

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELCADE 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

VELCADE jest wskazany w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego.

Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi zostać zapoczątkowane i zlecane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała, we wstrzyknięciu dożylnym, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy kolejnymi dawkami produktu VELCADE powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zaleca się by pacjentowi, u którego potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 dodatkowe cykle leczenia produktem VELCADE. Ponadto, zaleca się by pacjentowi odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem VELCADE.

Obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia produktem VELCADE.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem VELCADE należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4).

Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem VELCADE można ponownie rozpocząć w

dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc.; dawka 1,0 mg/m² pc. zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu VELCADE, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem VELCADE tylko po dokładnym oszacowaniu ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu*

Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (parestezje, osłabienie i (lub) zniesienie odruchów) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak
Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (z zaburzeniami funkcji, ale nieutrudniający codziennej aktywności)	Redukcja dawki VELCADE do 1,0 mg/m ² pc.
Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (z utrudnieniami w codziennej aktywności)	Należy przerwać leczenie produktem VELCADE do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów działania toksycznego leczenie produktem VELCADE należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, zmieniając jednocześnie schemat leczenia na raz w tygodniu.
Stopnia 4. (neuropatia czuciowa, która zaburza funkcjonowanie lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia) i (lub) ciężka neuropatia autonomicznego układu nerwowego	Należy odstawić produkt VELCADE

* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt VELCADE należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² pc. (Patrz Tabela 2, punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Zalecane dostosowywanie dawki początkowej produktu VELCADE u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	≤1,0x GGN	> GGN	Brak
	> 1,0x–1,5x GGN	Jakakolwiek	Brak
Umiarkowane	> 1,5x–3x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę VELCADE do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.
Ciężkie	> 3x GGN	Jakakolwiek	

Skróty: AspAT = Aminotransferaza asparaginianowa; GGN= górna granica normy.

* w oparciu o klasyfikację zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m² pc.). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt VELCADE powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu VELCADE u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dawkowanie w terapii skojarzonej

VELCADE jest podawany dożylnie w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych, według zaleceń zawartych w tabeli 3. W trakcie cykli 1-4 produkt VELCADE podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 VELCADE podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu.

Tabela 3: Zalecane dawkowanie produktu VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim

pacjentów z rozlaną postacią raka prostaty i przerzutami do kości

VELCADE podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	Dzie ń 4.	Dzie ń 8.	Dzi eń 11.	przerwa w stosowaniu	Dzi eń 22.	Dzi eń 25.	Dzie ń 29.	Dzi eń 32.	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzi eń 2.	Dzi eń 3.	Dzie ń 4.	--	--	przerwa w stosowaniu	--	--	--	--	przerwa w stosowaniu
P (60 mg/m ² pc.)												

VELCADE podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)									
Tydzień	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	--	Dzień 8.	przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzie ń 2.	Dzi eń 3.	Dzie ń 4.	--	przerwa w stosowaniu	--		przerwa w stosowaniu
P (60 mg/m ² pc.)									

Vc – VELCADE; M – melfalan, P – prednizon

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Tabela 4: Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i>	
Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofili wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki produktu VELCADE (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię produktem VELCADE
Jeżeli kilka dawek produktu VELCADE w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę produktu VELCADE należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$)
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i>	Terapię produktem VELCADE należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie produkt VELCADE można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu VELCADE należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu VELCADE według schematu przedstawionego w tabeli 1.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia produktem VELCADE bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8); z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu produktem VELCADE towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). Najczęstszym działaniem toksycznym hematologicznym jest przemijająca małopłytkowość. W badaniu fazy II liczba płytek krwi była

najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu leczenia produktem VELCADE. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości, włączając w to również obserwacje w trakcie II, przedłużonej fazy badania. Najmniejsze stwierdzane liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi $\leq$ 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi $\leq$ 25x10⁹/l. Liczba płytek krwi powinna być sprawdzana przed każdym podaniem produktu VELCADE. Należy wstrzymać leczenie produktem VELCADE w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi $\leq$ 30 000/ μ l. Może zostać ono wznowione z zastosowaniem zredukowanych dawek produktu po zwiększeniu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Z tego powodu, podczas leczenia produktem VELCADE należy często wykonywać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie produktem VELCADE wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipoestezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki i schematu leczenia produktem VELCADE (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych III fazy nad szpiczakiem mnogim z zastosowaniem monoterapii stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe, a poprawę obserwowano u 51% pacjentów z neuropatią co najmniej stopnia 2. Ustąpienie neuropatii stwierdzono u 71% pacjentów z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4. albo neuropatią prowadzącą do odstawienia leku w badaniach klinicznych fazy II.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

Drgawki zgłaszano rzadko u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu produktem VELCADE towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowana w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem VELCADE występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem produktu VELCADE w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego

może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS)

Raportowano o występowaniu zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii u pacjentów leczonych produktem VELCADE. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). U osób z RPLS zaleca się odstawienie produktu VELCADE. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem VELCADE u pacjentów, którzy przebyli wcześniej RPLS.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. W randomizowanym, porównawczym badaniu klinicznym III fazy z zastosowaniem monoterapii częstość występowania niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących produkt VELCADE była porównywalna z częstością występującą u pacjentów otrzymujących deksametazon. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących produkt VELCADE w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznanej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia, czy konieczne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych i w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii produktem VELCADE.

W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² pc. na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i produktem VELCADE z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² pc. na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki produktu VELCADE i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt VELCADE i wiele leków towarzyszących z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym metabolizmie CYP2D6.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na bortezomib, wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [$CI_{90\%}$ (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, będącego silnym inhibitorem CYP2C19 na bortezomib, nie stwierdzono znamionnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na bortezomib, wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania

bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zieleń dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora CYP3A4 na bortezomib. Na podstawie danych od 7 pacjentów wykazano brak istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bortezomibu.

Badania interakcji lekowych oceniające wpływ oddziaływania między melfalanem i prednizonem na bortezomib wykazały zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono pełnego badania teratogennego wpływu bortezomibu.

Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płod. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego VELCADE nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na produkt VELCADE w okresie ciąży. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej będący w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeżeli produkt VELCADE stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka ludzkiego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia produktem VELCADE należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań produktu VELCADE dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt VELCADE może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie produktu VELCADE może bardzo często wiązać się z wystąpieniem zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń, niedociśnienia związanego z pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas obsługiwanie maszyn i prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii produktem VELCADE były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, anemia, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność,

wysypka, pólpasiec i ból mięśni. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii produktem VELCADE obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Wymienione w tabeli 5. działania niepożądane, zaobserwowane przez badaczy w trakcie 5 nieporównawczych badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie produktu VELCADE i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród których 331 pacjentów otrzymywało tylko produkt VELCADE, miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy związany ze stosowaniem produktu VELCADE. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii obejmowała dane pochodzące od pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową (CLL). Dodatkowo, Tabela 5 zawiera działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu* z kategoriami częstości występowania wyliczonymi na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa obejmujących 2017 pacjentów z badań klinicznych (w tym pacjentów z 6 wyżej opisanych badań). Ci pacjenci byli uczestnikami badań sponsorowanych przez firmę oceniających produkt VELCADE w dawce 1,3 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (1995 pacjentów) lub przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (22 pacjentów).

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często:</i> pólpasiec (włącznie z postacią rozsianą). <i>Często:</i> zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła. <i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny*, posocznica, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu*, bakteriemia, pneumokokowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie związane z obecnością cewnika, infekcje opłucnej, zakażenia bakteriami <i>Haemophilus spp.</i>, zakażenie cytomegalowirusem, grypa, mononukleozą zakaźną, ospa wietrzna, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia drożdżakami <i>Candida spp.</i>, zakażenie grzybicze, neuralgia popopryszczkowa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie powiek, zakażenie.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) <i>Niezbyt często:</i> zespół rozpadu guza (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość. <i>Często:</i> leukopenia, limfopenia. <i>Niezbyt często:</i> pancytopenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa, limfadenopatia.
Zaburzenia układu immunologicznego <i>Niezbyt często:</i> obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość, nadwrażliwość związana z kompleksami immunologicznymi, reakcje potencjalnie związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcja typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką i proliferacyjnym zapaleniem kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często:</i> nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie apetytu <i>Często:</i> odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia. <i>Niezbyt często:</i> hiperkaliemia, wyniszczenie, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipoglikemia, hiperurykemia, niedobór witaminy B12, zwiększenie apetytu, hipomagnezemia, hipofosfatemia.
Zaburzenia psychiczne <i>Często:</i> splątanie, depresja, bezsenność, lęk. <i>Niezbyt często:</i> pobudzenie, majaczenie, omamy, niepokój, nagłe zmiany nastroju, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia snu, drażliwość, dziwne sny.
Zaburzenia układu nerwowego (patrz punkty 4.4. i 4.7) <i>Bardzo często:</i> neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4), parestezje, ból głowy. <i>Często:</i> polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy (bez zaburzeń błędnikowych), zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie. <i>Niezbyt często:</i> encefalopatia*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii* (patrz punkt 4.4), porażenie poprzeczne, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy, drgawki (patrz punkt 4.4), obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenie, niedowład, zaburzenia uwagi, zwiększona aktywność, brak smaku, senność, migrena, zaburzenia poznawcze, mimowolne ruchy, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, rwa kulszowa, mononeuropatia, zaburzenia mowy, zespół niespokojnych nóg. <i>Rzadko:</i> neuropatia autonomiczna*.
Zaburzenia oka <i>Często:</i> niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7), ból oka. <i>Niezbyt często:</i> krwotok w gałce ocznej, nieprawidłowe widzenie, suchość oka, zapalenie spojówek, wydzielina z oczu, światłowstręt, podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, przekrwienie spojówek, obrzęk oka. <i>Rzadko:</i> opryszczka oka*, neuropatia nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie).
Zaburzenia ucha i błędnika <i>Często:</i> zawroty głowy. <i>Niezbyt często:</i> głuchota, szумы uszne, niedosłuch, zaburzenia słuchu.
Zaburzenia serca <i>Niezbyt często:</i> tamponada serca*, zatrzymanie krążenia i oddechu*, zatrzymanie serca, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, dławica piersiowa niestabilna, rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.), niewydolność serca, hipokineza komór, obrzęk płuc i ostry obrzęk płuc, zahamowanie zatokowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, kołatanie serca. <i>Rzadko:</i> wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zapalenie osierdzia*, arytmia komorowa*, częstoskurcz komorowy*.
Zaburzenia naczyniowe <i>Często:</i> niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne związane z pozycją ciała (patrz punkty 4.4 i 4.7), zapalenie żył, krwaki, nadciśnienie tętnicze. <i>Niezbyt często:</i> krwotok śródmózgowy, zapalenie naczyń, udar mózgowy, nadciśnienie płucne, wybroczyny, siniaki, plamica, odbarwienie żył, poszerzenie żył, krwawienie z ran, uderzenia gorąca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Bardzo często:</i> duszność. <i>Często:</i> duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa. <i>Niezbyt często:</i> niewydolność oddechowa*, zapalenie płuc*, zatorowość płucna*, nadciśnienie płucne*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, ostra rozlana naciekowa choroba płuc*, krwawienie płucne pęcherzykowe*, zatrzymanie oddychania, niedotlenienie, przekrwienie płuc, wysięk opłucnowy, astma, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, sapanie, przekrwienie nosa, chrypka, zapalenie śluzówki nosa, hiperwentylacja, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji wyprostnej (orthopnoe), ból klatki piersiowej, ból zatok, ściskanie w gardle, kaszel z odkrztuszaniem. <i>Rzadko:</i> zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)*, zatorowość obwodowa*.
Zaburzenia żołądka i jelit (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> wymioty, biegunka, nudności, zaparcia. <i>Często:</i> bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem nadmiernej ilości gazów, rozdęcie brzucha, czkawka, owrzodzenie jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość w ustach. <i>Niezbyt często:</i> niedokrwienne zapalenie jelita grubego*, ostre zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyków, zapalenie jelita grubego, krwawe wymioty, biegunka krwista, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, zapalenie jelit, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zaburzenie motoryki żołądka i jelit, ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne, zmiany czynności jelit, ból śledziony, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból żołądka i jelit, krwawienie z dziąseł, ból dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, zespół jelita drażliwego, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, obłożenie języka, odbarwienie języka, trudności w oddawaniu stolca.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4) <i>Niezbyt często:</i> zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, hipoproteinemia, hiperbilirubinemia. <i>Rzadko:</i> niewydolność wątroby*.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często:</i> wysypka. <i>Często:</i> obrzęk okołoooczodołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk. <i>Niezbyt często:</i> zespół Stevens-Johnson’a*, toksyczna martwica rozplywna naskórka*, wysypka rumieniowata, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, łuszczyca, wysypka uogólniona, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, łysienie, zmiany płytki paznokcia, odbarwienie skóry, atopowe zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, potówka czerwona, nocne poty, odleżyny, rybia łuska, guzki na skórze. <i>Rzadko:</i> ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką (zespół Sweet’a), wysypka naczyniowa (w tym leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń)*.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Bardzo często:</i> bóle mięśni. <i>Często:</i> osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe. <i>Niezbyt często:</i> kurcze mięśniowe, drgania mięśniowe lub uczucie ciężkości, sztywność mięśni, obrzęk stawów, sztywność stawów, bóle pośladków, obrzęki, ból szczęki.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Często:</i> zaburzenie czynności nerek, utrudnione i bolesne oddawanie moczu. <i>Niezbyt często:</i> ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, skąpomocz, kolka nerkowa, krwimocz, białkomocz, zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej, nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Niezbyt często:</i> ból jąder, zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	zmęczenie (patrz punkt 4.7), gorączka.
<i>Często:</i>	astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk.
<i>Niezbyt często:</i>	upadek, krwawienia z błon śluzowych, zapalenie błon śluzowych, neuralgia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie po wynaczynieniu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w pachwinie, ściskanie w klatce piersiowej.
Badania diagnostyczne	
<i>Często:</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.
<i>Niezbyt często:</i>	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i amylazy we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we krwi, zaburzenia rytmu serca, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie masy ciała.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Niezbyt często:</i>	powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, krwawienie wywołane wprowadzaniem cewnika naczyniowego, oparzenia.

* z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zestawienie danych o bezpieczeństwie stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim:

Poniższa Tabela 6. prezentuje dane o bezpieczeństwie stosowania otrzymane na podstawie wyników badania z udziałem 340 pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali w prospektywnym badaniu klinicznym III fazy produkt VELCADE (1,3 mg/m² pc.) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.).

Podsumowując, profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych produktem VELCADE stosowanym w monoterapii był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych produktem VELCADE, podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Tabela 6: Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, obserwowane w trakcie leczenia u ≥ 10% pacjentów leczonych produktem VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

<i>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</i>	<i>----- Vc+M+P -----</i>			<i>----- M+P -----</i>		
	Suma	(n = 340)		Suma	(n = 337)	
		Stopień toksyczności			Stopień toksyczności	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Preferowany termin	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Półpasiec	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>						
Małopłytkowość	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leukopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Limfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Anoreksja	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Zaburzenia psychiczne</i>						
Bezsennność	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>						
Neuropatie obwodowe	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Nerwobóle	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestezje	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	----- Vc+M+P ----- (n = 340)			----- M+P ----- (n = 337)		
	Suma	Stopień toksyczności		Suma	Stopień toksyczności	
	n (%)	n (%)	≥ 4	n (%)	n (%)	≥ 4
Preferowany termin	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Nudności	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Biegunka	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Wymioty	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Zaparcia	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Bóle nadbrzusza	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Gorączka	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących VELCADE należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych Vc + M + P w porównaniu ze skojarzoną terapią M + P (częstość uczynnienia wirusa wynosiła odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej Vc + M + P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Vc + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem. Wyniki badań przedklinicznych dotyczących farmakologii bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w punkcie 5.3.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi [podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym] oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1 500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim produktu VELCADE (1,3 mg/m² pc.), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. *time to progression*, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m² pc.) z prednizonem (60 mg/m² pc.). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub niedopuszczalnego poziomu toksyczności leku dla pacjenta. Początkowe dane demograficzne oraz charakterystykę pacjentów zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Zestawienie danych początkowych (zebranych na początku badania) dotyczących pacjentów i ich choroby w badaniu VISTA

Charakterystyka pacjentów	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Mediana wieku w latach (przedział wiekowy)	71,0 (57; 90)	71,0 (48; 91)
Płeć: mężczyźni/kobiety	51% / 49%	49% / 51%
Rasa: biała/żółta/czarna/inna	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina <100 g/l	37%	36%
Liczba płytek krwi <75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%
Charakterystyka choroby		
Typ szpiczaka (%): IgG/IgA/łańcuch lekki	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Mediana stężenia β_2 -mikroglobuliny (mg/l)	4,2	4,3
Mediana stężenia albumin (g/l)	33,0	33,0
Klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

Analiza pośrednia przeprowadzona w trakcie badania wykazała, że spełnione zostały założenia dla

głównego punktu końcowego badania – czasu do progresji choroby – i pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę terapii na Vc+M+P. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesięcy. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesięcy. Stwierdzono znamienne statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej Vc+M+P pomimo następujących po nich terapii obejmujących schematy oparte o produkt VELCADE. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej Vc+M+P wynosiła 56,4 miesięcy w porównaniu z 43,1 dla grupy terapeutycznej M+P. Wyniki analizy skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli 8:

Tabela 8: Wyniki analizy skuteczności po końcowej aktualizacji przeżywalności w badaniu VISTA

Punkt końcowy badania skuteczności terapii	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli *		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,695 (0,567-0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja ^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)
wartość p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenie osoczowego białka monoklonalnego populacja ^g n=667	n = 336	n = 331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Czas do następnej terapii		
Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
wartość p ^c	<0,000001	

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

- Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VMP.
- ^c Nominalna wartość p otrzymana w oparciu o test logarytmicznych rang dopasowany do czynników stratyfikacji β_2 -microglobuliny, albuminy i obszaru.
- ^d Wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu chi-kwadrat Cochra-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji.
- ^e Populacja pacjentów podatnych na leczenie dotyczy pacjentów, u których możliwy był pomiar zaawansowania choroby na początku badania.
- ^f CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa. Kryteria EBMT.
- ^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.
- * Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę trwania obserwacji w 60,1 miesiący
mo: miesiące
CI = Przedział ufności

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu VELCADE były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy porównującym produkt VELCADE z deksametazonem (Deks.), które obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z nich (patrz tabele 9., 10. i 11.).

Tabela 9: Schemat dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy

Faza	Schemat terapeutyczny	Dawka	Program leczenia
II	Vc: w dniach 1.,4.,8.,11., (przerwa w dniach 12-21)	1,3 mg/m ² pc. (bolus dożylny)	8 cykli co 3 tygodnie (przedłużenie**)
III	Vc* a) dni 1.,4.,8.,11., (przerwa w dniach 12-21) b) dni 1.,8.,15.,22.	1,3 mg/m ² pc. (bolus dożylny)	a) 8 cykli co 3 tyg., następnie b) 3 cykle co 5 tyg.
III	Deks. a) dni 1-4, 9-12, 17-20 b) dni 1-4	40 mg (doustnie)	a) 4 cykle co 5 tygodni b) 5 cykli co 4 tygodnie
II	dodanie deks.***	20 mg (doustnie) (dni 1.,2.,4.,5.,8.,9., 11.,12.)	co 3 tygodnie

* a) odnosi się do leczenia wstępnego, a) i b) przedstawiają cały program leczenia

** W przedłużonej fazie badania, pacjenci odnoszący korzyści ze stosowanego leczenia mogli kontynuować przyjmowanie produktu VELCADE

*** Jeżeli po 2 lub 4 cyklach leczenia produktem VELCADE u pacjentów występowała odpowiednio progresja lub stabilizacja choroby, mogli oni otrzymywać deksametazon.

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

Tabela 10: Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Liczba pacjentów, analiza ITT	202	333	336
Mężczyźni %	60	56	60
Średni wiek, lata (zakres)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Rasa biała	81%	90%	88%
Wskaźnik Karnofsky'ego >80%	80%	87%	84%
Liczba płytek krwi < 75 000/ μ l	21%	6%	4%
Stężenie hemoglobiny < 100g/l	44%	32%	28%
Średni klirens kreatyniny, ml/min (zakres)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Szpiczak IgG	60%	60%	59%
Szpiczak IgA	24%	23%	24%
Szpiczak z obecnością lekkich łańcuchów	14%	12%	13%
Średni czas trwania od rozpoznania (lata)	4,0	3,5	3,1
Nieprawidłowości chromosomu 13.	15%	25,7%	25,0%

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Mediana stężenia β_2 -mikroglobuliny (mg/l)	3,5	3,7	3,6
Średnia liczba wcześniejszych programów leczenia* (zakres)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 wcześniejszy program leczenia	0	n=132(40%)	n= 119 (35%)
>1 wcześniejszy program leczenia		n=186 (60%)	n= 194 (65%)

* Włączając stosowanie steroidów, środków alkilujących, antracyklin, talidomidu oraz przeszczepianie macierzystych komórek hematopoetycznych

ITT = Populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. *intent to treat*, ITT)

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

Tabela 11: Ekspozycja pacjentów na leczenie produktem VELCADE podczas badań klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę	n= 202	n=331	n= 332
Pacjenci, którzy ukończyli 4 cykle leczenia	62%	69%	
a) wszystkie cykle leczenia wstępnego (liczba)	27% (8 cykli)	29% (8 cykli)	36% (4 cykle)
b) pełen program leczenia (liczba)	ND	9% (11 cykli)	5% (9 cykli)
c) faza przedłużona*	n= 63 pacjentów (średnio 7 cykli) lub całkowita mediana 14 cykli (zakres 7-32)	ND	ND

* Pacjenci, jeżeli odnieśli korzyść ze stosowanego leczenia, mogli je kontynuować po ukończeniu 8 cykli

ND = nie dotyczy

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą produktu VELCADE doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz tabela 12.). W rezultacie wcześniej planowanej tymczasowej analizy wyników badania komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy wyjściowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie za pomocą produktu VELCADE. W następstwie tego wczesnego przedstawienia pacjentów mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesięcy. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem produktu VELCADE.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. *time to progression*, czas do progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej produkt VELCADE. Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej VELCADE.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet oceniał odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Za pomocą analizy wielowymiarowej stwierdzono, że odsetek odpowiedzi był niezależny do typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta,

występowania delecji chromosomu 13. pary czy liczby i rodzaju programów wcześniejszego leczenia. U pacjentów poddanych 2 do 3 wcześniejszym programom leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 32% (10/32), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 7 programów leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 31% (21 na 67).

Tabela 12: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	Vc n=333 ^a	Deks. n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Deks. n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Deks. n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, dni [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-rocza przeżywalność, % [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
Najlepsza odpowiedź (%)	Vc n=315 ^c	Deks. n=312 ^c	Vc n=128	Deks. n=110	Vc n=187	Deks. n=202	Vc 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)**
Mediana trwania odpowiedzi dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. *intent to treat*, ITT).

^b Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii; p<0,0001.

^c Populacja odpowiadająca na leczenie obejmuje pacjentów, u których początkowo stwierdzano objawy choroby i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadrat dostosowana do czynników stratyfikacyjnych; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii.

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

ND = nie dotyczy, NE = oszacowanie nie było wykonalne

TTP = Czas do progresji

CI = Przedział ufności

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

CR = Odpowiedź całkowita; nCR = Odpowiedź prawie całkowita

PR = Odpowiedź częściowa; MR = Odpowiedź minimalna

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem monoterapii produktem VELCADE, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z produktem VELCADE (patrz tabela 9). Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym produktem VELCADE mogli otrzymywać deksametazon.

U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z produktem VELCADE.

Osiemnaście procent pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu VELCADE u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, ani w szczególności VELCADE nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych pacjentów leczonych dawkami 1,6 mg/m² pc. raz w tygodniu i 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu stwierdzono odpowiedź na leczenie mierzoną odpowiedzią hematologiczną (białko-M) u 67,3% badanych (w tym 28,6% z całkowitą remisją). Dla tych grup dawkowych połączony 1-roczy wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań VELCADE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczowe mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki 1,0 mg/m² pc. i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m² pc.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawek 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych.

W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu.

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450 uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2.

Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu Fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m² pc.

Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów

z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 2).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=12$), łagodne ($\text{CrCL}=40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=10$), umiarkowane ($\text{CrCL}=20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=9$) i ciężkie ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=3$). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie ($n=8$). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ produktu VELCADE dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne produktu VELCADE (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym $3,125 \text{ }\mu\text{g/ml}$, wykazał dodatnią aktywność klastogenną (powodował strukturalne aberracje chromosomów). Bortezomib nie działał genotoksycznie w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania dotyczące rozwoju działania toksycznego przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały śmiertelne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności, ale przeprowadzono ocenę tkanek układu rozrodczego w badaniach oceniających ogólne właściwości toksyczne. W trwającym 6 miesięcy badaniu na szczurach zaobserwowano działanie powodujące zwyrodnienie zarówno jąder, jak i jajników. Dlatego też, prawdopodobnie bortezomib może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy, co powodowało wymioty i (lub) biegunkę; tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co powodowało obwodowe cytopenie we krwi, zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego; obwodową neuropatię (obserwowaną u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwów oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zaprzestaniu leczenia we wszystkich wymienionych docelowych tkankach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego.

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli zachodzi, a znaczenie tego faktu dla człowieka jest nieznane.

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-, trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$, wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rozcieńczeniu:

Rozcieńczony roztwór powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu.

Jeżeli przygotowany roztwór nie jest stosowany natychmiast, osoba podająca lek jest odpowiedzialna za czas i warunki jego przechowywania do czasu podania produktu pacjentowi.

Jednakże, sporządzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 5 ml ze szkła typu 1 oraz szary, wykonany z bromobutyłu korek pokryty aluminiową folią z zielonym zamknięciem.

Fiolka znajduje się w przezroczystym blistrze zawierającym tackę z pokrywką.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia produktu VELCADE. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas obchodzenia się z produktem VELCADE, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Zawartość każdej fiolki musi zostać rozpuszczona w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny,

a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się precypitatu, roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/274/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/04/2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26/04/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

VELCADE jest wskazany w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego.

Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi zostać zapoczątkowane i zlecane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała, we wstrzyknięciu dożylnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy kolejnymi dawkami produktu VELCADE powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 dodatkowe cykle leczenia produktem VELCADE. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem VELCADE.

Obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia produktem VELCADE.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem VELCADE należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4).

Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem VELCADE można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc.; dawka 1,0 mg/m² pc.

zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu VELCADE, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem VELCADE tylko po dokładnym oszacowaniu ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu*

Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (parestezje, osłabienie i (lub) zniesienie odruchów) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak
Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (z zaburzeniami funkcji, ale nieutrudniający codziennej aktywności)	Redukcja dawki VELCADE do 1,0 mg/m ² pc.
Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (z utrudnieniami w codziennej aktywności)	Należy przerwać leczenie produktem VELCADE do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów działania toksycznego leczenie produktem VELCADE należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, zmieniając jednocześnie schemat leczenia na raz w tygodniu.
Stopnia 4. (neuropatia czuciowa, która zaburza funkcjonowanie lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia) i (lub) ciężka neuropatia autonomicznego układu nerwowego	Należy odstawić produkt VELCADE

* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt VELCADE należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² pc. (Patrz Tabela 2, punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Zalecane dostosowywanie dawki początkowej produktu VELCADE u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	≤1,0x GGN	> GGN	Brak
	> 1,0x–1,5x GGN	Jakakolwiek	Brak
Umiarkowane	> 1,5x–3x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę VELCADE do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.
Ciężkie	> 3x GGN	Jakakolwiek	

Skróty: AspAT = Aminotransferaza asparaginianowa; GGN= górna granica normy.

* w oparciu o klasyfikację zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m² pc.). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt VELCADE powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu VELCADE u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dawkowanie w terapii skojarzonej

VELCADE jest podawany dożylnie w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych, według zaleceń zawartych w tabeli 3. W trakcie cykli 1-4 produkt VELCADE podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 VELCADE podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu.

Tabela 3: Zalecane dawkowanie produktu VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim

VELCADE podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	Dzie ń 4.	Dzie ń 8.	Dzi eń 11.	przerwa w stosowaniu	Dzi eń 22.	Dzi eń 25.	Dzie ń 29.	Dzi eń 32.	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzi eń 2.	Dzi eń 3.	Dzie ń 4.	--	--	przerwa w stosowaniu	--	--	--	--	przerwa w stosowaniu
P (60 mg/m ² pc.)	1.	2.	3.	4.								

VELCADE podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)											
Tydzień	1				2	3	4	5	6		
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	--	Dzień 8.	przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	przerwa w stosowaniu		
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzie ń 2.	Dzi eń 3.	Dzie ń 4.	--	przerwa w stosowaniu	--		przerwa w stosowaniu		
P (60 mg/m ² pc.)	1.										

Vc – VELCADE; M – melfalan, P – prednizon

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Tabela 4: Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i>	
Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofili wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki produktu VELCADE (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię produktem VELCADE
Jeżeli kilka dawek produktu VELCADE w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę produktu VELCADE należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$)
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i>	Terapię produktem VELCADE należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie produkt VELCADE można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu VELCADE należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu VELCADE według schematu przedstawionego w tabeli 1.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia produktem VELCADE bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8); z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu produktem VELCADE towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). Najczęstszym działaniem toksycznym hematologicznym jest przemijająca małopłytkowość. W badaniu fazy II liczba płytek krwi była

najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu leczenia produktem VELCADE. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości, włączając w to również obserwacje w trakcie II, przedłużonej fazy badania. Najmniejsze stwierdzane liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi ≤ 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi $\leq 25 \times 10^9$ /l. Liczba płytek krwi powinna być sprawdzana przed każdym podaniem produktu VELCADE. Należy wstrzymać leczenie produktem VELCADE w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi ≤ 30 000/ μ l. Może zostać ono wznowione z zastosowaniem zredukowanych dawek produktu po zwiększeniu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Z tego powodu, podczas leczenia produktem VELCADE należy często wykonywać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie produktem VELCADE wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipoestezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki i schematu leczenia produktem VELCADE (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych III fazy nad szpiczakiem mnogim z zastosowaniem monoterapii stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe, a poprawę obserwowano u 51% pacjentów z neuropatią co najmniej stopnia 2. Ustąpienie neuropatii stwierdzono u 71% pacjentów z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4. albo neuropatią prowadzącą do odstawienia leku w badaniach klinicznych fazy II.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

Drgawki zgłaszano rzadko u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu produktem VELCADE towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowana w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem VELCADE występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem produktu VELCADE w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego

może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS)

Raportowano o występowaniu zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii u pacjentów leczonych produktem VELCADE. RPLS jest rzadkim, odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). U osób z RPLS zaleca się odstawienie produktu VELCADE. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem VELCADE u pacjentów, którzy przebyli wcześniej RPLS.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. W randomizowanym, porównawczym badaniu klinicznym III fazy z zastosowaniem monoterapii częstość występowania niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących produkt VELCADE była porównywalna z częstością występującą u pacjentów otrzymujących deksametazon. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących produkt VELCADE w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznanej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu ustalenia, czy konieczne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych i w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii produktem VELCADE.

W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m^2 pc. na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i produktem VELCADE z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m^2 pc. na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki produktu VELCADE i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt VELCADE i wiele leków towarzyszących z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym metabolizmie CYP2D6.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na bortezomib, wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [$CI_{90\%}$ (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, będącego silnym inhibitorem CYP2C19 na bortezomib, nie stwierdzono znamionnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na bortezomib, wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania

bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zielem dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora CYP3A4 na bortezomib. Na podstawie danych od 7 pacjentów wykazano brak istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bortezomibu.

Badania interakcji lekowych oceniające wpływ oddziaływania między melfalanem i prednizonem na bortezomib wykazały zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono pełnego badania teratogennego wpływu bortezomibu.

Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płod. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego VELCADE nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na produkt VELCADE w okresie ciąży. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej będący w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeżeli produkt VELCADE stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka ludzkiego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia produktem VELCADE należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań produktu VELCADE dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt VELCADE może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie produktu VELCADE może bardzo często wiązać się z wystąpieniem zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń, niedociśnienia związanego z pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas obsługiwanie maszyn i prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii produktem VELCADE były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, anemia, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność,

wysypka, pólpasiec i ból mięśni. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii produktem VELCADE obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Wymienione w tabeli 5. działania niepożądane, zaobserwowane przez badaczy w trakcie 5 nieporównawczych badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie produktu VELCADE i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród których 331 pacjentów otrzymywało tylko produkt VELCADE, miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy związany ze stosowaniem produktu VELCADE. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii obejmowała dane pochodzące od pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową (CLL). Dodatkowo, Tabela 5 zawiera działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu* z kategoriami częstości występowania wyliczonymi na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa obejmujących 2017 pacjentów z badań klinicznych (w tym pacjentów z 6 wyżej opisanych badań). Ci pacjenci byli uczestnikami badań sponsorowanych przez firmę oceniających produkt VELCADE w dawce 1,3 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (1995 pacjentów) lub przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (22 pacjentów).

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często:</i> pólpasiec (włącznie z postacią rozsianą). <i>Często:</i> zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła. <i>Niezbyt często:</i> wstrząs septyczny*, posocznica, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu*, bakteriemia, pneumokokowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie związane z obecnością cewnika, infekcje opłucnej, zakażenia bakteriami <i>Haemophilus spp.</i>, zakażenie cytomegalowirusem, grypa, mononukleozą zakaźną, ospa wietrzna, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia drożdżakami <i>Candida spp.</i>, zakażenie grzybicze, neuralgia poopryszczkowa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie powiek, zakażenie.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) <i>Niezbyt często:</i> zespół rozpadu guza (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość. <i>Często:</i> leukopenia, limfopenia. <i>Niezbyt często:</i> pancytopenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa, limfadenopatia.
Zaburzenia układu immunologicznego <i>Niezbyt często:</i> obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość, nadwrażliwość związana z kompleksami immunologicznymi, reakcje potencjalnie związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcja typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką i proliferacyjnym zapaleniem kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często:</i> nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> zmniejszenie apetytu <i>Często:</i> odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia. <i>Niezbyt często:</i> hiperkaliemia, wyniszczenie, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipoglikemia, hiperurykemia, niedobór witaminy B12, zwiększenie apetytu, hipomagnezemia, hipofosfatemia.
Zaburzenia psychiczne <i>Często:</i> splątanie, depresja, bezsenność, lęk. <i>Niezbyt często:</i> pobudzenie, majaczenie, omamy, niepokój, nagłe zmiany nastroju, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia snu, drażliwość, dziwne sny.
Zaburzenia układu nerwowego (patrz punkty 4.4. i 4.7) <i>Bardzo często:</i> neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4), parestezje, ból głowy. <i>Często:</i> polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy (bez zaburzeń błędnikowych), zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie. <i>Niezbyt często:</i> encefalopatia*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii* (patrz punkt 4.4), porażenie poprzeczne, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy, drgawki (patrz punkt 4.4), obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenie, niedowład, zaburzenia uwagi, zwiększona aktywność, brak smaku, senność, migrena, zaburzenia poznawcze, mimowolne ruchy, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, rwa kulszowa, mononeuropatia, zaburzenia mowy, zespół niespokojnych nóg. <i>Rzadko:</i> neuropatia autonomiczna*.
Zaburzenia oka <i>Często:</i> niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7), ból oka. <i>Niezbyt często:</i> krwotok w gałce ocznej, nieprawidłowe widzenie, suchość oka, zapalenie spojówek, wydzielina z oczu, światłowstręt, podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, przekrwienie spojówek, obrzęk oka. <i>Rzadko:</i> opryszczka oka*, neuropatia nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie).
Zaburzenia ucha i błędnika <i>Często:</i> zawroty głowy. <i>Niezbyt często:</i> głuchota, szumy uszne, niedosłuch, zaburzenia słuchu.
Zaburzenia serca <i>Niezbyt często:</i> tamponada serca*, zatrzymanie krążenia i oddechu*, zatrzymanie serca, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, dławica piersiowa niestabilna, rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.), niewydolność serca, hipokineza komór, obrzęk płuc i ostry obrzęk płuc, zahamowanie zatokowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, kołatanie serca. <i>Rzadko:</i> wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zapalenie osierdzia*, arytmia komorowa*, częstoskurcz komorowy*.
Zaburzenia naczyniowe <i>Często:</i> niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne związane z pozycją ciała (patrz punkty 4.4 i 4.7), zapalenie żył, krwaki, nadciśnienie tętnicze. <i>Niezbyt często:</i> krwotok śródmózgowy, zapalenie naczyń, udar mózgowy, nadciśnienie płucne, wybroczyny, siniaki, plamica, odbarwienie żył, poszerzenie żył, krwawienie z ran, uderzenia gorąca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Bardzo często:</i> duszność. <i>Często:</i> duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa. <i>Niezbyt często:</i> niewydolność oddechowa*, zapalenie płuc*, zatorowość płucna*, nadciśnienie płucne*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, ostra rozlana naciekowa choroba płuc*, krwawienie płucne pęcherzykowe*, zatrzymanie oddychania, niedotlenienie, przekrwienie płuc, wysięk opłucnowy, astma, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, sapanie, przekrwienie nosa, chrypka, zapalenie śluzówki nosa, hiperwentylacja, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji wyprostnej (orthopnoe), ból klatki piersiowej, ból zatok, ściskanie w gardle, kaszel z odkrztuszaniem. <i>Rzadko:</i> zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)*, zatorowość obwodowa*.
Zaburzenia żołądka i jelit (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> wymioty, biegunka, nudności, zaparcia. <i>Często:</i> bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem nadmiernej ilości gazów, rozdęcie brzucha, czkawka, owrzodzenie jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość w ustach. <i>Niezbyt często:</i> niedokrwienne zapalenie jelita grubego*, ostre zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyków, zapalenie jelita grubego, krwawe wymioty, biegunka krwista, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, zapalenie jelit, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zaburzenie motoryki żołądka i jelit, ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne, zmiany czynności jelit, ból śledziony, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból żołądka i jelit, krwawienie z dziąseł, ból dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, zespół jelita drażliwego, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, obłożenie języka, odbarwienie języka, trudności w oddawaniu stolca.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4) <i>Niezbyt często:</i> zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, hipoproteinemia, hiperbilirubinemia. <i>Rzadko:</i> niewydolność wątroby*.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często:</i> wysypka. <i>Często:</i> obrzęk okołoooczodołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk. <i>Niezbyt często:</i> zespół Stevens-Johnson’a*, toksyczna martwica rozplywna naskórka*, wysypka rumieniowata, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, łuszczyca, wysypka uogólniona, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, łysienie, zmiany płytki paznokcia, odbarwienie skóry, atopowe zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, potówka czerwona, nocne poty, odleżyny, rybia łuska, guzki na skórze. <i>Rzadko:</i> ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką (zespół Sweet’a), wysypka naczyniowa (w tym leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń)*.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Bardzo często:</i> bóle mięśni. <i>Często:</i> osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe. <i>Niezbyt często:</i> kurcze mięśniowe, drgania mięśniowe lub uczucie ciężkości, sztywność mięśni, obrzęk stawów, sztywność stawów, bóle pośladków, obrzęki, ból szczęki.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Często:</i> zaburzenie czynności nerek, utrudnione i bolesne oddawanie moczu. <i>Niezbyt często:</i> ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, skąpomocz, kolka nerkowa, krwimocz, białkomocz, zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej, nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Niezbyt często:</i> ból jąder, zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	zmęczenie (patrz punkt 4.7), gorączka.
<i>Często:</i>	astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk.
<i>Niezbyt często:</i>	upadek, krwawienia z błon śluzowych, zapalenie błon śluzowych, neuralgia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie po wynaczynieniu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w pachwinie, ściskanie w klatce piersiowej.
Badania diagnostyczne	
<i>Często:</i>	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.
<i>Niezbyt często:</i>	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i amylazy we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we krwi, zaburzenia rytmu serca, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie masy ciała.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Niezbyt często:</i>	powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, krwawienie wywołane wprowadzaniem cewnika naczyniowego, oparzenia.

* z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zestawienie danych o bezpieczeństwie stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim:

Poniższa Tabela 6. prezentuje dane o bezpieczeństwie stosowania otrzymane na podstawie wyników badania z udziałem 340 pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali w prospektywnym badaniu klinicznym III fazy produkt VELCADE (1,3 mg/m² pc.) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.).

Podsumowując, profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych produktem VELCADE stosowanym w monoterapii był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych produktem VELCADE, podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Tabela 6: Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, obserwowane w trakcie leczenia u ≥ 10% pacjentów leczonych produktem VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

<i>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</i>	<i>----- Vc+M+P ----- (n = 340)</i>			<i>----- M+P ----- (n = 337)</i>		
	Suma	Stopień toksyczności n (%)		Suma	Stopień toksyczności n (%)	
Preferowany termin	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Półpasiec	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>						
Małopłytkowość	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leukopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Limfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Anoreksja	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Zaburzenia psychiczne</i>						
Bezsenna	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>						
Neuropatie obwodowe	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Nerwobóle	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestezje	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	----- Vc+M+P ----- (n = 340)			----- M+P ----- (n = 337)		
	Suma	Stopień toksyczności n (%)		Suma	Stopień toksyczności n (%)	
	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
Preferowany termin						
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Nudności	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Biegunka	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Wymioty	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Zaparcia	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Bóle nadbrzusza	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Gorączka	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących VELCADE należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych Vc + M + P w porównaniu ze skojarzoną terapią M + P (częstość uczynnienia wirusa wynosiła odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej Vc + M + P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Vc + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem. Wyniki badań przedklinicznych dotyczących farmakologii bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w punkcie 5.3.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi [podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym] oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF- κ B)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- κ B jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim produktu VELCADE (1,3 mg/m² pc.), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. *time to progression*, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m² pc.) z prednizonem (60 mg/m² pc.). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub niedopuszczalnego poziomu toksyczności leku dla pacjenta. Początkowe dane demograficzne oraz charakterystykę pacjentów zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Zestawienie danych początkowych (zebranych na początku badania) dotyczących pacjentów i ich choroby w badaniu VISTA

Charakterystyka pacjentów	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Mediana wieku w latach (przedział wiekowy)	71,0 (57; 90)	71,0 (48; 91)
Płeć: mężczyźni/kobiety	51% / 49%	49% / 51%
Rasa: biała/żółta/czarna/inna	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Stan sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina <100 g/l	37%	36%
Liczba płytek krwi <75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%
Charakterystyka choroby		
Typ szpiczaka (%): IgG/IgA/łańcuch lekki	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Mediana stężenia β_2 -mikroglobuliny (mg/l)	4,2	4,3
Mediana stężenia albumin (g/l)	33,0	33,0
Klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizon

Analiza pośrednia przeprowadzona w trakcie badania wykazała, że spełnione zostały założenia dla

głównego punktu końcowego badania – czasu do progresji choroby – i pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę terapii na Vc+M+P. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesięcy. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesięcy. Stwierdzono znamienne statystycznie ($HR=0,695$; $p=0,00043$) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej Vc+M+P pomimo następujących po nich terapii obejmujących schematy oparte o produkt VELCADE. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej Vc+M+P wynosiła 56,4 miesięcy w porównaniu z 43,1 dla grupy terapeutycznej M+P. Wyniki analizy skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli 8:

Tabela 8: Wyniki analizy skuteczności po końcowej aktualizacji przeżywalności w badaniu VISTA

Punkt końcowy badania skuteczności terapii	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli *		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,695 (0,567-0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja ^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)
wartość p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenie osoczowego białka monoklonalnego populacja ^g n=667	n = 336	n = 331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Czas do następnej terapii		
Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
wartość p ^c	<0,000001	

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

- Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VMP.
- ^c Nominalna wartość p otrzymana w oparciu o test logarytmicznych rang dopasowany do czynników stratyfikacji β_2 -microglobuliny, albuminy i obszaru.
- ^d Wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji.
- ^e Populacja pacjentów podatnych na leczenie dotyczy pacjentów, u których możliwy był pomiar zaawansowania choroby na początku badania.
- ^f CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa. Kryteria EBMT.
- ^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.
- * Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę trwania obserwacji w 60,1 miesiący
mo: miesiące
CI = Przedział ufności

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu VELCADE były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy porównującym produkt VELCADE z deksametazonem (Deks.), które obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z nich (patrz tabele 9., 10. i 11.).

Tabela 9: Schemat dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy

Faza	Schemat terapeutyczny	Dawka	Program leczenia
II	Vc: w dniach 1.,4.,8.,11., (przerwa w dniach 12-21)	1,3 mg/m ² pc. (bolus dożylny)	8 cykli co 3 tygodnie (przedłużenie**)
III	Vc* a) dni 1.,4.,8.,11., (przerwa w dniach 12-21) b) dni 1.,8.,15.,22.	1,3 mg/m ² pc. (bolus dożylny)	a) 8 cykli co 3 tyg., następnie b) 3 cykle co 5 tyg.
III	Deks. a) dni 1-4, 9-12, 17-20 b) dni 1-4	40 mg (doustnie)	a) 4 cykle co 5 tygodni b) 5 cykli co 4 tygodnie
II	dodanie deks.***	20 mg (doustnie) (dni 1.,2.,4.,5.,8.,9., 11.,12.)	co 3 tygodnie

* a) odnosi się do leczenia wstępnego, a) i b) przedstawiają cały program leczenia

** W przedłużonej fazie badania, pacjenci odnoszący korzyści ze stosowanego leczenia mogli kontynuować przyjmowanie produktu VELCADE.

*** Jeżeli po 2 lub 4 cyklach leczenia produktem VELCADE u pacjentów występowała odpowiednio progresja lub stabilizacja choroby, mogli oni otrzymywać deksametazon.

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

Tabela 10: Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Liczba pacjentów, analiza ITT	202	333	336
Mężczyźni %	60	56	60
Średni wiek, lata (zakres)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Rasa biała	81%	90%	88%
Wskaźnik Karnofsky'ego >80%	80%	87%	84%
Liczba płytek krwi < 75 000/ μ l	21%	6%	4%
Stężenie hemoglobiny < 100g/l	44%	32%	28%
Średni klirens kreatyniny, ml/min (zakres)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Szpiczak IgG	60%	60%	59%
Szpiczak IgA	24%	23%	24%
Szpiczak z obecnością lekkich łańcuchów	14%	12%	13%
Średni czas trwania od rozpoznania (lata)	4,0	3,5	3,1
Nieprawidłowości chromosomu 13.	15%	25,7%	25,0%

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Mediana stężenia β_2 -mikroglobuliny (mg/l)	3,5	3,7	3,6
Średnia liczba wcześniejszych programów leczenia* (zakres)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 wcześniejszy program leczenia	0	n=132(40%)	n= 119 (35%)
>1 wcześniejszy program leczenia		n=186 (60%)	n= 194 (65%)

* Włączając stosowanie steroidów, środków alkilujących, antracyklin, talidomidu oraz przeszczepianie macierzystych komórek hematopoetycznych.

ITT = Populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. *intent to treat*, ITT)

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

Tabela 11: Ekspozycja pacjentów na leczenie produktem VELCADE podczas badań klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę	n= 202	n=331	n= 332
Pacjenci, którzy ukończyli 4 cykle leczenia	62%	69%	
a) wszystkie cykle leczenia wstępnego (liczba)	27% (8 cykli)	29% (8 cykli)	36% (4 cykle)
b) pełen program leczenia (liczba)	ND	9% (11 cykli)	5% (9 cykli)
c) faza przedłużona*	n= 63 pacjentów (średnio 7 cykli) lub całkowita mediana 14 cykli (zakres 7-32)	ND	ND

* Pacjenci, jeżeli odnieśli korzyść ze stosowanego leczenia, mogli je kontynuować po ukończeniu 8 cykli

ND = nie dotyczy

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą produktu VELCADE doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz tabela 12.). W rezultacie wcześniej planowanej tymczasowej analizy wyników badania komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy wyjściowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie za pomocą produktu VELCADE. W następstwie tego wczesnego przedstawienia pacjentów mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesięcy. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem produktu VELCADE.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. *time to progression*, czas do progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej produkt VELCADE. Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej VELCADE.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet oceniał odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Za pomocą analizy wielowymiarowej stwierdzono, że odsetek odpowiedzi był niezależny do typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta,

występowania delecji chromosomu 13. pary czy liczby i rodzaju programów wcześniejszego leczenia. U pacjentów poddanych 2 do 3 wcześniejszym programom leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 32% (10/32), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 7 programów leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 31% (21 na 67).

Tabela 12: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	Vc n=333 ^a	Deks. n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Deks. n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Deks. n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, dni [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-roczną przeżywalność, % [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
Najlepsza odpowiedź (%)	Vc n=315 ^c	Deks. n=312 ^c	Vc n=128	Deks. n=110	Vc n=187	Deks. n=202	Vc 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)**
Mediana trwania odpowiedzi dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. *intent to treat*, ITT).

^b Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii; p<0,0001.

^c Populacja odpowiadająca na leczenie obejmuje pacjentów, u których początkowo stwierdzano objawy choroby i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadrat dostosowana do czynników stratyfikacyjnych; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii.

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

ND = nie dotyczy, NE = oszacowanie nie było wykonalne

TTP = Czas do progresji

CI = Przedział ufności

Vc = VELCADE; Deks = deksametazon

CR = Odpowiedź całkowita; nCR = Odpowiedź prawie całkowita

PR = Odpowiedź częściowa; MR = Odpowiedź minimalna

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem monoterapii produktem VELCADE, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z produktem VELCADE (patrz tabela 9). Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym produktem VELCADE mogli otrzymywać deksametazon.

U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z produktem VELCADE.

Osiemnaście procent pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu VELCADE u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, ani w szczególności VELCADE nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych pacjentów leczonych dawkami 1,6 mg/m² pc. raz w tygodniu i 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu stwierdzono odpowiedź na leczenie mierzoną odpowiedzią hematologiczną (białko-M) u 67,3% badanych (w tym 28,6% z całkowitą remisją). Dla tych grup dawkowych połączony 1-letni wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań VELCADE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczowe mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki 1,0 mg/m² pc. i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m² pc.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawek 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych.

W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu.

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450 uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2.

Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu Fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m² pc.

Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie

obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 2).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=12$), łagodne ($\text{CrCL}=40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=10$), umiarkowane ($\text{CrCL}=20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=9$) i ciężkie ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$, $n=3$). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie ($n=8$). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$ produktu VELCADE dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne produktu VELCADE (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 $\mu\text{g/ml}$, wykazał dodatnią aktywność klastogenną (powodował strukturalne aberracje chromosomów). Bortezomib nie działał genotoksycznie w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania dotyczące rozwoju działania toksycznego przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały śmiertelne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności, ale przeprowadzono ocenę tkanek układu rozrodczego w badaniach oceniających ogólne właściwości toksyczne. W trwającym 6 miesięcy badaniu na szczurach zaobserwowano działanie powodujące zwyrodnienie zarówno jąder, jak i jajników. Dlatego też, prawdopodobnie bortezomib może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy, co powodowało wymioty i (lub) biegunkę; tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co powodowało obwodowe cytopenie we krwi, zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego; obwodową neuropatię (obserwowaną u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwów oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zaprzestaniu leczenia we wszystkich wymienionych docelowych tkankach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego.

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli zachodzi, a znaczenie tego faktu dla człowieka jest nieznane.

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-, trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$, wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rozcieńczeniu:

Rozcieńczony roztwór powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu.

Jeżeli przygotowany roztwór nie jest stosowany natychmiast, osoba podająca lek jest odpowiedzialna za czas i warunki jego przechowywania do czasu podania produktu pacjentowi.

Jednakże, sporządzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 10 ml ze szkła typu 1 oraz szary, wykonany z bromobutyli korek pokryty aluminiową folią z zielonym zamknięciem.

Fiolka znajduje się w przezroczystym blistrze zawierającym tackę z pokrywką.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia produktu VELCADE. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas obchodzenia się z produktem VELCADE, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Zawartość każdej fiolki musi zostać rozpuszczona w 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny,

a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się precypitatu, roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/274/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/04/2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26/04/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co pół roku do czasu wydania przez CHMP innego postanowienia.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE, VELCADE 1 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VELCADE 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).
Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E 421), azot

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY. Specjalne wytyczne dotyczące postępowania z produktem.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/274/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SZKLANA FIOŁKA (5 ml) VELCADE 1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

VELCADE 1 mg, proszek do wstrzykiwań
Bortezomib
Podanie i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

1 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE, VELCADE 3,5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).
Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E 421), azot

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY. Specjalne wytyczne dotyczące postępowania z produktem.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/04/274/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SZKLANA FIOŁKA (10 ml) VELCADE 3,5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Bortezomib
Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB
LICZBY JEDNOSTEK**

3,5 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

VELCADE 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Bortezomib

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek VELCADE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku VELCADE
3. Jak stosować lek VELCADE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek VELCADE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK VELCADE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek VELCADE zawiera substancję czynną o nazwie bortezomib, która jest tak zwanym „inhibitorem proteasomu”. Proteasomy odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu funkcji komórek i ich procesu rozwoju. Poprzez zaburzanie ich funkcji bortezomib może prowadzić do śmierci komórek nowotworowych.

VELCADE jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (nowotworu szpiku kostnego) u osób dorosłych:

- jako jedyny lek (monoterapia) u pacjentów, u których choroba uległa nasileniu (progresji) po stosowaniu przynajmniej jednego wcześniejszego innego leczenia i u których przeszczepienie szpiku kostnego było nieudane lub nie było możliwości jego przeprowadzenia;
- w połączeniu z innymi lekami, zawierającymi w swoim składzie melfalan i prednizon, u pacjentów, których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VELCADE

Kiedy nie stosować leku VELCADE

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na bortezomib lub którykolwiek z pozostałych składników leku VELCADE;
- jeśli pacjent ma szczególnie ciężkie choroby płuc i serca.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek VELCADE

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta:

- stwierdza się małą liczbę krwinek czerwonych lub białych;
- stwierdza się zaburzenia krwawienia i (lub) małą liczbę płytek krwi;
- występują biegunka, zaparcia, nudności lub wymioty;
- występowały w przeszłości omdlenia, zawroty głowy i zamroczenia;
- stwierdza się choroby nerek;
- stwierdza umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby;
- występowały w przeszłości drętwienia, cierpienia i bóle rąk oraz stóp (objawy neuropatii);
- stwierdza się jakiegokolwiek choroby serca lub problemy z ciśnieniem tętniczym krwi;
- stwierdza się skrócenie oddechu lub kaszel.

U pacjenta muszą być przeprowadzane regularne badania krwi przed i w trakcie leczenia lekiem VELCADE w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

Lek VELCADE nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży z powodu zbyt małego doświadczenia ze stosowaniem leku w tych grupach pacjentów.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z niżej wymienionych substancji czynnych:

- ketokonazol, stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) w leczeniu depresji i innych stanów;
- doustne leki przeciwcukrzycowe.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku VELCADE w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Zarówno mężczyźni jak i kobiety otrzymujący lek VELCADE muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie oraz do 3 miesięcy po zakończonym leczeniu. Jeżeli pomimo zastosowania tych metod pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Pacjentki nie powinny karmić piersią w trakcie stosowania leku VELCADE. Konieczne jest przedyskutowanie z lekarzem kwestii bezpiecznego terminu powrotu do karmienia piersią po zakończeniu leczenia u pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek VELCADE może być przyczyną uczucia zmęczenia, zawrotów głowy, omdleń i niewyraźnego widzenia. W razie wystąpienia takich objawów nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać niebezpiecznych narzędzi lub urządzeń; nawet jeśli objawy nie występują, wciąż należy zachować ostrożność.

3. JAK STOSOWAĆ LEK VELCADE

Lekarz prowadzący dostosowuje odpowiednią dla pacjenta dawkę leku VELCADE na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta (powierzchni ciała). Najczęściej stosowana dawka początkowa to 1,3 mg/m² powierzchni ciała.

Lekarz może zmienić dawkę i całkowitą liczbę cykli w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych i dodatkowych schorzeń.

Monoterapia

Jeżeli produkt VELCADE podawany jest jako jedyny lek, jeden cykl leczenia lekiem VELCADE składa się z 4 dawek. Lek podawany jest dożylnie w dniach: 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10 dni przerwy w leczeniu. Dlatego czas trwania cyklu terapeutycznego wynosi 21 dni (3 tygodnie).

Terapia skojarzona

Jeżeli pacjent wcześniej nie był leczony z powodu szpiczaka mnogiego, będzie otrzymywał lek VELCADE dożylnie razem z innymi lekami, zawierającymi melfalan i prednizon.

W takim przypadku, czas trwania cyklu wynosi 6 tygodni. Leczenie składa się w sumie z 9 cykli (54 tygodnie).

- Podczas cykli 1-4 VELCADE podaje się dwa razy w tygodniu, w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. oraz 32.

- Podczas cykli 5-9 lek VELCADE podaje się raz w tygodniu, w dniach: 1., 8., 22. oraz 29. Zarówno melfalan, jak i prednizon są podawane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia każdego cyklu.

Jak dawkowany jest lek VELCADE

Pacjent otrzymuje lek VELCADE w specjalistycznym oddziale szpitalnym pod nadzorem fachowego personelu medycznego, posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Proszek leku VELCADE musi zostać rozpuszczony przed podaniem. Przygotowanie leku przeprowadza fachowy personel medyczny. Sporządzony roztwór wstrzykiwany jest następnie szybko dożylnie, przez 3 do 5 sekund.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, VELCADE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być poważne.

Leczenie lekiem VELCADE może być bardzo często przyczyną zmniejszenia liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi we krwi pacjenta. Dlatego u pacjenta muszą być wykonywane częste badania krwi przed oraz w trakcie leczenia lekiem VELCADE w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

U pacjenta może dojść do zmniejszenia liczby:

- płytek krwi, dlatego może pojawić się skłonność do siniaków lub krwawień niebędących następstwem urazu (np.: krwawienie z jelit, żołądka, ust i dziąseł lub krwotok w mózgu czy z wątroby);
- czerwonych krwinek, co może prowadzić do niedokrwistości, której towarzyszą objawy, takie jak zmęczenie i bladość;
- białych krwinek, co może prowadzić do większej podatności na zakażenia albo występowania objawów grypopodobnych.

Działania niepożądane mogą pojawiać się z określoną częstością, podaną poniżej:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 pacjenta na 10
- często: występują u 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt często: występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000
- rzadko: występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Bardzo częste działania niepożądane:

- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp spowodowane uszkodzeniem nerwu;
- zmniejszenie liczby czerwonych i (lub) białych krwinek (patrz wyżej);
- gorączka, napady dreszczy;
- zadyszka bez wykonywania ćwiczeń fizycznych;
- nudności lub wymioty, utrata apetytu;
- zaparcia występujące z lub bez wzdęć (nasilenie objawów może być znaczne);
- biegunka, jeśli się zdarzy wówczas pacjent musi pić więcej wody niż zwykle, lekarz może zalecić przyjmowanie dodatkowych leków w celu kontroli biegunki;
- bóle mięśniowe;
- zmęczenie;
- ból głowy;
- zakażenie wirusem opryszczki (w tym postać rozsiana).

Częste działania niepożądane:

- nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, które może prowadzić do omdleń;
- depresja, która może być poważna, stany dezorientacji;
- obrzęk dookoła oczu lub twarzy (który rzadko może być spowodowany ciężką reakcją

- alergiczną) lub obrzęk kostek, nadgarstków, ramion lub nóg;
- ogólne uczucie bycia chorym, zawroty głowy, zamroczenie lub uczucie osłabienia;
- zmiany stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi;
- bóle w klatce piersiowej lub odkasztuszanie flegmy, zadyszka wskutek ćwiczeń fizycznych;
- różne rodzaje wysypki, i (lub) swędzenia, guzki na skórze lub sucha skóra;
- zaczerwienienie skóry lub zaczerwienienie i bolesność w miejscu wstrzyknięcia;
- odwodnienie;
- zgaga, wzdęcia, odbijanie, wiatry lub ból brzucha;
- zapalenie jamy ustnej lub warg, suchość w ustach, owrzodzenia jamy ustnej lub ból gardła;
- zmniejszenie masy ciała, utrata smaku;
- skurcze mięśniowe, bóle kości, bóle kończyn lub pleców;
- niewyraźne widzenie;
- krwawienie z nosa;
- trudności w zasypianiu, potliwość, lęk;
- przemęczenie (ogólne osłabienie).

Niezbyt częste działania niepożądane:

- palpacje (uczucie gwałtownego lub nieregularnego bicia serca), zmiany w rytmie serca, niewydolność serca, atak serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu lub zmniejszonej wydolności serca;
- krwawienie z jelita lub żołądka, krwawe stolce, krwawienia wewnątrzmożgowe, krwawienia z wątroby lub krwawienia z błon śluzowych, np.: z jamy ustnej;
- porażenie, drgawki;
- spływanie oddechu, trudności lub zatrzymanie oddychania, świszczący oddech, trudności w oddychaniu, kaszel z pianistą płwociną, która może być zabarwiona krwią lub kaszel krwią;
- zwiększenie lub zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu (spowodowane uszkodzeniem nerek), bolesne oddawanie moczu lub krew/białko w moczu;
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka);
- zaburzenia uwagi, zmęczenie lub pobudzenie, zmiany w stanie psychicznym, huśtawka nastrojów;
- zaczerwienienie twarzy lub pękanie naczyń włosowatych;
- utrata słuchu, głuchota lub dzwonięcie w uszach;
- zmiany w stężeniu wapnia, sodu, magnezu i fosforanów we krwi, zbyt mało cukru we krwi;
- zaburzenia hormonalne objawiające się absorpcją soli i wody;
- podrażnienia oczu, nadmiernie wilgotne lub suche oczy, wydzielina z oczu, zaburzenia widzenia, zakażenia oczu (z opryszczką włącznie), krwawienia z oczu lub nadwrażliwość na światło;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- sztywność stawów lub mięśni, skurcze lub drżenia mięśniowe, ból pośladków;
- utrata włosów;
- reakcje uczuleniowe;
- bóle jamy ustnej, odruchy wymiotne;
- bóle brzucha;
- zwiększenie masy ciała;
- ciężkie reakcje skórne (w tym pęcherze), które mogą obejmować usta, gardło, oczy i narządy płciowe i stanowić zagrożenie dla życia (zespół Stevens-Johnsona oraz toksyczna martwica rozplywna naskórka);
- zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), który jest ciężkim, odwracalnym stanem neurologicznym; może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, zmęczenie, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia.

Rzadkie działania niepożądane:

- zapalenie osierdzia (zewnątrznej osłonki serca);
- stan zapalny naczyń krwionośnych objawiający się od małych czerwonych lub fioletowych plamek (zazwyczaj na nogach) do podobnych do siniaków plam na skórze;
- częściowa lub całkowita utrata widzenia.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VELCADE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku VELCADE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i opakowaniu zewnętrznym, po „Termin ważności (EXP)”.

Rozcieńczony roztwór powinien być zużyty natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres czasu i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiedzialność bierze osoba podająca lek. Jednakże przygotowany roztwór jest stabilny przed podaniem do 8 godzin w temperaturze 25°C przechowywany w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek VELCADE

- Substancją czynną leku jest bortezomib. Każda fiołka zawiera 1 mg lub 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.
- Ponadto lek zawiera mannitol (E 421) oraz azot.

Jak wygląda lek VELCADE i co zawiera opakowanie

VELCADE proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest białym lub białawym zbrylonym proszkiem lub proszkiem.

Każde opakowanie leku VELCADE 1 mg - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera szklaną fiolkę z zielonym zamknięciem w przezroczystym blistrze.

Każde opakowanie leku VELCADE 3,5 mg - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera szklaną fiolkę z zamknięciem koloru niebieskiego w przezroczystym blistrze.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tél/Tel + 32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél: + 32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-513-800

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliš 3201/6
CZ-15000 Praha 5- Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta
A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
Postboks 149
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-0

Norge
JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
N-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti
Janssen-Cilag Polska Sp.z.o.o
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
AT-1020 Vienna
Tel:+43 1 610 300

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska
JANSSEN-CILAG POLSKA SP. Z O.O.,
WIŚNIOŹY BUSINESS PARK
BUILDING "F"
UL. ILŹECKA 24
02-135 WARSAW
POLAND
Tel.: + 48 22 237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV 1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB 'Johnson & Johnson'
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Data zatwierdzenia ulotki

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj
013714 București, ROMANIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FIN-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 753 1300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
S-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 567

PONIŻSZE INFORMACJE PRZEZNACZONE SĄ WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

1. ROZCIEŃCZANIE

Uwaga: VELCADE jest produktem cytotoksycznym. Podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowania do użycia należy zachować ostrożność. By ochronić się przed kontaktem leku ze skórą, zaleca się stosowanie rękawiczek i innego rodzaju odzieży ochronnej.

PONIEWAŻ W LEKU VELCADE NIE MA KONSERWANTÓW, NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ TECHNIK ASEPTYCZNYCH PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM.

1.1. a) Przygotowanie fiolki 1 mg: dodać 1 ml jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek VELCADE.

b) Przygotowanie fiolki 3,5 mg: dodać 3,5 ml jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek VELCADE.

Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 1 mg/ml. Po rozpuszczeniu roztwór będzie przezroczysty i bezbarwny, o pH od 4 do 7. Nie ma potrzeby sprawdzania pH roztworu.

1.2. Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera strąków i nie jest przebarwiony. W razie zauważenia strąków lub przebarwienia rozcieńczony produkt należy wyrzucić.

1.3. Rozpuszczony lek jest pozbawiony konserwantów i powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jednakże stabilność chemiczna i fizyczna przygotowanego roztworu zachowana jest do 8 godzin przed podaniem, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze 25°C. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest podawany natychmiast po sporządzeniu, osoba podająca lek pacjentowi jest odpowiedzialna za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem.

Nie ma potrzeby, aby chronić przygotowany roztwór przed światłem.

2. PODAWANIE

- Należy sprawdzić dawkę leku w strzykawce.
- Roztwór leku wstrzyknąć w trwającym od 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) przez założony centralnie lub obwodowo cewnik dożylny.
- Dożylny cewnik, przez który podano lek, należy przepłukać niewielką ilością jałowego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu.

3. USUWANIE LEKU

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku i wszelkie resztki roztworu należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.