

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy liofilizowany proszek bądź zbrylony proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bortezomib SUN jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych bądź którzy nie kwalifikują się do niego.

Bortezomib SUN w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Bortezomib SUN w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Bortezomib SUN w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib SUN musi być rozpoczynane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże produkt leczniczy Bortezomib SUN może być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib SUN musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia)

Monoterapia

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się, by pacjenci, u których potwierdzono pełną odpowiedź otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia produktem Bortezomib SUN. Ponadto zaleca się, by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji, otrzymali w sumie 8 cykli leczenia Bortezomib SUN. Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem Bortezomib SUN 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 (zob. też punkt 4.4). Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem Bortezomib SUN można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Bortezomib SUN, 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 przy leczeniu pacjentów, u których występuje ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu (zob. punkt 4.4). Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem Bortezomib SUN tylko po starannej ocenie ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

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

Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (bezoobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak
Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (objawy umiarkowane; ograniczające złożone czynności życia codziennego [ADL])**	Redukcja dawki produktu Bortezomib SUN do 1,0 mg/m ² lub Zmiana planu leczenia produktem Bortezomib SUN do dawki 1,3 mg/m ² podawanej raz w tygodniu.
Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (ciężkie objawy; ograniczające czynności życia codziennego [ADL] w zakresie samoopieki***)	Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib SUN do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie Bortezomib SUN należy rozpocząć ponownie w dawce zredukowanej do 0,7 mg/m ² , raz w tygodniu.
Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natychmiastowa interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Należy odstawić produkt Bortezomib SUN

Na podstawie badań klinicznych II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Stopniowanie według kryteriów toksyczności NCI CTCAE v 4.0.

** Złożone czynności życia codziennego (ang. *Instrumental Activities of Daily Living*): odnosi się do przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, używania pieniędzy itp.;

*** *Czynności życia codziennego w zakresie samoopieki* (ang. *Self care Activities of Daily Living*): odnosi się do kąpieli, ubierania się i rozbierania, samodzielnego jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków, stanu nieobłożnego.

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną dokсорubicyną

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Pegylowaną liposomalną dokсорubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² w dniu 4. cyklu leczenia produktem Bortezomib SUN we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę po wstrzyknięciu Bortezomib SUN.

Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej, jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie. Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to wymagałoby leczenia dłuższego niż 8 cykli. Pacjenci, u których stężenia paraproteiny nadal zmniejszają się po 8 cyklach, mogą również kontynuować leczenie tak długo, jak odpowiadają na leczenie i jest ono tolerowane.

Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej dokсорubicyny zawierają odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Skojarzona terapia z deksametazonem

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia produktem Bortezomib SUN.

Pacjenci wykazujący odpowiedź na lek lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej, mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu zawierają odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Przy dostosowywaniu dawki produktu Bortezomib SUN w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie Monoterapia.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib SUN jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Opisany sześciotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 Bortezomib SUN podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 Bortezomib SUN podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu podawania bortezomibu.

Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Bortezomib SUN w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Bortezomib SUN podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1–4)						
Tydzień	1	2	3	4	5	6

Bzmb (1,3 mg/m ²)	dzień 1	--	--	dzień 4	dzień 8	dzień 11	Przerwa w leczeniu	dzień 22	dzień 25	dzień 29	dzień 32	Przerwa w leczeniu
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dzień 1	dzień 2	dzień 3	dzień 4	--	--	Przerwa w leczeniu	--	--	--	--	Przerwa w leczeniu

Bortezomib SUN podawany raz w tygodniu (cykle 5–9)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bzmb (1,3 mg/m ²)	dzień 1	--	--	--	dzień 8		Przerwa w leczeniu	dzień 22		dzień 29		Przerwa w leczeniu
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dzień 1	dzień 2	dzień 3	dzień 4	--		Przerwa w leczeniu	--				Przerwa w leczeniu

Bzmb=Bortezomib SUN; M=melfalan, P=prednizon

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$

Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Tabela 3: Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii produktem Bortezomib SUN w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie 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 Bortezomib SUN (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib SUN
Jeżeli kilka dawek produktu Bortezomib SUN 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 Bortezomib SUN należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)

<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i>	Terapię produktem Bortezomib SUN należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie Bortezomib SUN można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² lub z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu Bortezomib SUN według schematu
--	--

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

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja terapii)

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia Bortezomib SUN.

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia.

Między podaniem kolejnych dawek Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia produktem Bortezomib SUN.

Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14 i jeśli dawka jest tolerowana, zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2 (patrz Tabela 4).

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle.

Tabela 4: Dawkowanie w terapii skojarzonej z produktem Bortezomib SUN u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Bzmb+ Dx	Cykle 1–4			
	Tydzień	1	2	3
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	dzień 1, 4	dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
Bzmb+Dx+T	Dx 40 mg	dzień 1,2,3,4	dzień 8, 9, 10, 11	-
	Cykl 1			
	Tydzień	1	2	3
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	dzień 1, 4	dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
	4			
	T 50 mg	Na dobę	Na dobę	-

	T 100 mg ^a	-	-	Na dobę	Na dobę
	Dx 40 mg	dzień 1, 2, 3, 4,	dzień 8, 9, 10, 11	-	-
	Cykle 2–4^b				
	Bzmb (1,3 mg/m ²)	dzień 1, 4	dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu	Przerwa w leczeniu
	T 200 mg ^a	Na dobę	Na dobę	Na dobę	Na dobę
	Dx 40 mg	dzień 1, 2, 3, 4,	dzień 8, 9, 10, 11	-	-

Bzmb=Bortezomib SUN; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Dawka talidomidu jest zwiększana do 100 mg od 3 tygodnia 1 cyklu, jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana, a następnie do 200 mg, począwszy od 2 cyklu, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.

^b Do 6 cykli można podać pacjentom osiągającym co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania dawki produktu Bortezomib SUN, należy przestrzegać określonych dla monoterapii zaleceń modyfikacji dawki.

Ponadto gdy Bortezomib SUN podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności, zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL)

Terapia skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzmbR-CAP)

Bortezomib SUN podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli produktu Bortezomib SUN, chociaż pacjentom z potwierdzoną pierwszą odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle produktu Bortezomib SUN. Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu produktu Bortezomib SUN: rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m².

Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu Bortezomib SUN.

Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$
- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$, u pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledziony
- Stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Leczenie produktem Bortezomib SUN należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . (patrz także punkt 4.4). Dostosowanie dawki, patrz poniższa Tabela 5.

Zgodnie z lokalną praktyką, w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w razie powtarzających się opóźnień w podaniu

cykli. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi.

Tabela 5. Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
- Neutropenia stopnia ≥ 3 . z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib SUN do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$ a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$. - Jeśli po wstrzymaniu stosowania Bortezomib SUN toksyczność nie ustąpi j.w., należy trwale odstawić Bortezomib SUN. - Jeśli toksyczność ustąpi, np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilów $\geq 750/\mu\text{l}$ i liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, można ponownie zacząć podawać Bortezomib SUN ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).
- Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 750/\mu\text{l}$ w dniu podania dawki produktu Bortezomib SUN (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib SUN
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 uznany za związany z Bortezomib SUN</i>	Terapię produktem Bortezomib SUN należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie Bortezomib SUN można zacząć podawać ponownie ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie Bortezomib SUN według schematu przedstawionego w Tabeli 1.

Ponadto gdy Bortezomib SUN podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszcza.

Brak badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego nie można opracować zaleceń dawkowania dla tej populacji.

W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało najmniej 75 lat. W grupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat oba schematy, BzmbR-CAP oraz R-CHOP, były gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby Bortezomib SUN należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta, należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² (patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Zalecane dostosowywanie dawki początkowej produktu Bortezomib SUN u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Skróty: AspAT=aminotransferaza asparaginianowa w osoczu

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bortezomib SUN u dzieci w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Bortezomib SUN jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

Produktu Bortezomib SUN nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylnie

Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib SUN należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, a następnie przepłukać miejsce wkłucia roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib SUN powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Wstrzyknięcie podskórne

Przygotowany roztwór produktu Bortezomib SUN podaje się podskórnie w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po stronie prawej lub lewej). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć.

W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu Bortezomib SUN zaleca się podawać podskórnie roztwór produktu Bortezomib SUN o mniejszym stężeniu (bortezomib o mocy 3,5 mg należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub podać go dożylnie.

Gdy Bortezomib SUN podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

W przypadku stosowania produktu Bortezomib SUN w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania produktu Bortezomib SUN w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentek i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu Bortezomib SUN dooponowo. Bortezomib jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Nie wolno podawać produktu Bortezomib SUN dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem 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 bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość).

W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzmbR-CAP) jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11.

każdego cyklu podawania bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. 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 $\leq$ 25 000/ μ l.

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częściej stwierdzano (56,7% w porównaniu do 5,8%) trombocytopenię stopnia $\geq$ 3. w grupie leczonej bortezomibem (BzmbR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BzmbR-CAP i 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (BzmbR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W grupie BzmbR-CAP 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi $\leq$ 30 000/ μ l (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z MCL stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu podawania bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002 czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BzmbR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalną praktyką w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu (patrz punkt 4.2).

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się 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 skojarzoną terapią bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BzmbR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP (patrz punkt 4.8).

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rituksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicieli WZW B, i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem

objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem.

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego z rytuksymabem.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. W ramach diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej obwodową neuropatią czuciową lub bez obwodowej neuropatii czuciowej. 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, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie bortezomibu w postaci dożylniej z podawaniem w postaci podskórnej, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 . wynosiła 24% w grupie wstrzyknieć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknieć dożylnych ($p=0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 . wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylniej ($p=0,0264$). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie bortezomibu była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021.

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, schematu stosowania lub drogi podania na podskórną (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

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

U pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki, obserwowano czasami występowanie drgawek.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych, obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) 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 bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, jednak 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 i otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek 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 tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu *PRES* u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół *PRES* jest rzadkim, często 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, u których wystąpił *PRES*, zaleca się odstawienie bortezomibu.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. 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 odcinka QT.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej 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 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 bortezomibem.

W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem 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 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. Całkowita ekspozycja na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze 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 i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza są obarczeni pacjenci z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podejmować 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 farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% (CI90% [1,032 do 1,772]), w oparciu o dane zebrane 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 farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), nie stwierdzono znamionnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane zebrane od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Ponieważ skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampiciną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i ziołem dziurawca [*Hypericum perforatum*]).

W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie). 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 farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) 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 bortezomibem może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci płci męskiej i żeńskiej, będący w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. 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/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Bortezomibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Jeżeli bortezomib jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym, obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania programu zapobiegania ciąży w związku z przyjmowaniem talidomidu. Pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem powinni postępować zgodnie z zasadami wyżej wymienionego programu. Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego talidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u dzieci karmionych piersią, w trakcie leczenia bortezomibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań bortezomibu dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie bortezomibu może bardzo często wiązać się z wystąpieniem zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń i niedociśnienia związanego z pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i należy im odradzić prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Wymienione w Tabeli 7. działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Zawarte w Tabeli 7 działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5476 pacjentów, z których 3996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m².

W sumie bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego otrzymywało 3974 pacjentów.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. częstość występowania określono w następujący sposób: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość 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. Tabelę 7 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1.

Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych i wszystkie działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu niezależnie od wskazań[#]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Zakażenie*, zakażenia bakteryjne *, zakażenia wirusowe *, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu [#] , bakteriemia (w tym <i>staphylococcus</i>), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem, zakażenie zębów*
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epsteina-Barra, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość *
	Często	Leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	Pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#]
	Rzadko	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym plamica małopłytkowa) [#] , inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, nacieki limfocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczyniowy [#] , nadwrażliwość*
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół Cushinga*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	Hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B12, skaza mocznicowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	Zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	Myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	Neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	Drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	Krwotok śródmózgowy*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillain-Barré#, polineuropatia demielinizacyjna#
Zaburzenia oka	Często	Obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, gradówka#, zapalenie powieki#, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	Uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie)*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy*
	Niezbyt często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, pogorszenie słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	Krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	Trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	Zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, błądność, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	Niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdzęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit oraz śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność przewodu pokarmowego (w tym niedrożność jelita)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		ślinowych*
	Rzadko	Ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	Rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozpływna nekroliza naskórka [#] , zespół Stevensa-Johnsona [#] , zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny [#] , trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	Reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessnera, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-kostny*
	Często	Kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	Drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	Rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek*
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwimocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	Podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia czynności układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	Zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	Aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	Zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie*, zapalenie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odcinka QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio — ustandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Upadek, kontuzja
	Rzadko	Reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy popromienne*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	Aktywacja makrofagów

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA.

Działania niepożądane niezależne od wskazania stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) określono w badaniu, do którego włączono 240 pacjentów leczonych bortezomibem w zalecanej dawce 1,3 mg/m² w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzmbR-CAP), w porównaniu z 242 pacjentami leczonymi rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP], był relatywnie zbliżony z obserwowanym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano poniżej. Dodatkowe działania

niepożądane stwierdzone podczas stosowania terapii skojarzonej (BzmbR-CAP) to zakażenie WZW B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobne częstotliwości występowania tych zdarzeń w obu ramionach badania wskazują, że nie można przypisać tych działań niepożądanych do samego bortezomibu. Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa czuciowa neuropatia, nadciśnienie, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów.

W Tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, z podobną lub większą częstością w ramieniu BzmbR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowym ze składnikami terapii BzmbR-CAP. Dołączono także działania niepożądane stwierdzone w ramieniu BzmbR-CAP, uznane przez badaczy za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z bortezomibem na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość 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. Tabelę 8 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 16.

Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych BzmbR-CAP w badaniu klinicznym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*
	Często	Posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne *, zakażenie górnych/dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła*
	Niezbyt często	Zakażenie WZW B*, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia*, neutropenia z gorączką, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*
	Niezbyt często	Pancytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość*
	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipokaliemia *, nieprawidłowa glikemia *, hiponatremia *, cukrzyca*, retencja płynów
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia snu*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	Neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	Brak równowagi układu autonomicznego
Zaburzenia oka	Często	Nieprawidłowe widzenie*
Zaburzenia ucha i	Często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy)*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy*, pogorszenie słuchu (do głuchoty włącznie)
Zaburzenia serca	Często	Migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia*, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*
	Niezbyt często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie*, niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, kaszel*, czkawka
	Niezbyt często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności i wymioty*, biegunka*, zapalenie jamy ustnej*, zaparcia
	Często	Krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej)*, rozcięcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie jamy ustnej*, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*
	Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zaburzenia włosów*
	Często	Świąd*, zapalenie skóry*, wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie dróg moczowych*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

Szpiczak mnogi

Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej Bzmb + M + P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Bzmb + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

Chłoniak z komórek płaszczka

Profilaktykę przeciwwirusową stosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w ramieniu BzmbR-CAP. Częstość występowania półpaśca w ramieniu BzmbR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów niestosujących profilaktyki przeciwwirusowej w porównaniu z 3,6% u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przeciwwirusową (patrz punkt 4.4).

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Chłoniak z komórek płaszczka

Zakażenie HBV ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nieotrzymującej bortezomibu (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R-CHOP) oraz u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzmbR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW B była podobna u pacjentów w grupie BzmbR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio, 0,8% i 1,2%).

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

Poniższa tabela przedstawia częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych z badań, w których bortezomib był podawany w indukcji leczenia w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz talidomidem i deksametazonem (badanie MMY-3010):

Tabela 9: Częstość występowania neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BzmbDx (N=239)	TDx (N=126)	BzmbTDx (N=130)
Częstość PN (%)				
PN każdego stopnia	3	15	12	45
≥ PN stopnia 2.	1	10	2	31
≥ PN stopnia 3.	< 1	5	0	5
Przerwanie leczenia z powodu PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; BzmbDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BzmbTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=neuropatia obwodowa

Uwaga: Neuropatia obwodowa obejmuje następujące terminy: neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa i polineuropatia.

Chłoniak z komórek płaszczka

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano razem z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CAP):

Tabela 10: Częstość występowania obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 wg toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	<u>BzmbR-CAP</u> (N=240)	<u>R-CHOP</u> (N=242)
Częstość PN (%)		
PN każdego stopnia	30	29
≥ PN stopnia 2.	18	9
≥ PN stopnia 3.	8	4
Przerwanie leczenia z powodu PN (%)	2	< 1

BzmbR-CAP=bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; R-CHOP= rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; PN= neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa obejmuje preferowane określenia: czuciowa neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa, ruchowa neuropatia obwodowa i czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

42,9% pacjentów w ramieniu BzmbR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w grupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat oba schematy leczenia, BzmbR-CAP oraz R-CHOP, były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BzmbR-CAP wystąpiły u 68% pacjentów w porównaniu z 42% pacjentów w grupie R-CHOP.

Istotne różnice w profilu bezpieczeństwa monoterapii bortezomibem podawanym podskórnie w porównaniu do podawania dożylnego

W badaniu III fazy pacjenci, którzy otrzymywali bortezomib podskórnie w porównaniu do podawania dożylnego, mieli o 13% mniejszą całkowitą częstość występowania, związanych z leczeniem, działań niepożądanych o toksyczności stopnia 3. lub wyższego oraz o 5% mniejszą częstość rezygnacji z leczenia bortezomibem. Całkowita częstość występowania biegunki, bólu żołądka, jelit i brzucha, stanów osłabienia, zakażeń górnych dróg oddechowych i neuropatii obwodowych była o 12–15% mniejsza w grupie podawania podskórnego niż w grupie podawania dożylnego. Ponadto częstość występowania neuropatii obwodowych o toksyczności stopnia 3. lub wyższego była o 10 % mniejsza, a odsetek rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowych był o 8% mniejszy w grupie podawania podskórnego niż w grupie podawania dożylnego.

Sześć procent pacjentów zgłosiło miejscowe działania niepożądane na podanie podskórne, przeważnie było to zaczerwienienie. Reakcje te ustępowały w medianie 6 dni, u dwóch pacjentów była konieczna modyfikacja dawki. 2 (1%) pacjentów miało reakcje o nasileniu ciężkim: 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienienia.

Częstość zgonów podczas terapii wyniosła 5% u osób w grupie podawania podskórnego i 7% u osób w grupie podawania dożylnego. Zgony z powodu „postępującej choroby” wystąpiły u 18% pacjentów w grupie podawania podskórnego i 9% pacjentów w grupie podawania dożylnego.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego leczono ponownie bortezomibem (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym), stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych, osób najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (wszystkich stopni) były: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 . zaobserwowano, odpowiednio, u 40% i 8,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku [załączniku V](#).

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 nieklinicznych 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 funkcje życiowe 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: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG01.

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 nM 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 (MMY-3002 VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bortezomibu (dawka 1,3 mg/m² podawana dożylnie), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m²) i prednizonem (60 mg/m²), prowadzi do poprawy wskaźnika czasu do progresji choroby (ang. time to progression, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m²) z prednizonem (60 mg/m²). 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. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% stanowili mężczyźni, 88% pacjentów było rasy kaukaskiej, a mediana punktacji

stanu wydolności wg Karnofsky wyniosła u pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/łańcuchów lekkich w 63%/25%/8% przypadków, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi wyniosła 221,5 x 10⁹/l. Podobny odsetek pacjentów miał klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min (3% w każdej z grup).

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 Bzmb + M + P. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiąca. Stwierdzono znamienne statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej Bzmb + M + P pomimo następujących po nich terapii, obejmujących również schematy oparte o bortezomib. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej Bzmb + M + P wynosiła 56,4 miesiąca w porównaniu z 43,1 miesiąca dla grupy terapeutycznej M + P. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11:

Tabela 11: Wyniki analizy skuteczności po końcowej aktualizacji przeżywalności w badaniu VISTA

Punkt końcowy skuteczności	Bzmb+M+P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mies. (17,6; 24,7)	15,0 mies. (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 mies. (16,6; 21,7)	14,0 mies. (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 mies. (52,8; 60,9)	43,1 mies. (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 stężenia osoczkowego białka monoklonalnego	n=336	n=331

Punkt końcowy skuteczności	Bzmb+M+P n = 344	M + P n = 338
populacja ^g n=667		
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mies.	4,2 mies.
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mies.	12,8 mies.
CR + PR ^f	19,9 mies.	13,1 mies.
Czas do następnej terapii		
Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 mies. (24,7; 31,1)	19,2 mies. (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 -mikroglobuliny, 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 miesiąca.

mies.: miesiące

CI = Przedział ufności

Pacjenci, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Przeprowadzono dwa randomizowane otwarte wieloośrodkowe badania III Fazy (IFM-2005-01, MMY-3010) w celu wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu w podwójnym i potrójnym skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, jako indukcja leczenia przed przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim.

W badaniu IFM-2005-01 bortezomib skojarzony z deksametazonem [BzmbDx, n=240] porównano ze skojarzeniem winkrystyna- doksorubicyna-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacjenci w grupie BzmbDx otrzymali cztery 21-dniowe cykle, każdy składający się z bortezomibu (w dawce 1,3 mg/m² podawanej dożylnie dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., i 11.), oraz deksametazonu (w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1. do 4. i dniach 9. do 12., w cyklach 1. i 2. oraz w dniach 1. do 4. w cyklach 3. i 4.).

Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BzmbDx; większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku u pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało wysokie ryzyko cytogenetyczne. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BzmbDx. Mediana liczby otrzymanych cykli w obu grupach wyniosła 4 cykle. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek CR+nCR uzyskany po indukcji leczenia. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie

bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), PFS i OS. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	BzmbDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość P ^a
IFM-2005-01	n=240 (populacja ITT)	n=242 (populacja ITT)	
<i>RR (po indukcji)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>RR (po przeszczepieniu)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI=przedział ufności; CR=pełna odpowiedź; nCR=prawie pełna odpowiedź; ITT (ang. intent to treat)= wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR=odsetek odpowiedzi; Bzmb=bortezomib; BzmbDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR=bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR=częściowa odpowiedź; OR=iloraz szans;

* Pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla odsetków odpowiedzi w oparciu o estymację Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość-p wg testu Cochran-Mantela-Haenszela.

^b Odnosi się do odsetków odpowiedzi po drugim przeszczepie dla pacjentów, którzy przeszli drugi przeszczep (42/240 [18%] w grupie BzmbDx i 52/242 [21%] w grupie VDDx).

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść indukcji terapii zawierającej Bzmb.

W badaniu MMY-3010 indukcję leczenia za pomocą bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BzmbTDx, n=130] porównano z terapią talidomid-deksametazon [TDx, n=127]. Pacjenci w grupie BzmbTDx otrzymali sześć 4-tygodniowych cykli, każdy składający się z bortezomibu (w dawce 1,3 mg/m² podawanej dwa razy w tygodniu w dniach 1, 4, 8 i 11, z 17-dniową przerwą od 12. do 28. dnia), deksametazonu (w dawce 40 mg podawanej doustnie w dniach od 1. do 4. i dniach od 8. do 11.), oraz talidomidu (podawanego doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14, zwiększanej do 100 mg w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę).

Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało, odpowiednio, 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach BzmbTDx i TDx. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku u pacjentów w badaniu wyniosła, odpowiednio, 57 i 56 lat w grupach BzmbTDx i TDx, odpowiednio 99% i 98% pacjentów było rasy kaukaskiej oraz odpowiednio 58% i 54% pacjentów było płci męskiej. W grupie BzmbTDx 12% pacjentów sklasyfikowano cytogenetycznie jako wysokie ryzyko w porównaniu z 16% pacjentów w grupie TDx. Mediana długości leczenia wyniosła 24 tygodnie, a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 6 i była taka sama dla każdej z grup.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności badania były odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu oraz odsetki CR+nCR po indukcji i po przeszczepieniu. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały PFS i OS. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności badania MMY-3010

Punkty końcowe	BzmbTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość P ^a
MMY-3010	N=130 (populacja ITT)	N=127 (populacja ITT)	
*RR (po indukcji) CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a

Punkty końcowe	BzmbTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość P ^a
CR+nCR+PR% (95% CI)			
*RR (po przeszczepieniu) CR+nCR CR+nCR+PR% (95% CI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CI=przedział ufności; CR=pełna odpowiedź; nCR=prawie pełna odpowiedź; ITT (ang. intent to treat)= wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR=odsetek odpowiedzi; Bzmb=bortezomib; BzmbTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=częściowa odpowiedź; OR=iloraz szans

* Pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla odsetków odpowiedzi w oparciu o estymację Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość p wg testu Cochran-Mantela-Haenszela.

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść indukcji terapii zawierającej Bzmb.

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu (podawanego dożylnie) były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy (APEX), porównującym bortezomib z deksametazonem (Dex), które obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym lub 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.

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą bortezomibu 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 14). 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 bortezomibu. W następstwie tego wczesnego przedstawienia pacjentów mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesiąca. 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 bortezomibu.

Spośród 669 pacjentów włączonych do badania 245 (37%) było w wieku 65 lat lub wyższym. 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 bortezomib. 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 bortezomib.

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 < 1–36+ 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 od typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta, występowania delekcji chromosomu 13. pary czy liczby i rodzaju programów wcześniejszego leczenia. U pacjentów poddanych od 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 14: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych III fazy (APEX) oraz II fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		> 1 poprzedzający program leczenia		≥ 2 poprzedzające programy leczenia
Zdarzenia powiązane z czasem	Bzmb n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bzmb n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bzmb n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bzmb n=202 ^a
TTP, 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]
Odsetek przeżycia jednego roku (%) [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 (%)	Bzmb n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bzmb n=128	Dex n=110	Bzmb n=187	Dex n=202	Bzmb n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana czasu trwania Dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do 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 produktu leczniczego.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszela 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

Bzmb = bortezumib; Dex = 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 bortezumibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z bortezumibem. Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym bortezumibem mogli otrzymywać deksametazon. U 74 ocenianych pacjentów zastosowano

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

Skuteczność kliniczna bortezomibu podawanego podskórnie u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim

Otwarte randomizowane badanie fazy III typu non-inferiority porównywało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bortezomibu podawanego podskórnie i dożylnie.. Do badania włączono 222 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których przydzielono losowo w proporcji 2:1 do grup otrzymujących dawkę 1,3 mg/m² bortezomibu drogą podskórną lub dożylną w 8 cyklach. Pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi (mniej niż pełna odpowiedź [Complete Response — CR]) na leczenie bortezomibem w monoterapii po 4 cyklach, mogli otrzymywać deksametazon w dawce 20 mg na dobę w dniu podawania bortezomibu i w dniu następnym. Pacjentów z wyjściową neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 lub liczbą płytek krwi $< 50\ 000/\mu\text{l}$ wyłączano z badania. W sumie 218 pacjentów dostarczyło danych przydatnych do oceny odpowiedzi.

Badanie spełniło cel pierwszorzędowy „non-inferiority” dla odsetka odpowiedzi (CR+PR) po 4 cyklach monoterapii bortezomibem, podawanym zarówno podskórnie jak i dożylnie, wynoszącym 42% w obu grupach. Ponadto drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, w zależności od odpowiedzi i czasu do zdarzenia, wykazały zbieżne wyniki dla podawania podskórnego i dożylnego (Tabela 15)

Tabela 15: Zestawienie analiz skuteczności porównujące podawanie podskórne i dożylne bortezomibu

	Bortezomib dożylnie		Bortezomib podskórnie
Populacja z odpowiedzią możliwą do oceny	n=73		n=145
Odsetek odpowiedzi po 4 cyklach n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
wartość p ^a			
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n(%)	4 (5)		9 (6)
Odsetek odpowiedzi po 8 cyklach n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)	0,0001	76 (52)
wartość p ^a			
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n(%)	7 (10)		14 (10)
Populacja oceniana wg zamiaru leczenia^b	n=74		n=148
TTP, miesiące	9,4		10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	0,839 (0,564, 1,249)	(8,5, 11,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c			
wartość p ^d		0,38657	
Czas przeżycia bez progresji, miesiące	8,0		10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	0,824 (0,574, 1,183)	(8,1, 10,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c			
wartość p ^d		0,295	
Całkowity odsetek przeżycia 1 roku (%)^e	76,7		72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

^a Wartość-p z hipotezy „non-inferiority” zakładającej, że ramię SC uzyska co najmniej 60% z odsetka odpowiedzi z ramienia IV.

^b 222 osoby włączono do badania; 221 osób leczono bortezomibem

^c Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: zaawansowania szpiczaka wg ISS i liczby wcześniejszych linii terapii.

^d Logarytmiczny test rang dostosowany do czynników stratyfikacji: zaawansowania szpiczaka wg ISS i liczby wcześniejszych linii terapii.

^e Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 11,8 miesiąca

Bortezomib w terapii skojarzonej z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (badanie DOXIL-MMY-3001)

U 646 pacjentów przeprowadzono otwarte, randomizowane wieloośrodkowe badanie fazy III z grupami równoległymi, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w porównaniu z bortezomibem w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia i u których nie nastąpił postęp choroby podczas terapii opartej na antracyklinie. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był TTP, a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były OS i ORR (CR+PR), z zastosowaniem kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Zdefiniowana w protokole analiza pośrednia (na podstawie 249 przypadków) TTP spowodowała wcześniejsze przerwanie badania z powodu skuteczności. Analiza pośrednia wykazała redukcję ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) u pacjentów leczonych bortezomibem skojarzony z pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Mediana TTP wyniosła 6,5 miesiąca u pacjentów przyjmujących monoterapię bortezomibem w porównaniu do 9,3 miesiąca u pacjentów przyjmujących bortezomib skojarzony z pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Te wyniki, choć wczesne, posłużyły do opracowania zdefiniowanej w protokole analizy końcowej.

Analiza końcowa OS dokonana po medianie czasu obserwacji wynoszącym 8,6 lat, nie wykazała istotnych różnic w OS między ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiąca (95% CI; 25,2-36,5 miesiąca) u pacjentów przyjmujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiąca (95% CI; 28,9-37,1 miesiąca) u pacjentów przyjmujących skojarzoną terapię bortezomibem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

Przy braku jakiegokolwiek bezpośredniego porównania bortezomibu i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego przeprowadzono statystyczną analizę porównawczą (*matched-pair analysis*) w celu porównania wyników z nierandomizowanego ramienia badania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (faza II otwartego badania MMY-2045) z wynikami uzyskanymi w ramionach z zastosowaniem bortezomibu w monoterapii z innych randomizowanych badań fazy III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu.

Analiza porównawcza (*matched-pair*) jest statystyczną metodą, w której pacjenci w grupie terapeutycznej (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjenci z grupy porównawczej (np. bortezomib) stają się porównywalni dzięki indywidualnemu dopasowaniu osób badanych z uwzględnieniem czynników zakłócających. Pozwala to zminimalizować wpływ stwierdzonych czynników zakłócających podczas oszacowywania rezultatów leczenia z zastosowaniem nierandomizowanych danych.

Zidentyfikowano 127 dopasowanych par pacjentów. Analiza wykazała poprawę ORR (CR+PR) (iloraz szans 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (iloraz ryzyka 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p=0,008$), TTP (iloraz ryzyka 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p=0,001$) w odniesieniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii bortezomibem.

Brak obszernych danych dotyczących powtórnej terapii bortezomibem w nawrocie szpiczaka mnogiego.

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne II fazy MMY-2036 (RETRIEVE), bez grupy kontrolnej, w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa wznowienia terapii bortezomibem. W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej

przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Pacjentów poddano ponownemu leczeniu w trakcie nawrotu choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce 1,3 mg/m² (n=93) lub ≤ 1,0 mg/m² (n=37) w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem z zachowaniem zalecanej ostrożności. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia bortezomibem w cyklach powtórnego leczenia.

Głównym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie, co oceniono za pomocą kryteriów EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) na powtórne leczenie u 130 pacjentów wynosił 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4). (64,1, 85,4)

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii bortezomibem, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzmbR-CAP; n=243) z terapią rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP; n=244) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (w stadium II, III lub IV). Pacjenci w ramieniu BzmbR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m²; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12-21), rytuksymab 375 mg/m² w postaci dożylniej w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² w postaci dożylniej w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² w postaci dożylniej w dniu 1. i prednizon 100 mg/m² doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu bortezomibu. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w tygodniu 6. otrzymali dodatkowe 2 cykle.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji w ocenie niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do progresji (TTP), czas do następnej terapii przeciwcłoniakowej (TNT), długość okresu bez leczenia (TFI), całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były generalnie równoważne w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy kaukaskiej, i 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. *International Prognostic Index*, IPI) ≥ 3, a 76% miało zdiagnozowaną chorobę w stadium IV. Długość terapii (mediana=17 tygodni) i obserwacji (mediana=40 miesięcy) były porównywalne między ramionami. W obu ramionach pacjenci stosowali terapię przez medianę 6 cykli, a 14% badanych w grupie BzmbR-CAP i 17% pacjentów w grupie R-CHOP otrzymało dodatkowo 2 cykle. Większość pacjentów w obu grupach ukończyło leczenie, 80% w grupie BzmbR-CAP, a 82% w grupie R-CHOP. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 16:

Tabela 16: Wyniki skuteczności z badania LYM-3002

Punkt końcowy skuteczności	BzmbR-CAP	R-CHOP	
n Pacjenci ITT	243	244	
Czas przeżycia bez progresji (IRC)^a			
Zdarzenia n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63
Mediana ^c (95% CI) (mies.)	24,7 (19,8, 31,8)	14,4 (12, 16,9)	(0,50; 0,79) wartość p ^d < 0,001
Współczynnik odpowiedzi na leczenie			
n: pacjenci z możliwością oceny odpowiedzi	229	228	
Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148, 2,481) wartość p ^g =0,007
Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749, 2,722) wartość p ^g =0,275

^a Wg oceny niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC) (tylko dane radiologiczne).

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby. Wartość współczynnika ryzyka < 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzmbR-CAP.

^c Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

^d Na podstawie testu logarytmicznych rang dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby.

^e Zastosowano oszacowanie Mantela-Haenszela ilorazu szans dopasowanego do tabeli stratyfikacyjnych, z ryzykiem IPI i stopniem zaawansowania choroby jako czynników stratyfikacji. Wartość ilorazu szans (OR) > niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzmbR-CAP.

^f Obejmuje wszystkie CR+CRu, wg IRC, szpik kostny i LDH.

^g Wartość p otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby.

^h Obejmuje wszystkie radiologiczne CR+CRu+PR wg IRC niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego i LDH.

CR=pełna odpowiedź ; CRu= pełna odpowiedź niepotwierdzona; PR=częściowa odpowiedź; CI=przedział ufności , HR=iloraz ryzyka; OR=iloraz szans; ITT (ang. intent to treat) = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia)

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesiąca w grupie BzmbR-CAP i 16,1 miesiąca w grupie R-CHOP (iloraz ryzyka [HR]=0,51; $p < 0,001$). Statystycznie znamienne przewagę ($p < 0,001$) na korzyść grupy leczonej BzmbR-CAP w porównaniu do grupy R-CHOP stwierdzono dla TTP (mediana odpowiednio 30,5 i 16,1 miesiąca), TNT (mediana odpowiednio 44,5 i 24,8 miesiąca) i TFI (mediana odpowiednio 40,6 i 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 42,1 miesiąca w grupie BzmbR-CAP w porównaniu z 18 miesiącami w grupie R-CHOP. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był o 21,4 miesiąca dłuższy w grupie BzmbR-CAP (mediana odpowiednio 36,5 miesiąca i 15,1 miesiąca w grupie R-CHOP). Kończącą analizę całkowitego przeżycia przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 82 miesiące. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 90,7 miesięcy w grupie VcR-CAP w porównaniu z 55,7 miesiącami w grupie R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Stwierdzona końcowa różnica median całkowitego przeżycia pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi wyniosła 35 miesięcy.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie otwarte, nierandomizowane I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, zaś w szczególności bortezomib nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych, pacjentów leczonych dawkami 1,6 mg/m² podawanymi raz w tygodniu i 1,3 mg/m² podawanymi 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 roczny wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

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

Jednoramienne badanie fazy II dotyczące aktywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzone przez Pediatryczną Grupę Onkologiczną oceniało działanie dodania bortezomibu do wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii u dzieci i młodych dorosłych pacjentów z nowotworami limfoidalnymi (białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B [ALL], ALL z komórek T i chłoniak limfoblastyczny z komórek T [LL]). Skuteczny schemat wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii podawano w 3 blokach. Produkt bortezomib podawano tylko w blokach 1 i 2, by uniknąć możliwej kumulacji toksycznych działań jednocześnie podawanych leków w bloku 3.

Całkowitą odpowiedź (CR) oceniano na zakończenie bloku 1. U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania ($n = 27$) odsetek CR wyniósł 67% (95% CI: 46, 84); 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 44% (95% CI: 26, 62). U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18-36 miesięcy od rozpoznania ($n = 33$) odsetek CR wyniósł 79% (95% CI: 61, 91), a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 73% (95% CI: 54, 85). Odsetek CR

u pacjentów z pierwszym nawrotem ALL z komórek T ($n = 22$;) wyniósł 68% (95% CI: 45, 86), a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 67% (95% CI: 42, 83). Raportowanych danych o skuteczności nie uznaje się za wiążące (patrz punkt 4.2).

Stu czterdziestu (140) pacjentów z ALL lub LL włączono do badania i oceniono pod względem bezpieczeństwa; mediana wieku wyniosła 10 lat (zakres 1 do 26). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, gdy produkt bortezomib dodano do standardowego pediatrycznego schematu podstawowego. Następujące reakcje niepożądane (stopnia ≥ 3 .) stwierdzono częściej w schemacie zawierającym produkt bortezomib w porównaniu z wcześniejszym badaniem kontrolnym, w którym podawano sam schemat podstawowy w bloku 1: obwodowa czuciowa neuropatia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); niedotlenienie (8% versus 2%). Brak danych o możliwych następstwach lub częstości ustąpienia neuropatii obwodowej w tym badaniu. Stwierdzano także częściej zakażenia stopnia ≥ 3 . z neutropenią (24% versus 19% w bloku 1 i 22% versus 11% w bloku 2), zwiększoną aktywność ALAT (17% versus 8% w bloku 2), hipokaliemię (18% versus 6% w bloku 1 i 21% versus 12% w bloku 2) i hiponatremię (12% versus 5% w bloku 1 i 4% versus 0 w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² lub 1,3 mg/m² (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min średnie maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu po pierwszej dawce 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 i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m².

Po szybkim dożylnym lub podskórnym podaniu dawki 1,3 mg/m² pacjentom ze szpiczakiem mnogim ($n = 14$ w grupie dożylnej, $n = 17$ w grupie podskórnej), całkowity wpływ na organizm po podaniu powtórnej dawki (AUC_{last}) był równy dla podania podskórnego i dożylnego. Stężenie C_{max} po podaniu podskórnym (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu dożylnym (223 ng/ml). Średnia geometryczna wskaźnika AUC_{last} wyniosła 0,99, a 90% przedziały ufności wyniosły 80,18–122,80%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1,659 do 3,294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m² lub 1,3 mg/m² 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/godz. po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² oraz od 15 do 32 l/godz. i od 18 do 32 l/godz. po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m².

Szczególne 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.

Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian bortezomibu znormalizowanego do dawki AUC. Znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się jednak 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 6).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w różnym stopniu nasilenia, sklasyfikowanych zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup:

norma (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), łagodne (CrCL=40–59 ml/min / 1,73 m², n=10), umiarkowane (CrCL=20–39 ml/min / 1,73 m², n=9) i ciężkie (CrCL < 20 ml/min / 1,73 m², 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 mg/m² bortezomibu dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne bortezomibu (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając 104 dzieciom i młodzieży (2-16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m² pc. dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) l/h/m², objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) l/m², a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu skorygowany pod względem pc., u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

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 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 toksyczności rozwojowej, 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.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli w ogóle 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- lub trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m^2 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 wyniku badań prowadzonych na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odcinka QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata.

Roztwór po rozcieńczeniu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie zostanie podany natychmiast po sporządzeniu, osoba podająca lek pacjentowi jest odpowiedzialna za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem. Sporządzony roztwór zachowuje jednak stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. Całkowity czas przechowywania roztworu przed podaniem nie może przekraczać 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°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

Podłużna fiolka o objętości 10 ml z bezbarwnego szkła z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, z jasnozielonym aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip off”, zawierająca 3,5 mg bortezomibu.

Fiolka znajduje się w przezroczystym blistrze zawierającym tackę z pokrywką. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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 i przygotowywania do użycia produktu Bortezomib SUN. By ochronić się przed kontaktem leku ze skórą, zaleca się stosowanie rękawiczek i innego rodzaju odzieży ochronnej.

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

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Bortezomib SUN jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Nie wolno podawać produktu Bortezomib SUN dooponowo.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Bortezomib SUN musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Wstrzyknięcie dożylne

Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu Bortezomib SUN musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 3,5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej 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 po rekonstytucji należy skontrolować wzrokowo w kierunku wytrącenia się cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się cząstek stałych roztwór należy wyrzucić.

Wstrzyknięcie podskórne

Zawartość każdej 10 ml fiolki produktu Bortezomib SUN musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1,4 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 2,5 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 cząstek stałych roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

Bortezomib SUN jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1102/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipca 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwiec 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib SUN 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3 WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: mannitol (E 421)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wyłącznie podanie podskórne lub dożylnie.

Podanie innymi drogami podania może powodować zgon.

Podanie podskórne: należy dodać 1,4 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby uzyskać stężenie 2,5 mg/ml.

Podanie dożylnie: należy dodać 3,5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby uzyskać stężenie 1 mg/ml.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

LEK CYTOTOKSYCZNY. Specjalne wytyczne dotyczące postępowania z produktem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°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

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1102/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Bortezomib SUN 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib
Wyłącznie podanie podskórne lub dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

3,5 mg

6. INNE

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Podanie innymi drogami podania może powodować zgon.

Podanie podskórne: należy dodać 1,4 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby uzyskać stężenie
2,5 mg/ml.
Podanie dożylne: należy dodać 3,5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, aby uzyskać stężenie 1 mg/ml.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

LEK CYTOTOKSYCZNY

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bortezomib SUN 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań bortezomib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Bortezomib SUN i w jakim celu się go stosuje

Lek Bortezomib SUN 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.

Bortezomib SUN stosuje się w leczeniu następujących typów nowotworów:

- **szpiczaka mnogiego** (nowotworu szpiku kostnego) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat:
 - jako jedyny lek lub razem z innymi lekami: pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u pacjentów, u których choroba uległa nasileniu (progresji) po stosowaniu przynajmniej jednego wcześniejszego innego leczenia i u których przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych było nieudane lub nie było możliwości jego przeprowadzenia;
 - w połączeniu z lekami: melfalanem i prednizonem, u pacjentów, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
 - w połączeniu z lekami deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem u pacjentów, których choroba nie była wcześniej leczona i którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja leczenia).
- **chłoniaka z komórek płaszcz** (rodzaj nowotworu zajmującego węzły chłonne) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat w skojarzeniu z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, jeśli choroba nie była wcześniej leczona i pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bortezomib SUN

Kiedy nie stosować leku Bortezomib SUN

- jeśli pacjent ma uczulenie na bortezomib, bor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent cierpi na szczególnie ciężkie choroby płuc lub serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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 się umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby;
- występowały w przeszłości drętwienia, cierpienia i bóle rąk oraz stóp (objawy neuropatii);
- stwierdza się choroby serca lub problemy z ciśnieniem tętniczym krwi;
- stwierdza się zadyszkę lub kaszel;
- stwierdza się drgawki;
- stwierdza się półpasiec (wokół oczu lub rozsiały po całym ciele);
- stwierdza się objawy zespołu rozpadu guza, takie jak skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia oraz duszność;
- występuje utrata pamięci, zaburzenia myślenia, trudności z chodzeniem lub utrata widzenia. Mogą być to objawy ciężkiego zakażenia mózgu, a lekarz może zalecić dalsze badania i obserwację.

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

Jeśli pacjent ma chłoniaka z komórek płaszczu, i wraz z lekiem Bortezomib SUN otrzymuje lek zawierający rytuksymab, należy powiedzieć o tym lekarzowi:

- jeśli pacjent podejrzewa zakażenie wirusem zapalenia wątroby lub miał je w przeszłości. W kilku przypadkach u pacjentów z przebyłym zakażeniem WZW B, mogły wystąpić powtarzające się incydenty zapalenia wątroby, które mogły mieć skutek śmiertelny. Jeśli pacjent ma zakażenie WZW B w wywiadzie, będzie dokładnie obserwowany przez lekarza, czy nie występują u niego objawy czynnego WZW B.

Przed rozpoczęciem podawania leku Bortezomib SUN należy dokładnie przeczytać ulotki wszystkich produktów leczniczych przyjmowanych podczas leczenia w celu uzyskania informacji o nich. W przypadku przyjmowania talidomidu należy wykluczyć ciążę, a następnie stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

Dzieci i młodzież

Lek Bortezomib SUN nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży, gdyż jego działanie w tej grupie pacjentów nie jest znane.

Lek Bortezomib SUN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

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

- ketokonazol, stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- rytonawir, stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), stosowane w leczeniu depresji i innych stanów;

- doustne leki przeciwcukrzycowe.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Talidomid powoduje wady wrodzone i śmierć płodu. W przypadku stosowania leku Bortezomib SUN w skojarzeniu z talidomidem pacjentki muszą przestrzegać zasad programu zapobiegania ciąży w związku z przyjmowaniem talidomidu (patrz ulotka talidomidu).

Antykoncepcja

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak stosować lek Bortezomib SUN

Lekarz prowadzący dostosowuje odpowiednią dla pacjenta dawkę leku Bortezomib SUN na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta (powierzchni ciała). Najczęściej stosowana dawka początkowa leku Bortezomib SUN to 1,3 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy w tygodniu. Lekarz może zmienić dawkę i całkowitą liczbę cykli leczenia w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych i dodatkowych schorzeń (np. wątroby).

Postępujący szpiczak mnogi

- Jeżeli lek Bortezomib SUN jest podawany jako jedyny lek, pacjent otrzyma 4 dawki leku Bortezomib SUN dożylnie lub podskórnie w dniach: 1., 4., 8. i 11., po czym nastąpi 10 dni przerwy w leczeniu. Opisany 21-dniowy okres (3 tygodnie) jest uważany za jeden cykl leczenia. Pacjent może otrzymać do 8 cykli leczenia (24 tygodnie).

Pacjent może również otrzymywać lek Bortezomib SUN razem z lekami: pegylowaną liposomalną dokсорubicyną lub deksametazonem.

- Jeśli lek Bortezomib SUN jest podawany wraz z pegylowaną liposomalną dokсорubicyną, będzie podawany dożylnie lub podskórnie w ramach 21-dniowego cyklu leczenia. Pegylowana liposomalna dokсорubicyna będzie podana w dawce 30 mg/m² we wlewie dożylnym po wstrzyknięciu leku w 4. dniu cyklu leczenia Bortezomib SUN trwającego 21 dni. Pacjent może otrzymać do 8 cykli leczenia (24 tygodnie).
- Jeśli lek Bortezomib SUN jest podawany wraz z deksametazonem, będzie podawany dożylnie lub podskórnie w ramach 21-dniowego cyklu leczenia. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia lekiem Bortezomib SUN. Pacjent może otrzymać do 8 cykli leczenia (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony szpiczak mnogi

Jeżeli pacjent wcześniej nie był leczony z powodu szpiczaka mnogiego i **pacjent nie** kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał lek Bortezomib SUN razem z innymi lekami: melfalanem i prednizonem.

W takim przypadku czas trwania cyklu leczenia wynosi 42 dni (6 tygodni). Pacjent otrzyma 9 cykli leczenia (54 tygodnie).

- Podczas cykli 1–4 lek Bortezomib SUN podaje się dwa razy w tygodniu, w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. oraz 32.
- Podczas cykli 5–9 lek Bortezomib SUN podaje się raz w tygodniu, w dniach: 1., 8., 22. oraz 29. Zarówno melfalan (9 mg/m²), jak i prednizon (60 mg/m²) są podawane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia każdego cyklu.

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu szpiczaka mnogiego i **pacjent** kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał lek Bortezomib SUN dożylnie lub podskórnie razem z innymi lekami: deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem w indukcji leczenia.

- Jeśli lek Bortezomib SUN jest podawany wraz z deksametazonem, będzie podawany dożylnie lub podskórnie w ramach 21-dniowego cyklu leczenia. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. 21-dniowego cyklu leczenia lekiem Bortezomib SUN. Pacjent otrzyma 4 cykle leczenia (12 tygodni).
- W przypadku gdy lek Bortezomib SUN jest podawany z deksametazonem i talidomidem, czas trwania cyklu terapeutycznego wynosi 28 dni (4 tygodnie). Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. 28-dniowego cyklu leczenia lekiem Bortezomib SUN. Talidomid podaje się doustnie raz na dobę w dawce 50 mg do dnia 14. pierwszego cyklu, a gdy dawka jest tolerowana, zwiększa się ją do 100 mg w dniach 15.–28. Następnie można ją zwiększyć do 200 mg na dobę od drugiego cyklu. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony chłoniak z komórek płaszczu

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu chłoniaka z komórek płaszczu, będzie otrzymywał dożylnie lek Bortezomib SUN razem z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem.

Lek Bortezomib SUN jest podawany dożylnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje „okres odpoczynku” bez podawania leków. Czas trwania cyklu leczenia wynosi 21 dni (3 tygodnie). Pacjent może otrzymać do 8 cykli leczenia (24 tygodnie).

Następujące leki podaje się w postaci dożylnych infuzji w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu leczenia lekiem Bortezomib SUN:

rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m².

Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. cyklu leczenia lekiem Bortezomib SUN.

Jak przyjmować lek Bortezomib SUN

Ten lek stosuje się dożylnie lub podskórnie. Lek Bortezomib SUN będzie podawany przez fachowy personel medyczny, mający doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Lek Bortezomib SUN w postaci proszku musi zostać rozpuszczony przed podaniem. Przygotowanie leku przeprowadza fachowy personel medyczny. Następnie sporządzony roztwór jest wstrzykiwany dożylnie lub podskórnie. Wstrzyknięcie dożylne jest przeprowadzane bardzo szybko; trwa to 3-5 sekund. Wstrzyknięcie podskórne podaje się w udo lub brzuch.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bortezomib SUN

Skoro ten lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, jest mało prawdopodobne by pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku.

Jeśli wyjątkowo by do tego doszło, lekarz będzie obserwował pacjenta czy nie wystąpią działania niepożądane.

4. Możliwe działania niepożądane

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

W przypadku pojawienia się następujących objawów należy natychmiast poinformować lekarza:

- skurcze mięśni, osłabienie mięśni;
- splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia, ślepota, drgawki, bóle głowy;
- duszność, obrzęk stóp lub zmiana rytmu serca, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, omdlenia;
- kaszel i trudności z oddychaniem lub ucisk w klatce piersiowej.

Leczenie lekiem Bortezomib SUN może być bardzo często przyczyną zmniejszenia we krwi pacjenta liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi. Dlatego u pacjenta muszą być często wykonywane badania krwi przed oraz w trakcie leczenia lekiem Bortezomib SUN w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek. U pacjenta może dojść do zmniejszenia liczby:

- płytek krwi, w związku z czym 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.

Szpiczak mnogi

Jeśli pacjent otrzymuje lek Bortezomib SUN w leczeniu szpiczaka mnogiego, może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp spowodowane uszkodzeniem nerwu
- zmniejszenie liczby czerwonych i (lub) białych krwinek (patrz wyżej)
- gorączka
- 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
- zmęczenie, uczucie osłabienia
- ból mięśni, ból kości.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- niskie ciśnienie tętnicze, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, które może prowadzić do omdleń
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zmniejszona czynność nerek
- ból głowy
- ogólne złe samopoczucie, ból, zawroty głowy, zamroczenie, uczucie osłabienia lub utraty świadomości
- dreszcze

- zakażenia, między innymi: zapalenie płuc, dróg oddechowych, oskrzeli, zakażenia grzybicze, kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny, objawy grypopodobne
- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiany na całym ciele)
- bóle w klatce piersiowej, zadyszka podczas wykonywania ćwiczeń fizycznych
- różne rodzaje wysypki
- swędzenie skóry, guzki na skórze lub sucha skóra
- zaczerwienienie twarzy lub pękanie naczyń włosowatych
- zaczerwienienie skóry
- odwodnienie
- zgaga, wzdęcia, odbijanie, wiatry, ból brzucha, krwawienie z jelit lub żołądka
- zaburzenia czynności wątroby
- zapalenie jamy ustnej lub warg, suchość w ustach, owrzodzenia jamy ustnej lub ból gardła
- zmniejszenie masy ciała, utrata smaku
- skurcze mięśniowe, osłabienie mięśni, bóle kończyn
- niewyraźne widzenie
- zapalenie spojówek
- krwawienie z nosa
- trudności w zasypianiu, potliwość, lęk, wahania nastroju, nastrój depresyjny, niepokój lub pobudzenie, zmiany stanu psychicznego, dezorientacja
- obrzęki, między innymi wokół oczu i w innych częściach ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca
- niewydolność nerek
- zapalenie żył, zakrzepy krwi w żyłach i płucach
- zaburzenia krzepnięcia krwi
- niewydolność krążenia
- zapalenie osierdzia (zewnątrznej osłonki serca) lub płyn w osierdziu
- zakażenia, między innymi: zakażenia dróg moczowych, grypa, opryszczka, zakażenie ucha i tkanki łącznej
- krew w stolcu, krwawienia z błon śluzowych, np. z jamy ustnej, pochwy
- zaburzenia naczyń mózgowych
- porażenie, drgawki, upadki, zaburzenia ruchowe, nieprawidłowe, zmienione lub osłabione odczuwanie (dotyku, słuchu, smaku, węchu), zaburzenia uwagi, drżenie, drżenia mięśni
- zapalenie stawów, w tym zapalenie stawów palców rąk, nóg i szczęki
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające odpowiednie dotlenienie organizmu. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spłycenie oddechu lub zatrzymanie oddechu, sapanie
- czkawka, zaburzenia mowy
- zwiększenie lub zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu (spowodowane uszkodzeniem nerek), bolesne oddawanie moczu lub krew/białko w moczu, zastój płynów
- zmieniony poziom świadomości, splątanie, pogorszenie lub utrata pamięci
- nadwrażliwość
- utrata słuchu, głuchota, dzwonienie lub dyskomfort w uszach
- zaburzenia hormonalne mogące wpływać na absorpcję soli i wody
- nadczynność tarczycy
- wytwarzanie insuliny na zbyt niskim poziomie lub oporność na prawidłowy poziom insuliny
- podrażnienie lub zapalenie oczu, nadmiernie wilgotne oczy, ból oczu, suche oczy, zakażenia oczu, guzek w powiece (gradówka), zaczerwienienie i obrzęk powieki, wydzielina z oczu, zaburzenia widzenia, krwawienia z oczu
- powiększenie węzłów chłonnych
- sztywność stawów lub mięśni, uczucie ociężałości, ból w pachwinie
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosów

- reakcje uczuleniowe
- zaczerwienienie lub bolesność w miejscu wstrzyknięcia
- bóle jamy ustnej
- zakażenia lub stan zapalny jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelit, czasem z towarzyszącym bólem i krwawieniem, słaba perystaltyka jelit (w tym niedrożność), dyskomfort w jamie brzusznej i przełyku, utrudnione przełykanie, wymioty krwią
- zakażenia skóry
- zakażenia bakteryjne i wirusowe
- zakażenia zębów
- zapalenie trzustki, niedrożność przewodów żółciowych
- ból narządów płciowych, zaburzenia erekcji
- przybranie na wadze
- pragnienie
- zapalenie wątroby
- zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia lub związane z użyciem cewnika naczyniowego
- reakcje i zaburzenia skóry (które mogą być ciężkie i zagrażające życiu), owrzodzenie skóry
- siniaki, upadki i uszkodzenia
- stan zapalny lub krwawienie z naczyń krwionośnych, które może objawiać się jako małe czerwone lub fioletowe plamki (zazwyczaj na nogach) do dużych, podobnych do siniaków, plam podskórnych
- łagodne torbiele
- ciężki odwracalny stan zaburzeń mózgowych, który obejmuje drgawki, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, ból głowy, zmęczenie, splątanie, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- choroby serca, w tym zawał serca, dławica piersiowa
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré)
- napady gorąca
- odbarwienie żył
- zapalenie rdzenia kręgowego
- choroby uszu, krwawienie z uszu
- niedoczynność tarczycy
- zespół Budd–Chiari (objawy kliniczne wywoływane blokadą żył wątrobowych)
- zmieniona lub nieprawidłowa czynność jelit
- krwawienie w mózgu
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczką)
- ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) z objawami takimi jak: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej i (lub) uczucie zawrotów głowy/omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła, co może powodować trudności w oddychaniu i przełykaniu, zapaść
- choroby piersi
- owrzodzenie pochwy
- obrzęk narządów płciowych
- nietolerancja alkoholu
- wyniszczenie lub zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie apetytu
- przetoka
- wysięk w stawach
- torbiel w wyściółce stawu (torbiel maziówkowa)
- złamania kości
- rozpad włókien mięśniowych prowadzący do dalszych powikłań
- obrzęk wątroby, krwawienie z wątroby
- rak nerki

- stan skóry podobny do łuszczycy
- rak skóry
- bladość skóry
- zwiększenie liczby płytek krwi lub plazmocytów (rodzaj białych komórek krwi)
- zakrzep krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa)
- nieprawidłowa reakcja na przetoczenie krwi
- częściowa lub całkowita utrata widzenia
- zmniejszone libido
- ślinienie się
- wytrzeszcz oczu
- nadwrażliwość na światło
- zwiększona częstość oddychania
- ból odbytnicy
- kamica żółciowa
- przepuklina
- skaleczenia
- łamliwe lub słabe paznokcie
- nieprawidłowe odkładanie się białek w narządach
- śpiączka
- owrzodzenie jelit
- niewydolność wielonarządowa
- zgon.

Chłoniak z komórek płaszczka

Jeśli pacjent otrzymuje lek Bortezomib SUN razem z innymi lekami w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie płuc
- utrata apetytu
- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp spowodowane uszkodzeniem nerwu
- nudności lub wymioty
- biegunka
- owrzodzenia jamy ustnej
- zaparcia
- ból mięśni, ból kości
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosa
- zmęczenie, uczucie osłabienia
- gorączka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiany na całym ciele)
- zakażenie wirusem opryszczki
- zakażenia bakteryjne i wirusowe
- zakażenia dróg oddechowych, oskrzeli, mokry kaszel, objawy grypopodobne
- zakażenia grzybicze
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna)
- zbyt małe wytwarzanie insuliny lub oporność na prawidłowe poziomy insuliny
- zastój płynów
- zaburzenia snu
- utrata świadomości
- zmieniony poziom świadomości, splątanie
- zawroty głowy

- przyspieszone tętno, nadciśnienie tętnicze, pocenie się
- nieprawidłowe widzenie, niewyraźne widzenie
- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca
- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi
- nagły spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała, co może prowadzić do omdlenia
- duszność podczas wysiłku
- kaszel
- czkawka
- dzwonięcie w uszach, dyskomfort w uszach
- krwawienie z jelit lub żołądka
- zgaga
- ból brzucha, odbijanie
- utrudnione przełykanie
- zakażenie lub zapalenie żołądka lub jelit
- ból brzucha
- zapalenie jamy ustnej lub warg, ból gardła
- zmiana czynności wątroby
- świąd skóry
- zaczerwienienie skóry
- wysypka
- skurcze mięśni
- zakażenie dróg moczowych
- ból kończyn
- obrzęk obejmujący oczy i inne części ciała
- dreszcze
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- ogólne złe samopoczucie
- zmniejszenie masy ciała
- przybranie na wadze.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- zapalenie wątroby
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), której objawy mogą obejmować: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej, uczucie zawrotów głowy lub omdlenia, ciężki świąd skóry lub pęcherze na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka, gardła, które mogą powodować trudności w przełykaniu, zapaść
- zaburzenia ruchu, porażenie, drżenia mięśniowe
- zawroty głowy
- utrata słuchu, głuchota
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające odpowiednie dotlenienie organizmu. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spłycenie oddechu, lub zatrzymanie oddechu, sapanie
- zakrzepy krwi w płucach
- żółtaczką (zażółcenie skóry i oczu)
- guzek w powiece (gradówka), zaczerwienienie i obrzęk powieki.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób)

- zakrzep krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa)
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku [załączniku V](#).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bortezomib SUN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest podawany natychmiast po sporządzeniu, osoba podająca lek pacjentowi jest odpowiedzialna za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem. Przygotowany roztwór jest jednak stabilny przed podaniem do 8 godzin w temperaturze 25°C, gdy jest przechowywany w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. Całkowity czas przechowywania roztworu przed podaniem nie może przekraczać 8 godzin.

Lek Bortezomib SUN przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera opakowanie leku Bortezomib SUN

- Substancją czynną leku jest bortezomib. Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).
- Pozostałym składnikiem jest mannitol (E 421).

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych:

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

Roztwór do wstrzykiwań podskórnych:

Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Jak wygląda lek Bortezomib SUN i co zawiera opakowanie

Bortezomib SUN, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jest białym lub białawym zbitym lub sypkim proszkiem.

Każde opakowanie leku Bortezomib SUN zawiera szklaną fiolkę 10 ml zamkniętą jasnozielonym aluminiowym uszczelnieniem z nasadką, w przezroczystym blistrze.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Εεετι/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 214 403 99 192

España

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

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

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

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
Hayes
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO WSTRZYKNIĘCIA DOŻYLNEGO

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

NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ ZASAD TECHNIKI ASEPTYCZNEJ PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM BORTEZOMIB SUN, PONIEWAŻ NIE ZAWIERA ON SUBSTANCJI KONSERWUJĄCYCH.

- 1.1. **Przygotowanie fiołki 3,5 mg: ostrożnie dodać 3,5 ml** jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek Bortezomib SUN, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

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 wytrąconego osadu i nie jest przebarwiony. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrąconego osadu roztwór należy wyrzucić. Należy upewnić się, że zostanie podana właściwa dawka **drogą dożylną** (1 mg/ml).
- 1.3. Lek po rekonstytucji jest pozbawiony konserwantów i powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Przygotowany roztwór zachowuje jednak stabilność chemiczną i fizyczną do 8 godzin przed podaniem, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce. Całkowity czas przechowywania roztworu w strzykawce przed podaniem nie może przekraczać 8 godzin. 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

- Po rozpuszczeniu należy pobrać odpowiednią ilość przygotowanego roztworu zgodnie z dawką wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta.
- Przed podaniem należy sprawdzić dawkę i stężenie leku w strzykawce (należy upewnić się czy strzykawka jest przeznaczona do podania dożylnego).
- Roztwór leku wstrzyknąć w trwającym 3–5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) przez założony centralnie lub obwodowo cewnik dożylny.
- Dożylny cewnik, przez który podano lek, należy przepłukać niewielką ilością jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Bortezomib SUN, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań PODAJE SIĘ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIC. Nie podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

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.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Tylko fiołka 3,5 mg może służyć do podania podskórnego, jak niżej przedstawiono.

1. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO WSTRZYKNIĘCIA PODSKÓRNEGO

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

NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ ZASAD TECHNIKI ASEPTYCZNEJ PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM BORTEZOMIB SUN, PONIEWAŻ NIE ZAWIERA ON SUBSTANCJI KONSERWUJĄCYCH.

- 1.1. **Przygotowanie fiołki 3,5 mg: ostrożnie dodać 1,4 ml** jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek Bortezomib SUN, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 2,5 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 wytrąconego osadu i nie jest przebarwiony. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub osadu roztwór należy wyrzucić. Należy upewnić się, że zostanie podana właściwa dawka drogą **podskórną** (2,5 mg/ml).
- 1.3. Lek po rekonstytucji jest pozbawiony konserwantów i powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Przygotowany roztwór zachowuje jednak stabilność chemiczną i fizyczną do 8 godzin przed podaniem, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce. Całkowity czas przechowywania roztworu w strzykawce przed podaniem nie może przekraczać 8 godzin. 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

- Po rozpuszczeniu należy pobrać odpowiednią ilość przygotowanego roztworu zgodnie z dawką wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta.
- Przed podaniem należy sprawdzić dawkę i stężenie leku w strzykawce (należy upewnić się czy strzykawka jest przeznaczona do podania podskórnego).
- Roztwór leku wstrzyknąć podskórną, pod kątem 45–90°.
- Przygotowany roztwór podaje się podskórną w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po stronie prawej lub lewej).
- Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć.
- W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym leku Bortezomib SUN zaleca się podawać podskórną roztwór leku Bortezomib SUN o mniejszym stężeniu (rozcieńczenie 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylną.

Bortezomib SUN, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań PODAJE SIĘ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE. Nie podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

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.