční lahvička
1 x 1,4ml injekční lahvička
4 x 1,4ml injekční lahvička

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání: ředění není nutné
Intravenózní podání pouze po naředění.
Podání jinou cestou může způsobit úmrtí.
Pouze pro jednorázové použití.

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

CYTOTOXICKÉ.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

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

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bortezomib Accord 2,5mg/ml mg injekce
bortezomibum
s.c. (bez naředění) nebo i.v. (po naředění)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL, 1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 1 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

1 mg/injekční lahvička

1 injekčí lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Podání jinou cestou může způsobit úmrtí.
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

CYTOTOXICKÉ.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1019/002

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

INJEKČNÍ LAHVIČKA, 1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum
Pouze i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg

6. JINÉ

Pouze pro jednorázové použití.
Podání jinou cestou může způsobit úmrtí.
Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 1 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL, 3,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 3,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

3,5 mg/injekční lahvička

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové použití.
Podání jinou cestou může způsobit úmrtí.
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

CYTOTOXICKÉ.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1019/001

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

INJEKČNÍ LAHVIČKA, 3,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum
s.c. nebo i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3,5 mg/injekční lahvička

6. JINÉ

Pro jednorázové použití.
Může způsobit úmrtí, pokud je podán jinou cestou.

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.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekční roztok
bortezomibum

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 možných nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Bortezomib Accord a k čemu se používá

Bortezomib Accord obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají významnou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může ničit nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

Bortezomib Accord se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádorové onemocnění kostní dřeně) u pacientů starších než 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 prednison 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).

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Bortezomib Accord používat

Nepoužívejte Bortezomib Accord:
- 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 se srdcem.

Upozornění a opatření
Informujte lékaře, pokud máte cokoli z dále 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 těžkou až těžkou porucua 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 porucha zraku nebo potíže s dechem;
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo zhoršení zraku. Může se jednat o známky závažné infekce mozku a lékař může nařídit další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby přípravkem Bortezomib Accord a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z plášťových buněk a spolu s přípravkem Bortezomib Accord dostáváte rituximab, musíte svého lékaře informovat:
- 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 přípravkem Bortezomib Accord si přečtěte pozorně příbalové informace všech léků, které budete užívat současně s přípravkem Bortezomib Accord, 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 Těhotenství a kojení v tomto bodě).

Děti a dospívající
Bortezomib Accord se nemá používat u dětí a dospívajících, protože není známo, jaký na ně bude mít tento léčivý přípravek vliv.

Další léčivé přípravky a Bortezomib Accord
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.
Zejména informujte lékaře, jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující některou z následujících léčivých látek:
- ketokonazol používaný k léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný k léčbě infekce HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital používané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná *(Hypericum perforatum) p*oužívaná k léčbě deprese nebo jiných onemocnění
- perorální antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky užívané ústy).

Těhotenství a kojení
Jestliže jste těhotná, nesmíte Bortezomib Accord používat, pokud to není nezbytně nutné.

Muži i ženy, kteří se léčí přípravkem Bortezomib Accord, musejí 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 přípravkem Bortezomib Accord nemáte kojit. Poraďte se s ošetřujícím lékařem, kdy bude po ukončení léčby bezpečné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud se Bortezomib Accord podává v kombinaci s thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Bortezomib Accord 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 Bortezomib Accord používá

Lékař zvolí dávku přípravku Bortezomib Accord podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (plochy povrchu těla). Obvyklá počáteční dávka přípravku Bortezomib Accord je 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně.
Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu některých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. problémů s játry).

Progresivní mnohočetný myelom
Pokud se Bortezomib Accord podává samostatně, dostanete 4 dávky přípravku Bortezomib Accord intravenózně (nitrožilně) nebo 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).

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

Pokud se přípravek Bortezomib Accord podává spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně jako léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m^2 se podává 4. den 21denního léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord formou nitrožilní infuze po podání injekce přípravku Bortezomib Accord.
Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud se přípravek Bortezomib Accord podává spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 20 mg se podá perorálně (ústy) 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den cyklu s přípravkem Bortezomib Accord trvající 21 dní.
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 přípravek Bortezomib Accord dostávat spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky, melfalanem a prednisonem.
V tomto případě je trvá léčebný cyklus 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

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

Melfalan (9 mg/m^2) a prednison (60 mg/m^2) se podávají perorálně (ústy) 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 přípravek Bortezomib Accord podáván ve nitrožilně nebo podkožně společně s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

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

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

Dexamethason v dávce 40 mg se podává perorálně (ústy) v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 během 28denního léčebného cyklu přípravku Bortezomib Accord 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 dávka ještě dále zvýšena na 200 mg.

Může Vám být podáno nejvýše 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z plášťových buněk
Pokud jste dosud nebyl(a) kvůli lymfomu z plášťových buněk léčen(a), bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem.

Přípravek Bortezomib Accord 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 přípravku Bortezomib Accord se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léky:
rituximab v dávce 375 mg/m^2, cyklofosfamid v dávce 750 mg/m^2 a doxorubicin v dávce 50 mg/m^2.
Prednison se podává perorálně (ústy) v dávce 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu přípravkem Bortezomib Accord.

Jak se Bortezomib Accord podává
Přípravek Bortezomib Accord Vám bude podávat zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků.
Tento lék je určen k subkutánnímu podání (injekcí pod kůži) a po naředění také k intravenóznímu podání (injekcí do žíly). 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 přípravku Bortezomib Accord
Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám podají příliš velké množství. V nepravděpodobném případě předávkování 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 přípravek Bortezomib Accord podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z plášťových buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků:
- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo porucha zraku, slepota, epileptické záchvaty, bolest hlavy
- dušnost, otok nohou nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo svíravý pocit na hrudi

Léčba přípravkem Bortezomib Accord může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Před zahájením léčby přípravkem Bortezomib Accord 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 krvácení v mozku nebo z jater);
- 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 přípravek Bortezomib Accord podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest rukou nebo nohou v důsledku k poškození nervů.
- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše).
- Horečka.
- Nevolnost (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 lék k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti.
- Bolest svalů, bolest kostí.

- **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)**
- 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.
- Třes.
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánětu průdušek, plísňové infekce, kašel 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 a 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.
- Potíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změna nálady, depresivní nálada, neklid nebo rozrušení, 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 příhoda (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu.
- Selhání ledvin.
- Zánět žil, krevní sraženiny v cévách 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 celulitida.
- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. z úst, pochvy.
- Postižení cév v mozku.
- Ochrnutí, epileptické záchvaty, pád, porucha hybnosti, nenormální nebo změněná či snížená citlivost (dotyk, sluch, chuť, čich), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby.
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelistí.
- Plicní problémy, které brání 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/bílkoviny v moči, zadržování tekutin.
- Porucha vědomí, zmatenost, porucha paměti nebo ztráta paměti.
- Hypersenzitivita (přecitlivělost).
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo ušní šelest (zvonění v uších), nepříjemné pocity v uchu.
- Hormonální nerovnováha, která může ovlivnit vstřebávání soli a vody.
- Nadměrná činnost štítné žlázy.
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulinu nebo odolnost k normálním hladinám inzulinu.
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrné slzení, bolest oka, suché oči, infekce v oku, bulka v očním víčku (chalazion), červená a oteklá víčka, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka.
- Otoky lymfatických (mízních) žláz.
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest v tříslech.
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů.
- Alergické reakce.
- Zarudnutí nebo bolest v místě injekce.
- Bolest v ústech.
- Infekce nebo zánět úst, vřídky 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 žlučovodu.
- Bolest genitálu, problémy s erekcí.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Žízeň.
- Zánět jater (hepatitida).
- Obtíže v místě vpichu 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 příhodu (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.
- Výtok z 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.
- Lámavé nebo slabé nehty.
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech.
- Bezvědomí (kóma).
- Vředy ve střevech.
- Selhání více orgánů.

- Úmrtí.

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

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Zápal plic (pneumonie).
- Ztráta chuti k jídlu.
- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálení kůže nebo bolest v rukách nebo nohách 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 (opar).
- Bakteriální a virové infekce.
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s vykašláváním hlenu, onemocnění podobné chřipce.
- Plísňové infekce.
- Přecitlivělost (alergická reakce).
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulinu nebo rezistence (odolnost) vůči normálním hladinám inzulinu.
- Zadržování tekutin.
- Potíže nebo problémy se spánkem.
- Ztráta vědomí.
- Porucha vědomí, zmatenost.
- Závratě.
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení.
- Abnormální vidění, rozmazané vidění.
- Srdeční selhání, srdeční příhoda, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený srdeční tep.
- Vysoký nebo nízký krevní tlak.
- Náhlý pokles krevního tlaku po postavení se, což může vést k mdlobám.
- Dušnost při námaze.
- Kašel.
- Škytavka.
- Ušní šelest (zvonění v uších), 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 a 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.
- Třesavka.
- 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 (hepatitida).
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolest na hrudi 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 v očním víčku (chalazion), červená a oteklá víčka.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)
- Krevní sraženina v malých 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 Bortezomib Accord 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.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zředěný roztok
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím zředěného roztoku v koncentraci 1 mg/ml byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C–25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být zředěný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické

kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Bortezomib Accord 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 Bortezomib Accord obsahuje
- léčivou látkou je bortezomibum. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml nebo 1,4 ml injekčního roztoku, což obsahuje bortezomibum 2,5 mg/ml (jako mannitoli ester bortezomibi).
- dalšími složkami jsou mannitol (E 421) a voda pro injekci.

Intravenózní podání:
po naředění obsahuje 1 ml roztoku pro intravenózní injekci 1 mg bortezomibu.

Subkutánní podání:
1 ml roztoku pro subkutánní injekci obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Jak Bortezomib Accord vypadá a co obsahuje toto balení
Bortezomib Accord injekční roztok je čirý bezbarvý roztok.

Injekční lahvička z čirého skla s šedou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s oranžovým víčkem, obsahující 1 ml roztoku.

Injekční lahvička z čirého skla s šedou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s červeným víčkem, obsahující 1,4 ml roztoku.

Velikosti balení
1 x 1ml injekční lahvička
4 x 1ml injekční lahvička
1 x 1,4ml injekční lahvička
4 x 1,4ml injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Španělsko

Výrobce
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

Řecko
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Poznámka: Bortezomib Accord je cytotoxický. Z tohoto důvodu musí být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.
S tímto přípravkem nemají manipulovat těhotné ženy.

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

Bortezomib 2,5 mg/ml injekční roztok JE PRO SUBKUTÁNNÍ NEBO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

1. PŘÍPRAVA PRO INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

1.1 **Příprava 2,5mg/1ml injekční lahvičky: přidejte 1,6 ml** injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky obsahující bortezomib.
Příprava 3,5mg/1,4ml injekční lahvičky: přidejte 2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky obsahující bortezomib.

Každá injekční lahvička obsahuje o 0,1 ml více bortezomibu. Každá 1ml injekční lahvička tak obsahuje 2,75 mg a 1,4ml injekční lahvička 3,75 mg bortezomibu.

Koncentrace výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok bude čirý bezbarvý.

1.2. Před podáním zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána správná dávka vhodná pro intravenózní způsob podání (1 mg/ml).

Zředěný roztok neobsahuje konzervační látky a má být podán ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C–25 °C. Celková doba uchovávání zředěného léčivého přípravku před podáním nemá přesáhnout 24 hodin. Není-li zředěný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Zředěný lék není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ PRO INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

2.1 Po naředění nasajte příslušné množství zředěného roztoku na základě dávky spočítané podle plochy povrchu těla pacienta.

2.2 Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k intravenóznímu podání).

2.3 Roztok aplikujte formou nitrožilního bolusu po dobu 3–5 vteřin periferním nebo centrálním žilním katetrem.

2.4 Periferní nebo intravenózní katétr propláchněte roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

3. PŘÍPRAVA PRO SUBKUTÁNNÍ INJEKCI

3.1 Bortezomib injekční roztok je připraven k použití, pokud je podáván subkutánně. Koncentrace roztoku je 2,5 mg/ml. Roztok je čirý bezbarvý.

3.2. Před podáním zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána správná dávka vhodná pro subkutánní způsob podání (2,5 mg/ml).

3.3 Přípravek neobsahuje konzervační látky a má být použit ihned po natažení příslušného množství roztoku.

3.4 Během přípravy k podání a během samotného podání není nutné chránit lék před světlem.

4. PODÁNÍ PRO SUBKUTÁNNÍ INJEKCI

4.1 Nasajte příslušné množství roztoku na základě dávky spočítané podle plochy povrchu těla pacienta.

4.2 Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k subkutánnímu podání).

4.3 Roztok podejte subkutánně pod úhlem 45–90 °.

4.4 Roztok se podává subkutánně do stehna (pravého či levého) nebo do břicha (pravé či levé strany).

4.5 Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

4.6 Pokud po subkutánním podání bortezomibu dojde k rozvoji lokálních reakcí v místě vpichu, lze podat buď méně koncentrovaný roztok bortezomibu (1 mg/ml místo 2,5 mg/ml), nebo se doporučuje přejít na intravenózní injekci.

5. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok
Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum

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 možných nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Bortezomib Accord a k čemu se používá

Bortezomib Accord obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají významnou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může ničit nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

Bortezomib Accord se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádorové onemocnění kostní dřeně) u pacientů starších než 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 prednison 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).

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Bortezomib Accord používat

Nepoužívejte Bortezomib Accord:
- 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
Informujte lékaře, pokud máte cokoli z dále 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 porucha zraku nebo potíže s dechem;
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo zhoršení zraku. Může se jednat o známky závažné infekce mozku a lékař může nařídit další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby přípravkem Bortezomib Accord a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z plášťových buněk a spolu s přípravkem Bortezomib Accord dostáváte rituximab, musíte svého lékaře informovat:

- 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 přípravkem Bortezomib Accord si přečtěte pozorně příbalové informace všech léčivých přípravků, které budete užívat současně s přípravkem Bortezomib Accord, 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 Těhotenství a kojení v tomto bodě).

Děti a dospívající
Bortezomib Accord se nemá používat u dětí a dospívajících, protože není známo, jaký na ně bude mít tento léčivý přípravek vliv.

Další léčivé přípravky a Bortezomib Accord
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.
Zejména informujte lékaře, jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující některou z následujících léčivých látek:
- ketokonazol používaný k léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný k léčbě infekce HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital používané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná *(Hypericum perforatum) po*užívaná k léčbě deprese nebo jiných onemocnění
- perorální antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky užívané ústy).

Těhotenství a kojení
Jestliže jste těhotná, nesmíte Bortezomib Accord používat, pokud to není nezbytně nutné.

Muži i ženy, kteří se léčí přípravkem Bortezomib Accord musejí 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 přípravkem Bortezomib Accord nemáte kojit. Poraďte se s ošetřujícím lékařem, kdy bude po ukončení léčby bezpečné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud se Bortezomib Accord podává v kombinaci s thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Bortezomib Accord 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 nežádoucíúčinky nepociťujete, musíte být opatrný(á).

3. Jak se Bortezomib Accord používá

Lékař zvolí dávku přípravku Bortezomib Accord podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (plochy povrchu těla). Obvyklá počáteční dávka přípravku Bortezomib Accord je 1,3 mg/m^2 plochy povrchu těla dvakrát týdně.
Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu některých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. problémů s játry).

Progresivní mnohočetný myelom
Pokud se Bortezomib Accord podává samostatně, dostanete 4 dávky přípravku Bortezomib Accord intravenózně (nitrožilně) nebo 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).

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

Pokud se přípravek Bortezomib Accord podává spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně jako léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m^2 se podává 4. den 21denního léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib Accord formou nitrožilní infuze po podání injekce přípravku Bortezomib Accord.
Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud se přípravek Bortezomib Accord podává spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 20 mg se podá perorálně (ústy) 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den cyklu s přípravkem Bortezomib Accord trvající 21 dní.
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 přípravek Bortezomib Accord dostávat spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky, melfalanem a prednisonem.
V tomto případě je trvá léčebný cyklus 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

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

Melfalan (9 mg/m^2) a prednison (60 mg/m^2) se podávají perorálně (ústy) 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 přípravek Bortezomib Accord podáván ve nitrožilně nebo podkožně společně s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

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

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

Dexamethason v dávce 40 mg se podává perorálně (ústy) v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu během 28denního léčebného cyklu přípravku Bortezomib Accord 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 dávka ještě dále zvýšena na 200 mg.
Může Vám být podáno nejvýše 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z plášťových buněk
Pokud jste dosud nebyl(a) kvůli lymfomu z plášťových buněk léčen(a), bude Vám přípravek Bortezomib Accord podáván nitrožilně nebo podkožně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem.
Přípravek Bortezomib Accord 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 přípravku Bortezomib Accord se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léčivé přípravky:
rituximab v dávce 375 mg/m^2, cyklofosfamid v dávce 750 mg/m^2 a doxorubicin v dávce 50 mg/m^2.
Prednison se podává perorálně (ústy) v dávce 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu přípravkem Bortezomib Accord.

Jak se Bortezomib Accord podává
Tento léčivý přípravek je určen k nitrožilnímu nebo podkožnímu podání. Přípravek Bortezomib Accord Vám bude podávat zdravotnický pracovník, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků.
Prášek přípravku Bortezomib Accord 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 přípravku Bortezomib Accord
Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám podají příliš velké množství. V nepravděpodobném případě předávkování 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 přípravek Bortezomib Accord podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z plášťových buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků:
- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo poruchya zraku, slepota, epileptické záchvaty křečí, bolest hlavy
- dušnost, otok nohou nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo svíravý pocit na hrudi

Léčba přípravkem Bortezomib Accord může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Před zahájením léčby přípravkem Bortezomib Accord 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 krvácení v mozku nebo z jater);
- 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 přípravek Bortezomib Accord podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Citlivosti, necitlivost, brnění nebo pálivé pocity na kůži nebo bolest rukou nebo nohou v důsledku k poškození nervů.
- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše).
- Horečka.
- Nevolnost (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 lék k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti.
- Bolest svalů, bolest kostí.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- 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.
- Třes.
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánětu průdušek, plísňové infekce, 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 a 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.
- Potíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změna nálady, depresivní nálada, neklid nebo rozrušení, 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 příhoda (infarkt), bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu.
- Selhání ledvin.
- Zánět žil, krevní sraženiny v cévách a plicích.
- Problém se srážlivostí krve.
- Nedostatečný první oběh.
- Zánět vazivového obalu srdce (osrdečníku) nebo tekutina okolo srdce.
- Infekce včetně infekcí močových cest, chřipky, infekce herpetickým virem (opary), infekce ucha a celulitida.
- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. z úst, pochvy.
- Postižení cév v mozku.
- Ochrnutí, záchvaty, pád, porucha hybnosti, nenormální nebo změněná či snížená citlivost (dotyk, sluch, chuť, čich), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby.
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelistí.
- Plicní problémy, které brání 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/bílkoviny v moči, zadržování tekutin.
- Porucha vědomí, zmatenost, porucha paměti nebo ztráta paměti.
- Hypersenzitivita (přecitlivělost).
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo ušní šelest (zvonění v uších), nepříjemné pocity v uchu.
- Hormonální nerovnováha, která může ovlivnit vstřebávání soli a vody.
- Nadměrná činnost štítné žlázy.
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulinu nebo odolnost k normálním hladinám inzulinu.
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrné slzení, bolest oka, suché oči, infekce v oku, bulka v očním víčku (chalazion), červená a oteklá víčka, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka.
- Otoky lymfatických (mízních) žláz.
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest v tříslech.
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů.
- Alergické reakce.
- Zarudnutí nebo bolest v místě injekce.
- Bolest v ústech.
- Infekce nebo zánět úst, vřídky 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 žlučovodu.
- Bolest genitálu, problémy s erekcí.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Žízeň.
- Zánět jater (hepatitida).
- Obtíže v místě vpichu 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 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 příhodu (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.
- Výtok z 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.
- Lámavé nebo slabé nehty.
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech.
- Bezvědomí (kóma).

- Vředy ve střevech.
- Selhání více orgánů.
- Úmrtí.

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

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Zápal plic (pneumonie).
- Ztráta chuti k jídlu.
- Citlivost, necitlivost, brnění nebo pálení kůže nebo bolest v rukách nebo nohách 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 očí nebo šířící se po těle).
- Infekce herpetickým virem (opar).
- Bakteriální a virové infekce.
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s vykašláváním hlenu, onemocnění podobné chřipce.
- Plísňové infekce.
- Přecitlivělost (alergická reakce).
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulinu nebo rezistence (odolnost) vůči normálním hladinám inzulinu.
- Zadržování tekutin.
- Potíže nebo problémy se spánkem.
- Ztráta vědomí.
- Porucha vědomí, zmatenost.
- Závratě.
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení.
- Abnormální vidění, rozmazané vidění.
- Srdeční selhání, srdeční příhoda, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený srdeční tep.
- Vysoký nebo nízký krevní tlak.
- Náhlý pokles krevního tlaku po postavení se, což může vést k mdlobám.
- Dušnost při námaze.
- Kašel.
- Škytavka.
- Ušní šelest (zvonění v uších), 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 a 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.
- Třesavka.
- 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 (hepatitida).
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolest na hrudi 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 v očním víčku (chalazion), červená a oteklá víčka.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)
- Krevní sraženina v malých 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 Bortezomib Accord 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.

Intravenózní podání:

Rekonstituovaný roztok je stabilní na dobu 3 dnů při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Subkutánní podání:
Rekonstituovaný roztok je stabilní na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Bortezomib Accord 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 Bortezomib Accord obsahuje

Léčivou látkou je bortezomibum.

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 1 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 3,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

Rekonstituce pro intravenózní podání:
Po rozpuštění obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro intravenózní podání 1 mg bortezomibu.

Rekonstituce pro subkutánní podání:
Po rozpuštění obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro subkutánní podání 2,5 mg bortezomibu.

Pomocnou látkyou je mannitol (E 421).

Jak Bortezomib Accord vypadá a co obsahuje toto balení
Bortezomib Accord prášek pro injekční roztok je bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

Bortezomib Accord 1 mg prášek pro injekční roztok

Jedno balení přípravku Bortezomib Accord 1 mg, prášku pro injekční roztok obsahuje 6ml skleněnou injekční lahvičku s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a modrým víčkem obsahující 1 mg bortezomibu.

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok

Jedno balení přípravku Bortezomib Accord 3,5 mg, prášku pro injekční roztok obsahuje 10ml skleněnou injekční lahvičku s šedou chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a červeným víčkem.

Držitel rozhodnutí o registraci
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,

Španělsko

Výrobce
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

Řecko
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE K INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

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

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

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

Příprava 3,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 3,5 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky obsahující prášek Bortezomib Accord za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena 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 zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro **intravenózní způsob podání** (1 mg/ml).

1.3. Rekonstituovaný roztok neobsahuje konzervační látky a má být aplikován ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 3 dnů při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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 aplikaci).
- Roztok aplikujte formou nitrožilního 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 Accord 1 mg prášek pro injekční roztok JE POUZE PRO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ, zatímco Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok JE 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 léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Subkutánně, jak je popsáno dále, lze podat pouze 3,5mg injekční lahvičku.

1. REKONSTITUCE K SUBKUTÁNNÍ INJEKCI

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

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

1.1. **Příprava 3,5mg injekční lahvičky: opatrně přidejte 1,4 ml** sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky obsahující prášek Bortezomib Accord za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Disoluce lyofilizovaného prášku je dokončena za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 2,5 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 zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro **subkutánní způsob podání** (2,5 mg/ml).

1.3. Rekonstituovaný roztok neobsahuje konzervační látky a má být aplikován ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C, pokud je přípravek uchováván v původní injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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 - 90º.
- Rekonstituovaný roztok aplikujte subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo břicha (pravé nebo levé části).
- Místa injekce je nutno při následných injekcích střídat.
- Objeví-li se po subkutánním podání přípravku Bortezomib Accord reakce v místě injekce, lze podat buď méně koncentrovaný roztok přípravku Bortezomib Accord (1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) subkutánně nebo se doporučuje přejít na intravenózní podání.

Bortezomib Accord 3,5 mg prášek pro injekční roztok JE 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 léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.