

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na intravenóznou injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biela až sivobiela hmota alebo prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

VELCADE je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu kostnej drene.

VELCADE sa v kombinácii s melfalanom a prednizónom indikuje na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou kostnej drene.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a podávať pod dohľadom lekára, ktorý má kvalifikáciu a skúsenosti s podávaním chemoterapeutických látok. VELCADE musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom.

VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie.

VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie.

VELCADE sa nemá podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

#### Dávkovanie pri monoterapii

Odporúčaná úvodná dávka bortezomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela podávaná intravenóznou injekciou dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe počas 12. – 21. dňa. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami VELCADE má uplynúť aspoň 72 hodín.

Odporúča sa, aby pacienti, u ktorých sa potvrdila kompletná terapeutická odpoveď, absolvovali ďalšie 2 terapeutické cykly s VELCADE. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby s VELCADE.

V súčasnosti sú dostupné len obmedzené údaje o opakovanej liečbe s VELCADE.

### Úpravy dávky počas liečby a reinitializácie liečby pri monoterapii

Liečba s VELCADE sa musí prerušiť pri objavení sa akejkolvek nehematologickej toxicity 3. stupňa alebo hematologickej toxicity 4. stupňa, s výnimkou neuropatie, ako je popísané nižšie (pozri tiež časť 4.4). Po ústupe príznakov toxicity je možné opäť začať liečbu s VELCADE v dávke zredukovanej o 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> redukovaná na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> redukovaná na 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Ak známky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavia aj pri najnižšej dávke, musí sa zvážiť prerušenie liečby VELCADE, okrem prípadov, keď prínos liečby výrazne prevyšuje jej riziko.

### Neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých v súvislosti s liečbou bortezomibom došlo k vzniku neuropatickej bolesti a/alebo k periférnej neuropatii, by mali byť liečení podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou ťažkou neuropatiou môžu byť liečení s VELCADE len po starostlivom zvážení pomeru riziko/prínos liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané\* zmeny dávkovania bortezomibu v súvislosti s neuropatiou

Stupeň neuropatie	Zmena dávkovania
1. stupeň (asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia) bez bolesti alebo straty funkcie	Žiadna
1. stupeň s bolesťou alebo 2. stupeň (stredne závažné symptómy; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (z angl. Activities of Daily Living, ADL)**)	Znížiť dávku VELCADE na 1,0 mg/m <sup>2</sup> alebo Zmeniť liečbu VELCADE na 1,3 mg/m <sup>2</sup> jedenkrát za týždeň.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné symptómy; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu s VELCADE do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu s VELCADE, znížiť dávku na 0,7 mg/m <sup>2</sup> jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce dôsledky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo ťažká autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu s VELCADE

\* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a z post-marketingových skúseností. Klasifikácia založená na Všeobecných kritériách toxicity CTCAE verzia 4.0 podľa NCI.

\*\* *Inštrumentálne ADL*: týkajú sa prípravy jedla, nakupovania potravín alebo oblečenia, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi a pod.

\*\*\* *Sebestačné ADL*: týkajú sa kúpania, obliekania a vyzliekania, samostatného príjmu potravy, použitia toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky a majú byť liečení odporúčanou dávkou. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou lieku VELCADE zníženou na 0,7 mg/m<sup>2</sup> na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť nasledovné zvýšenie na 1,0 mg/m<sup>2</sup> alebo ďalšie zníženie na 0,5 mg/m<sup>2</sup> v závislosti od tolerovateľnosti pacientom (pozri tabuľku 2 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 2: Odporúčaná úprava úvodnej dávky lieku VELCADE u pacientov s poruchou funkcie pečene

Úroveň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava úvodnej dávky
Mierna	≤ 1,0x ULN	> ULN	Žiadna
	> 1,0x–1,5x ULN	Každá	Žiadna
Stredne závažná	> 1,5x–3x ULN	Každá	Znížte VELCADE na 0,7 mg/m <sup>2</sup>

Závažná	> 3x ULN	Každá	v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na 1,0 mg/m <sup>2</sup> alebo ďalšie zníženie dávky na 0,5 mg/m <sup>2</sup> v nasledujúcich cykloch v závislosti od tolerovateľnosti pacientom.
---------	----------	-------	--

Skratky: SGOT = sérum glutamátalacetáttransamináza (z angl. serum glutamic oxaloacetic transaminase); AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normy (z angl. upper limit of the normal range).  
\*Na základe klasifikácie pracovnej skupiny pre poruchy orgánov NCI (z angl. National Cancer Institute) pre kategórie porúch funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná).

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či sú farmakokinetiky bortezomibu ovplyvnené u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez dialýzy (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, VELCADE sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

Nie sú dostupné dôkazy o potrebe úpravy dávkovania u pacientov starších ako 65 rokov.

#### Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku VELCADE u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Dávkovanie pri kombinovanej liečbe

VELCADE 1 mg sa podáva intravenóznou injekciou v kombinácii s perorálnym melfalanom a perorálnym prednizónom v deviatich liečebných cykloch tak, ako sa uvádza v tabuľke 3. 6-týždňové obdobie sa považuje za jeden liečebný cyklus. V 1. – 4. cykle sa VELCADE podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa VELCADE podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Melfalan a prednizón sa podávajú perorálne 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami lieku VELCADE má uplynúť minimálne 72 hodín.

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie pre VELCADE v kombinácii s melfalanom a prednizónom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom

VELCADE dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	--	--	4. deň	8. deň	11. deň	pauza	22. deň	25. deň	29. deň	32. deň	pauza
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
VELCADE jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2	3	4	5		6		
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	--	--	--	8. deň	pauza	22. deň	29. deň		pauza		
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	pauza	--			pauza		

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizón

#### Úpravy dávky počas liečby a po obnovení liečby pri kombinovanej liečbe

Pred začatím nového cyklu liečby:

- Počet krvných doštičiek má byť  $\geq 70 \times 10^9/l$  a absolútny počet neutrofilov má byť  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ne-hematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň

Tabuľka 4: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopénie, alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopénia s krvácaním</li> </ul>	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalanu o 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak je počet krvných doštičiek <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> alebo ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> v deň, kedy má byť podaný VELCADE (iný ako 1. deň)</li> </ul>	Liečba VELCADE sa má odložiť.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak nie je podaných niekoľko dávok VELCADE v cykle (<math>\geq 3</math> dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo <math>\geq 2</math> dávky počas podávania jedenkrát týždenne)</li> </ul>	Dávka VELCADE sa má znížiť o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ , alebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
<i>Stupeň <math>\geq 3</math> ne-hematologickej toxicity</i>	Liečba VELCADE sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu VELCADE znovu začať so znížením o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ , alebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Ak sa v súvislosti s VELCADE vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku VELCADE tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Ďalšie informácie o melfalane a prednizóne nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

#### Spôsob podania

##### *Intravenózna injekcia*

VELCADE 1 mg je určený len na intravenózne podanie. Roztok sa po rekonštitúcii podáva ako 3-5 sekundový bolus intravenózne injekcie cez periférny alebo centrálny intravenózne katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami lieku VELCADE má uplynúť minimálne 72 hodín.

#### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na bortezomib, bór alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.  
Akútna difúzna infiltrácia pľúcna a perikardiálna choroba.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### *Intratekálne podanie*

Po neúmyselnom podaní lieku VELCADE intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. VELCADE 1 mg je určený len na intravenózne podanie, zatiaľ čo VELCADE 3,5 mg je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie. VELCADE sa nemá podávať intratekálne.

##### *Gastrointestinálna toxicita*

Gastrointestinálna toxicita, zahrňujúca nauzeu, diareu, vracanie a zápchu, sa veľmi často vyskytuje počas liečby s VELCADE. Mimoriadne sa zaznamenali prípady ilea (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí majú problémy s obštipáciou, sa majú preto starostlivo sledovať.

##### *Hematologická toxicita*

Liečba s VELCADE sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopénia, neutropénia a anémia). V štúdií fázy III, ktorá hodnotila VELCADE (podávaný intravenózne) verzus dexametazón, bola najčastejšou formou hematologickej toxicity prechodná trombocytopénia. V štúdií fázy II bol

počet trombocytov najnižší v 11. deň každého cyklu liečby s VELCADE. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopenia, ani v rozšírenej štúdii fázy II. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % z východiskovej hodnoty. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopenie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov <75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet ≤ 25 000/μl, vrátane 14 % pacientov s <10 000/μl, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov >75 000/μl, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet ≤25x10<sup>9</sup>/l. Počet trombocytov sa má stanoviť pred každou dávkou lieku VELCADE. Ak je počet trombocytov < 25 000/μl, alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalanom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/μl, terapia liekom VELCADE sa má zastaviť a po obnovení ich počtu sa môže znovu začať redukovanou dávkou (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť prínos liečby oproti možnému riziku, predovšetkým v prípade strednej až ťažkej trombocytopenie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby s VELCADE sa má preto často monitorovať celkový krvný obraz (CBC) spolu s diferenciálnym krvným obrazom, vrátane počtu krvných doštičiek.

#### *Reaktivácia vírusu herpes zoster*

U pacientov liečených VELCADE sa má zvážiť antivírusová profylaxia. V štúdii fázy III u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom bola celková incidencia reaktivácie herpesu zoster častejšia u pacientov liečených s VELCADE+melfalan+prednizón v porovnaní s melfalan+prednizón (14 % verzus 4 %).

#### *Periférna neuropatia*

Liečba s VELCADE je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzoricá. Napriek tomu boli hlásené prípady vážnej motorickej neuropatie so senzoricou periférnou neuropatiou alebo bez senzorickej periférnej neuropatie. Výskyt periférnej neuropatie sa zvyšuje na začiatku liečby a vrchol bol pozorovaný počas 5. cyklu.

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať príznaky neuropatie ako je pocit pálenia, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, dyskomfort, neuropatická bolesť alebo slabosť.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky, schémy alebo cesty podania na subkutánnu (použitím VELCADE 3,5 mg) (pozri časť 4.2). V štúdii fázy III, porovnávajúcej VELCADE (podávaný intravenózne) vz. dexametazón, sa neuropatia zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou a zlepšenie sa zaznamenalo u 51 % pacientov s ≥ 2. stupňom periférnej neuropatie. Vymiznutie sa zaznamenalo u 71 % pacientov s 3. alebo 4. stupňom periférnej neuropatie alebo s periférnou neuropatiou vedúcou k ukončeniu liečby s VELCADE (podávaným intravenózne) v štúdii fázy II. Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim účinkom ako je posturálna hypotenzia a ťažká obštipácia s ileom. Informácie o autonómnej neuropatii a jej vzťahu k týmto nežiaducim účinkom sú však obmedzené.

#### *Záchvaty*

Záchvaty sa menej často zaznamenali u pacientov, u ktorých neboli v anamnéze zaznamenané záchvaty alebo epilepsia. Špeciálna starostlivosť sa vyžaduje u liečených pacientov s akýmikoľvek rizikovými faktormi vzniku záchvatov.

#### *Hypotenzia*

Liečba s VELCADE je často spojená s ortostatickou/posturálnou hypotenziou. Väčšina nežiaducich účinkov je miernej až stredne ťažkej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby s VELCADE (podávaným intravenózne), nemali známky ortostatickej hypotenzie pred liečbou s VELCADE. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali synkopické príhody. Vznik ortostatickej/posturálnej hypotenzie nebol akútne spojený s podaním bolusu infúzie VELCADE. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s bortezomibom alebo

bortezomib môže zhoršovať základné ochorenie, ako napríklad diabetickú alebo amyloidnú neuropatiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so známou anamnézou synkopy spojenou s užívaním liekov spôsobujúcich hypotenziu alebo u pacientov dehydratovaných v dôsledku opakujúcej sa diarei alebo vracania. Manažment ortostatickej/posturálnej hypotenzie môže zahŕňať úpravu antihypertenzívnych liekov, rehydratáciu alebo podávanie mineralokortikoidov a/alebo sympatomimetík. Pacienti majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia príznaky ako závraty, omámenosť alebo stratu vedomia.

#### *Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)*

U pacientov liečených liekom VELCADE boli hlásené prípady PRES. PRES je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatmi, hypertenziou, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa snímka mozgu, najmä magnetická rezonancia. U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRES, treba ukončiť podávanie lieku VELCADE.

#### *Zlyhanie srdca*

Akútny rozvoj alebo zhoršenie kongestívneho zlyhania srdca a/alebo nový pokles ejekčnej frakcie ľavej komory sa vyskytli počas liečby bortezomibom. V randomizovanej porovnávacej štúdií fázy III bola incidencia srdcového zlyhania v skupine liečenej s VELCADE (podávaným intravenózne) porovnateľná s incidenciou v skupine liečenej dexametazónom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom znakov a symptómov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

#### *Výšetrenie na elektrokardiograme*

V klinických štúdiách boli pozorované jednotlivé prípady predĺženia QT-intervalu, príčina nebola objasnená.

#### *Plúcne poruchy*

U pacientov liečených VELCADE (pozri časť 4.8) bola hlásená akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútneho respiračného zlyhania (ARDS). Niektoré z týchto príhod boli smrteľné. Pred začiatkom liečby sa odporúča vykonať röntgen hrudníka, aby sa stanovilo, či sú potrebné akékoľvek ďalšie diagnostické opatrenia a ktorý bude slúžiť ako východisko v prípade zmien na pľúcach po ukončení liečby.

Pri výskyte nových alebo zhoršených pľúcnych príznakov (napr. kašeľ, dyspnoe) sa má okamžite stanoviť diagnóza a pacienti sa majú podrobiť vhodnej liečbe. Pred pokračovaním liečby s VELCADE sa má zvážiť miera jej prínosu/rizika.

V klinickej štúdií dvaja pacienti (z dvoch), ktorým sa podávala vysoká dávka cytarabínu (2 g/m<sup>2</sup> denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín s daunorubicínom a VELCADE z dôvodu relapsu akútnej myeloidnej leukémie, zomreli na ARDS v počiatočnom štádiu liečby a štúdiá sa ukončila. Z toho dôvodu sa táto špecifická liečba so súčasne podávanou vysokou dávkou cytarabínu (2 g/m<sup>2</sup> denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín neodporúča.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s mnohopočetným myelómom sú renálne komplikácie častejšie. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôsledne sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Bortezomib je metabolizovaný pečeňovými enzýmami. Expozícia bortezomibu je zvýšená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene; títo pacienti majú byť liečení zníženými dávkami lieku VELCADE a starostlivo sledovaní z dôvodu toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Reakcie pečene*

U pacientov vo vážnom stave, ktorí sú liečení liekom VELCADE a súčasne viacerými liekmi, bolo menej často hlásené hepatálne zlyhanie. Ďalšie hlásené pečeňové reakcie zahŕňajú zvýšenie

pečňových enzýmov, hyperbilirubinému a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

#### *Syndróm lýzy tumoru*

Pretože bortezomib je cytotoxická látka a môže rýchlo ničiť malígne plazmatické bunky, môžu sa vyskytnúť komplikácie syndrómu lýzy tumoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu lýzy tumoru sú tí, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať a majú byť urobené vhodné opatrenia.

#### *Súčasné podávanie liekov*

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii s potenciálnymi CYP3A4-inhibítormi. Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa bortezomib kombinuje s CYP3A4- alebo CYP2C19 substrátmi (pozri časť 4.5).

Normálna funkcia pečene musí byť potvrdená a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú perorálne hypoglykemiká (pozri časť 4.5).

#### *Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie*

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Podávanie bortezomibu sa má prerušiť, ak sa vyskytnú ťažké reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vitro* štúdie ukazujú, že bortezomib je slabý inhibítor izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Na základe obmedzeného podielu (7 %) CYP2D6 na metabolizme bortezomibu, sa nepredpokladá vplyv fenotypu slabého metabolizéru CYP2D6 na celkovú dispozíciu bortezomibu.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na bortezomib, preukázala priemerný nárast AUC bortezomibu o 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok omeprazolu, silného CYP2C19 inhibítora, na bortezomib, sa nezaznamenal žiaden významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 17 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na bortezomib, potvrdila priemernú redukciu AUC bortezomibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné užívanie bortezomibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) sa neodporúča, pretože sa môže znížiť účinnosť.

V tej istej interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok dexametazónu, slabšieho induktora CYP3A4, na bortezomib (podávaný intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalanu-prednizónu na bortezomib (podávaný intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC bortezomibu na základe údajov od 21 pacientov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Počas klinických skúšok sa u diabetických pacientov, ktorí užívali perorálne hypoglykemiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami môže byť potrebné starostlivo monitorovať hladiny glukózy v krvi a upraviť dávkovanie antidiabetík.



## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bortezomibu. Muži a ženy s reprodukčným potenciálom musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas a ešte 3 mesiace po liečbe.

### Gravidita

Teratogénny potenciál bortezomibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal bortezomib žiadny vplyv na embryonálny/fetálny vývoj u potkanov a králikov pri najvyšších tolerovaných dávkach v tehotenstve. Nerealizovali sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili vplyv bortezomibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). VELCADE sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu liekom VELCADE.

Ak sa VELCADE podáva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

### Laktácia

Nie je známe, či sa bortezomib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich účinkov u dojčených novorodencov má byť laktácia počas liečby s VELCADE prerušená.

### Fertilita

S VELCADE sa nevykonali štúdie zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VELCADE má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby s VELCADE sa môže vyskytnúť veľmi často únava, často závraty, menej často synkopa a ortostatická/posturálna hypotenzia alebo často rozmazané videnie. Preto pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby s VELCADE sú nauzea, diareja, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopenia, anémia, neutropénia, periférna neuropatia (vrátane senzorickej), bolesť hlavy, parestézia, znížená chuť do jedla, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgia. Medzi závažné nežiaduce účinky hlásené menej často počas liečby s VELCADE patrí zlyhanie srdca, syndróm lýzy tumoru, pľúcna hypertenzia, PRES, akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba a zriedkavo autonómna neuropatia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

U nežiaducich účinkov v tabuľke 5 investigátori predpokladali minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k lieku VELCADE. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 3 628 pacientov, z ktorých bolo 2 606 pacientov liečených dávkou 1,3 mg/m<sup>2</sup> lieku VELCADE. Týchto 2 606 pacientov zahŕňa:

- 2 068 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii intravenózne
- 369 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v kombinácii s melfalanom a prednizónom intravenózne
- 147 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii subkutánne
- 22 pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B buniek, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii intravenózne.

Celkovo sa VELCADE podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 2 584 pacientom. Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 5 bola vytvorená použitím verzie 13.1 MedDRA. Zaradené sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sa neobjavili v klinických štúdiách.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených s VELCADE v monoterapii alebo v kombinácii

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, infekcia*, herpes simplex*, plesňové infekcie*
	Menej časté	sepsa*, bronchopneumónia, infekcia vírusom herpesu*, bakterémia (vrátane stafylokokovej), hordeolum, chrípka, celulitída, infekcia súvisiaca so zariadením, kožná infekcia*, infekcia ucha*, infekcia zubov*
	Zriedkavé	meningitída (vrátane bakteriálnej), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, eryzipel, genitálny herpes, stafylokoková infekcia, tonzilitída, ovčie kiahne, mastoiditída, postvírusový únavový syndróm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	malígne nádory
	Zriedkavé	plazmocelulárna leukémia, karcinóm renálnych buniek, hmota, plesňové mykózy, benígne nádory
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia*, leukopénia*
	Časté	lymfopénia*
	Menej časté	pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymphadenopatia
	Zriedkavé	syndróm hyperviskozity, trombocytopenická purpura*, bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov
Poruchy imunitného systému	Menej časté	hypersenzitivita*
	Zriedkavé	anafylaktický šok, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	hypertyroidizmus*, nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu
	Zriedkavé	Cushingov syndróm*, hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znižená chuť do jedla
	Časté	nerovnováha elektrolytov*, dehydratácia, abnormalita enzýmov*, hyperurikémia*
	Menej časté	syndróm lýzy tumoru, nedostatočné prospievanie*, hypoglykémia*, hyperglykémia, hypoproteinémia*, zadržiavanie tekutín, hypovolémia

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	acidóza, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, diabetes mellitus*, hyperproteinémia*, hypourikémia*, metabolická porucha, deficit vitamínu B komplex, deficit vitamínu B12, dna, hyperamonémia*, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	Časté	zmeny nálady*, úzkosť*, poruchy spánku*
	Menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, zmätenosť*, nepokoj
	Zriedkavé	samovražedné myšlienky*, psychické poruchy*, abnormálne sny, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna neuropatia*, periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*, bolesť hlavy*
	Časté	periférna motorická neuropatia, strata vedomia (vrátane synkopy), točenie hlavy*, dysgeúzia*, letargia
	Menej časté	intrakraniálna hemorágia*, tremor, periférna senzomotorická neuropatia, ataxia*, dyskinézia*, poškodenie pamäti*, encefalopatia*, porucha rovnováhy, neurotoxická, presynkopa, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia
	Zriedkavé	opuch mozgu, cerebrálna hemorágia, tranzitórny ischemický atak, nerovnováha autonómneho nervového systému, autonómna neuropatia, kŕče, ochrnutie lebky*, paralýza*, paréza*, syndróm mozgového koreňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, bližšie nešpecifikovaná kognitívna porucha, motorická dysfunkcia, bližšie nešpecifikovaná porucha nervového systému, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia
Poruchy oka	Časté	opuch oka*, abnormálne videnie*, konjunktivitída*, suchosť oka*
	Menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, zápal oka*, očná hyperémia, diplopia, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka
	Zriedkavé	lézie rohovky*, exoftalmus, retinitída, skotóm, bližšie nešpecifikované poruchy oka (vrátane očného viečka), získaná dakryoadenitída, fotofóbia, fotopsia, optická neuropatia#, rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu*),
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo*
	Menej časté	porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), dyzakúzia*, tinnitus*, ušný diskomfort*
	Zriedkavé	krvácanie ucha, bližšie nešpecifikovaná porucha ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zlyhanie srdca*, tachykardia*
	Menej časté	kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída*, kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	atriálne trepotanie, infarkt myokardu*, atrioventrikulárny blok*, kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku), torsade de pointes, nestabilná angína, insuficiencia koronárnych artérií, ventrikulárne zlyhanie vľavo, inkompetencia mitrálnej chlopne, sínusová zástava,
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia*
	Menej časté	hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie, hematóm*, nedostatočná periférna cirkulácia*, nával horúčavy, vaskulitída, bledosť
	Zriedkavé	periférna embólia, lymfoedém, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ*
	Menej časté	pľúcna embólia, pleurálny výpotok, pľúcny edém (vrátane akútneho), bronchospazmus, chronická obštrukčná pulmonálna choroba*, hypoxémia*, pľúcna hypertenzia, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, pľúcna fibróza, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	Zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútneho respiračného zlyhania, apnoe, pneumotorax, atelektáza, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, zúženie hrdla, sucho v krku, bronchiálna hyperreaktivita, zvýšená sekrécie horných dýchacích ciest, podráždenie hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	vracanie, diarea*, nauzea, zápcha, bolesť brucha (vrátane gastrointestinálnej bolesti)*
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálny diskomfort, poruchy úst*, flatulencia
	Menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej), hemateméza, opuch pery*, ulcerácie v ústach*, ileus*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndróm dráždivého čreva, ezofagitída, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, napínanie na vracanie, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy*, tvorba pľuzgierov v ústach a hltane*
	Zriedkavé	akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análneho sfinktera, fekalóm, výtok z rekta, bolesť pery, periodontitída, povrchová trhlina pri ritnom otvore, zmena činnosti čriev, proktalgia, abnormálna stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	abnormalita pečeneového enzýmu*
	Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene), hepatitída*, cholestáza

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka*
	Časté	urtikária, pruritus*, erytém, dermatitída*, suchá koža
	Menej časté	akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, porucha vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, kožné uzlíky*, psoriáza, syndróm palmárno-plantárnej erythrodyzestézie, hyperhidróza, nočné potenie, akné*, krvavé pľuzgiere, porucha pigmentácie*, ochorenie nechtov
	Zriedkavé	multiformný erytém, reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltrácia, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, pľuzgier, studený pot, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, bližšie nešpecifikovaná kožná porucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*
	Časté	svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť
	Menej časté	záškľby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatia*, pocit ťažoby
	Zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeľuste, porucha kostí, daktylitída, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	poškodenie obličiek*, chronické zlyhanie obličiek*
	Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, infekcia močových ciest*, hematúria*, retencia moču, dyzúria*, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria
	Zriedkavé	renálna kolika, podráždenie močového mechúra, abnormálny zápach moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia, porucha semeníkov*
	Zriedkavé	prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemeníkov, epididymitída, bolesť panvy, ulcerácia vulvy
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Zriedkavé	aplázia, gastrointestinálne malformácie, ichtyóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, reakcia v mieste podania injekcie*, nevoľnosť*

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Menej časté	smrť (vrátane náhleho úmrtia), zhoršenie celkového zdravotného stavu*, opuch tváre*, bolesť v hrudi, porucha slizníc*, porucha pohybu, pocit chladu, extravazácia*, komplikácie súvisiace s katétrom*, smäd, hrudníkový diskomfort, pocit zmeny telesnej teploty*, bolesť v mieste podania injekcie*
	Zriedkavé	krvácanie v mieste podania injekcie*, hernia*, flebitída v mieste podania injekcie*, oslabenie liečenia, zápal, citlivosť, vred, podráždenosť, bolesť na hrudi nesúvisiaci so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, pocit cudzieho tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zníženie telesnej hmotnosti
	Menej časté	hyperbilirubinémia*, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	Zriedkavé	zníženie megakaryocytov, zvýšenie PO <sub>2</sub> , zníženie hladiny bikarbonátu v krvi, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi*, abnormality na elektrokardiograme*, abnormálny Medzinárodný normalizovaný pomer*, zvýšenie hladiny beta 2 mikroglobulínu, zníženie hladiny kreatinínu v krvi, test na cytomegalovírus, zníženie gastrického pH, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, zníženie hladiny testosterónu v krvi, prítomnosť proteínu v moči, zvýšenie hladiny feritínu v sére, zvýšenie pH moču
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	pád, pomliaždenie
	Zriedkavé	zlomenina lebky, reakcie na transfúziu, zimnica*, poranenie tváre, poranenie kĺbov, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágu

\*Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA

# Postmarketingové hlásenia

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

##### *Reaktivácia vírusu herpes zoster*

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v ramene Vc+M+P. Incidencia herpes zoster v ramene Vc+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

#### **4.9 Predávkovanie**

U pacientov, predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou bolo spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopenie s fatálnymi následkami. Pre predklinické farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, pozri časť 5.3.

Pri predávkovaní bortezomibom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú monitorovať životné funkcie pacientov a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť na udržanie krvného tlaku (ako tekutiny, presoriká a/alebo inotropné látky) a telesnej teploty (pozri časti 4.2 a 4.4).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX32

#### Spôsob účinku

Bortezomib je proteazómový inhibítor. Je špeciálne vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov. Proteazóm 26S je veľký proteínový komplex, ktorý degraduje ubiquitinizované proteíny. Ubiquitin-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržuje homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielenej proteolyze a ovplyvňuje mnohosignálové kaskády vo vnútri bunky, čo nakoniec vedie k smrti nádorovej bunky.

Bortezomib je vysoko selektívny na proteazóm. V koncentráciách 10  $\mu\text{m}$ , bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1500-krát selektívnejší na proteazóm ako na svoj ďalší cieľový enzým. Kinetika proteazómovej inhibície sa sledovala *in vitro* a ukázalo sa, že bortezomib sa uvoľňuje z proteazómu s polčasom ( $t_{1/2}$ ) 20 minút, čím sa demonštrovala reverzibilita proteazómovej inhibície bortezomibom.

Bortezomibom sprostredkovaná proteazómová inhibícia ovplyvňuje nádorové bunky mnohými spôsobmi, zahrňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kappa B (NF-kB). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. U myelómov bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene.

Experimenty ukázali, že bortezomib je cytotoxický pre rôzne typy nádorových buniek a že nádorové bunky sú citlivejšie na proapoptotické vplyvy proteazómovej inhibície ako zdravé bunky. Bortezomib spôsobuje redukciu rastu tumoru *in vivo* v mnohých predklinických modeloch tumorov vrátane mnohopočetného myelómu.

Údaje z modelov *in vitro*, *ex-vivo* a modelov zvierat s bortezomibom potvrdzujú, že bortezomib zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje funkciu osteoklastov. Tieto účinky boli pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom, u ktorých sa vyskytlo pokročilé osteolytické ochorenie.

#### Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom mnohopočetnom myelóme

Vykonala sa prospektívna, medzinárodná, randomizovaná (1:1), otvorená klinická štúdia fázy III (VISTA) s 682 pacientmi, aby sa zistilo, či VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> podaný intravenózne) v kombinácii s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednizónom (60 mg/m<sup>2</sup>) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednizónom (60 mg/m<sup>2</sup>) u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom. Liečba sa podávala maximálne v 9 cykloch (približne 54 týždňov) a predčasne ukončená bola v prípade progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 71 rokov, 50 % bolo mužov, 88 % bolo belochov a priemerné hodnotenie celkového stavu Karnofsky bolo u pacientov 80. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/lahkých reťazcov u 63 %/25 %/8 % prípadov, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek 221,5/l. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min (3 % v každom ramene).

V čase dopredu určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľ, čas do progresie, a pacientom z ramena M+P bola ponúknutá liečba Vc+M+P. Priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej Vc+M+P (miera rizika=0,695, p=0,00043), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze lieku



VELCADE. Stredná hodnota prežívania pre skupinu Vc+M+P bola 56,4 mesiacov v porovnaní so 43,1 pre skupinu liečenú M+P. Výsledky účinnosti sa uvádzajú v tabuľke 6:

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti po záverečnej aktualizácii údajov o prežívaní v štúdiu VISTA

Výsledná účinnosť	Vc+M+P n=344	M+P n=338
<b>Čas do progresie</b>		
Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Prežívanie bez progresie</b>		
Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Celkové prežívanie*</b>		
Udalosti (úmrtnia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Miera odpovede</b>	n=337	n=331
populácia <sup>e</sup> n = 668		
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
NCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-hodnota <sup>d</sup>	<10 <sup>-10</sup>	
<b>Zníženie sérového M-proteínu</b>	n=336	n=331
populácia <sup>g</sup> n=667		
>=90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Čas do prvej odpovede v CR + PR</b>		
Stredná hodnota	1,4 mo	4,2 mo
<b>Stredná hodnota<sup>a</sup> trvania odpovede</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 mo	13,1 mo
<b>Čas do ďalšej liečby</b>		
Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462, 0,671)	

Výsledná účinnosť	Vc+M+P n=344	M+P n=338
p-hodnota <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplanov-Meierov odhad

<sup>b</sup> Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory:  $\beta_2$ -mikroglobulín, albumín a región. Miera rizika menšia ako 1 znamená výhodu pre VMP

<sup>c</sup> Nominálna p-hodnota založená na rozvrstvenom log-rank teste upravenom pre stratifikačné faktory:  $\beta_2$ -mikroglobulín, albumín a región

<sup>d</sup> p-hodnota pre mieru odpovede (CR + PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant testu upraveného pre stratifikačné faktory

<sup>e</sup> Reagujúca populácia zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie

<sup>f</sup> CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response). EBMT kritérium

<sup>g</sup> Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylučovania

\* Aktualizácia údajov o prežívaní na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov

mo: mesiace

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)

### Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť lieku VELCADE (podávanom intravenózne) sa hodnotila v 2 štúdiách pri odporúčanej dávke 1,3 mg/m<sup>2</sup>: v randomizovanej porovnávacej štúdii fázy III (APEX) s dexametazónom (Dex) u 669 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili 1 – 3 predchádzajúce liečby, a v jednoramennej štúdii fázy II u 202 pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 2 predchádzajúce liečby, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej liečbe.

V štúdii fázy III liečba s VELCADE viedla k signifikantne dlhšiemu času do progresie, k signifikantnému predĺženiu prežívania a k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí, v porovnaní s liečbou s dexametazónom (pozri tabuľku 7), u všetkých pacientov, ako aj u pacientov, ktorí podstúpili 1 predchádzajúcu terapiu. Na základe výsledkov plánovanej predbežnej analýzy, bola liečba v dexametazónovej skupine podľa odporúčania komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý VELCADE bez ohľadu na stav ich ochorenia. Kvôli tejto skorej zmene liečby je priemerná dĺžka následného sledovania u prežívajúcich pacientov 8,3 mesiacov. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežitia signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší vo VELCADE skupine.

Zo 669 zapísaných pacientov, bolo 245 (37 %) vo veku 65 rokov alebo starších. Parametre odpovede ako aj TTP boli nezávisle od veku aj naďalej signifikantne lepšie pre VELCADE. Bez ohľadu na počiatočné hladiny  $\beta_2$ -mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežitie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené vo VELCADE skupine.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Medián prežitia všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie <1 až 36+ mesiacov). Toto prežitie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežitia očakávaný konzultovanými investigátormi pre podobnú populáciu pacientov. Pri multivariačnej analýze, bol počet odpovedí nezávislý od typu myelómu, výkonnostného stavu, delécie chromozómu 13 alebo od počtu a typu predchádzajúcej terapie. Pacienti, ktorí absolvovali 2-3 predchádzajúce terapeutické schémy mali frekvenciu odpovede 32 % (10/32) a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém mali frekvenciu odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov liečby zo štúdií fázy III (APEX) a fázy II

	fáza III		fáza III		fáza III		fáza II
	Všetci pacienti		1 predchádzajúca liečba		>1 predchádzajúca liečba		≥2 predchádzajúce liečby
Časovo závislé udalosti	Vc n=333 <sup>a</sup>	Dex n=336 <sup>a</sup>	Vc n=132 <sup>a</sup>	Dex n=119 <sup>a</sup>	Vc n=200 <sup>a</sup>	Dex n=217 <sup>a</sup>	Vc n=202 <sup>a</sup>
Čas do progresie (TTP), dni [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 rok prežitia, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<b>Najlepšia odpoveď (%)</b>	<b>Vc n=315<sup>c</sup></b>	<b>Dex n=312<sup>c</sup></b>	<b>Vc n=128</b>	<b>Dex n=110</b>	<b>Vc n=187</b>	<b>Dex n=202</b>	<b>Vc n=193</b>
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (<1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Priemerná dĺžka trvania Dni (mesiace)</b>	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Čas do odpovede CR + PR (dni)</b>	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Populácia so zámerom terapie (ITT – intent to treat).

<sup>b</sup> p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu; analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby; p<0,0001

<sup>c</sup> Reagujúca populácia zahŕňajúca pacientov, ktorí mali výrazné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

<sup>d</sup> p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrant testu prispôbeného pre stratifikačné faktory, analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby.

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

NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné

TTP - čas do progresie (z angl. Time to Progression)

CI = interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Vc = VELCADE; Dex = dexametazón

CR = kompletná odpoveď (z angl. Complete Response); nCR – takmer kompletná odpoveď (z angl. near Complete response)

PR = čiastočná odpoveď (z angl. Partial Response); MR – minimálna odpoveď (z angl. Minimal response)

Pacienti v štúdií fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu s VELCADE v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu s VELCADE. Protokol dovoľoval podávať dexametazón pacientom, u ktorých bola nižšia ako optimálna odpoveď na VELCADE v monoterapii. Celkovo sa 74 hodnoteným pacientom podával dexametazón v kombinácii s VELCADE. U osemnást percent pacientov sa dosiahla odpoveď, alebo sa zlepšila odpoveď (minimálna odpoveď-MR (11 %) alebo parciálna odpoveď-PR (7 %) pri kombinovanej liečbe.

#### Pacienti, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain)

Vykonala sa klinická štúdia fázy I/II na stanovenie bezpečnosti a účinnosti lieku VELCADE u pacientov, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain). Počas štúdie sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné riziká a hlavne VELCADE nevyprovokoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). U 49 hodnotených pacientov, ktorým sa podával 1,6 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá 67,3 % celková odpoveď (vrátane 28,6 % kompletnej remisie (CR)) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bolo kombinované 1-ročné prežívanie 88,1 %.

## Deti a dospelávajúci

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre VELCADE s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelávajúcich v indikácii mnohopočetný myelóm (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po intravenóznom boluse 1,0 mg/m<sup>2</sup> a 1,3 mg/m<sup>2</sup> dávky 11 pacientom s mnohopočetným myelómom a hodnotami klirensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min, boli priemerné maximálne koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri 1,0 mg/m<sup>2</sup> dávke a od 89 do 120 ng/ml pri 1,3 mg/m<sup>2</sup> dávke.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V<sub>d</sub>) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1659 l do 3294 l po jednorazovom alebo opakovanom intravenóznom podaní 1,0 mg/m<sup>2</sup> alebo 1,3 mg/m<sup>2</sup> pacientom s mnohopočetným myelómom. To svedčí o tom, že sa bortezomib široko distribuuje do periférnych tkanív. V koncentračnom rozmedzí bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml bola väzba na ľudské plazmatické proteíny priemerne 82,9 %. Časť bortezomibu naviazaného na plazmatické proteíny nezávisela od koncentrácie.

### Biotransformácia

*In vitro* štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudskej cDNA, ktorá indukuje izoenzýmy cytochrómu P450 naznačujú, že bortezomib je primárne metabolizovaný oxidáciou prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, 3A4, 2C19 a 1A2. Hlavnou metabolickou cestou je deboronácia na dva deboronované metabolity, ktoré sa nasledovne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie (t<sub>1/2</sub>) bortezomibu sa po viacnásobnej dávke pohyboval medzi 40-193 hodinami. Bortezomib je eliminovaný rýchlejšie po prvej dávke v porovnaní s nasledujúcimi dávkami. Priemerný celkový telesný klirens po prvej dávke bol 102 pre dávku 1,0 mg/m<sup>2</sup> a 112 l/h pre dávku 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pohyboval sa v rozpätí od 15 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,0 mg/m<sup>2</sup> a od 18 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bortezomibu bol sledovaný v štúdií fázy I počas prvého liečebného cyklu, ktorá zahŕňala 61 pacientov najmä so solídnymi tumormi a s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene s dávkami bortezomibu v rozsahu od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, mierna porucha funkcie pečene nezmenila dávkou normalizovanú AUC bortezomibu. Hodnoty dávkou normalizovanej AUC však boli zvýšené o približne 60 % u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia úvodná dávka a týchto pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časť 4.2 tabuľku 2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vykonala sa štúdia farmakokinetiky u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klirensu kreatinínu (CrCL) do nasledujúcich skupín: normálne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=12), mierne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=10), stredné (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=9) a závažné (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=3). Do štúdie bola tiež zaradená skupina dialyzovaných pacientov (n=8), ktorí dostali dávku po dialýze. Pacienti dostávali intravenózne dávky 0,7 až 1,3 mg/m<sup>2</sup> lieku VELCADE dvakrát týždenne. Expozícia VELCADE (dávkou normalizovaná AUC a C<sub>max</sub>) bola porovnateľná vo všetkých skupinách (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v *in vitro* štúdiách hodnotiacich chromozómové aberácie ovariálnych buniek čínskych škrečkov (CHO, z angl. Chinese hamster ovary) pri nízkych koncentráciách 3,125 µg/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol genotoxický pri *in vitro* testovaní na mutagenitu (Amesov test) a pri *in vivo* testovaní mikronukleu na myšiach.

Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch ukázali embryo-fetálnu letalitu pri maternálne toxických dávkach, ale nezistila sa priama embryo-fetálna toxicita pri dávkach nižších ako maternálne toxických. Nerobili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa robilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdiu na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch a vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie sa nerobili.

Vo viac-cyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarei; hematopoetické a lymfatické tkanivo s prejavom cytopénie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickou hypocelularitou kostnej drene; periférna neuropatia (pozorovaná na opiciach, myšiach a psoch) zahŕňajúca senzitivne nervové axóny a mierne zmeny na obličkách. Po ukončení liečby bolo možné u všetkých týchto cieľových orgánov pozorovať parciálnu až kompletnú úpravu.

Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že prienik bortezomibu hematoencefalickou bariérou je obmedzený, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti u opíc a psov po intravenózných dávkach približne dvoj až trojnásobne vyšších ako odporúčaná klinická dávka v mg/m<sup>2</sup>, sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie, znížením kontraktility, hypotenziou a úmrtím. U psov znížená srdcová kontraktilita a hypotenzia vyvolala akútnu odpoveď pozitívne inotropných alebo presorických látok. Okrem toho, v štúdiách u psov bolo pozorované mierne zvýšenie upraveného QT intervalu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Dusík

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka  
3 roky

#### Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok sa má podať ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním sú v zodpovednosti užívateľa. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená 5 ml injekčná liekovka typu I so sivým brómbutylovým uzáverom a hliníkovým tesnením, s uzáverom zelenej farby s obsahom 1 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka je balená v priesvitnom blistri, ktorý sa skladá z podložky a krytu. Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave lieku VELCADE. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

**Aseptické techniky** sa musia prísne dodržiavať pri zaobchádzaní s VELCADE, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní lieku VELCADE intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. VELCADE 1 mg je určený len na intravenózne podanie, zatiaľ čo VELCADE 3,5 mg je určený na intravenózne alebo subkutánne použitie. VELCADE sa nemá podávať intratekálne.

### Návod na rekonštitúciu

VELCADE musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom.

Jedna 5 ml injekčná liekovka lieku VELCADE sa musí rekonštituovať s 1 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii, jeden ml roztoku obsahuje 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7.

Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je zafarbený, alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

### Likvidácia

VELCADE je len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/04/274/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. apríl 2004

Dátum posledného predĺženia: 26. apríl 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg borteomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na subkutánnu injekciu obsahuje 2,5 mg borteomibu.

Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na intravenóznú injekciu obsahuje 1 mg borteomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biela až sivobiela hmota alebo prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

VELCADE je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu kostnej drene.

VELCADE sa v kombinácii s melfalanom a prednizónom indikuje na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou kostnej drene.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a podávať pod dohľadom lekára, ktorý má kvalifikáciu a skúsenosti s podávaním chemoterapeutických látok. VELCADE musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom. VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie. VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok je určený iba na intravenózne podanie.

VELCADE sa nemá podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

#### Dávkovanie pri monoterapii

Odporúčaná úvodná dávka borteomibu je 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe počas 12. – 21. dňa). Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami VELCADE má uplynúť aspoň 72 hodín.

Odporúča sa, aby pacienti, u ktorých sa potvrdila kompletná terapeutická odpoveď, absolvovali ďalšie 2 terapeutické cykly s VELCADE. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby s VELCADE.

V súčasnosti sú dostupné len obmedzené údaje o opakovanej liečbe s VELCADE.



### Úpravy dávky počas liečby a reinicializácie liečby pri monoterapii

Liečba s VELCADE sa musí prerušiť pri objavení sa akejkolvek nehematologickej toxicity 3. stupňa alebo hematologickej toxicity 4. stupňa, s výnimkou neuropatie, ako je popísané nižšie (pozri tiež časť 4.4). Po ústupe príznakov toxicity je možné opäť začať liečbu s VELCADE v dávke zredukovanej o 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> redukovaná na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> redukovaná na 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Ak známky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavia aj pri najnižšej dávke, musí sa zväžiť prerušenie liečby VELCADE, okrem prípadov, keď prínos liečby výrazne prevyšuje jej riziko.

### Neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých v súvislosti s liečbou bortezomibom došlo k vzniku neuropatickej bolesti a/alebo k periférnej neuropatii, by mali byť liečení podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou ťažkou neuropatiou môžu byť liečení s VELCADE len po starostlivom zvážení pomeru riziko/prínos liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané\* zmeny dávkovania bortezomibu v súvislosti s neuropatiou

Stupeň neuropatie	Zmena dávkovania
1. stupeň (asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia) bez bolesti alebo straty funkcie	Žiadna
1. stupeň s bolesťou alebo 2. stupeň (stredne závažné symptómy; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (z angl. Activities of Daily Living, ADL)**)	Znížiť dávku VELCADE na 1,0 mg/m <sup>2</sup> alebo Zmeniť liečbu VELCADE na 1,3 mg/m <sup>2</sup> jedenkrát za týždeň.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné symptómy; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu s VELCADE do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu s VELCADE, znížiť dávku na 0,7 mg/m <sup>2</sup> na jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce dôsledky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo ťažká autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu s VELCADE

\* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a z post-marketingových skúseností. Klasifikácia založená na Všeobecných kritériách toxicity CTCAE verzia 4.0 podľa NCI.

\*\* *Inštrumentálne ADL*: týkajú sa prípravy jedla, nakupovania potravín alebo oblečenia, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi a pod.

\*\*\* *Sebestačné ADL*: týkajú sa kúpania, obliekania a vyzliekania, samostatného príjmu potravy, použitia toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky a majú byť liečení odporúčanou dávkou. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou lieku VELCADE zníženou na 0,7 mg/m<sup>2</sup> na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zväžiť nasledovné zvýšenie na 1,0 mg/m<sup>2</sup> alebo ďalšie zníženie na 0,5 mg/m<sup>2</sup> v závislosti od tolerovateľnosti pacientom (pozri tabuľku 2 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 2: Odporúčaná úprava úvodnej dávky lieku VELCADE u pacientov s poruchou funkcie pečene

Úroveň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava úvodnej dávky
Mierna	≤ 1,0x ULN	> ULN	Žiadna
	> 1,0x–1,5x ULN	Každá	Žiadna
Stredne závažná	> 1,5x–3x ULN	Každá	Znížte VELCADE na 0,7 mg/m <sup>2</sup>

Závažná	> 3x ULN	Každá	v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na 1,0 mg/m <sup>2</sup> alebo ďalšie zníženie dávky na 0,5 mg/m <sup>2</sup> v nasledujúcich cykloch v závislosti od tolerovateľnosti pacientom.
---------	----------	-------	--

Skratky: SGOT = sérum glutamátalacetáttransamináza (z angl. serum glutamic oxaloacetic transaminase); AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normy (z angl. upper limit of the normal range).  
\*Na základe klasifikácie pracovnej skupiny pre poruchy orgánov NCI (z angl. National Cancer Institute) pre kategórie porúch funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná).

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či sú farmakokinetiky bortezomibu ovplyvnené u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez dialýzy (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, VELCADE sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

#### Starší pacienti

Nie sú dostupné dôkazy o potrebe úpravy dávkovania u pacientov starších ako 65 rokov.

#### Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku VELCADE u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Dávkovanie pri kombinovanej liečbe

VELCADE sa podáva v kombinácii s perorálnym melfalanom a perorálnym prednizónom v deviatich liečebných cykloch tak, ako sa uvádza v tabuľke 3. 6-týždňové obdobie sa považuje za jeden liečebný cyklus. V 1. – 4. cykle sa VELCADE podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa VELCADE podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Melfalan a prednizón sa podávajú perorálne 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami lieku VELCADE má uplynúť minimálne 72 hodín.

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie pre VELCADE v kombinácii s melfalanom a prednizónom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom

VELCADE dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1			2		3	4		5		6	
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	--	--	4. deň	8. deň	11. deň	pauza	22. deň	25. deň	29. deň	32. deň	pauza
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
P (60 mg/m <sup>2</sup> )												
VELCADE jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2	3	4	5	6			
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	--	--	--	8. deň	pauza	22. deň	29. deň	pauza			
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	pauza	--					pauza
P (60 mg/m <sup>2</sup> )												

Vc = VELCADE; M = melfalan, P = prednizón

#### Úpravy dávky počas liečby a po obnovení liečby pri kombinovanej liečbe

Pred začatím nového cyklu liečby:

- Počet krvných doštičiek má byť  $\geq 70 \times 10^9/l$  a absolútny počet neutrofilov má byť  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Ne-hematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň

Tabuľka 4: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopenie, alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopenia s krvácaním</li> </ul>	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalanu o 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak je počet krvných doštičiek <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> alebo ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> v deň, kedy má byť podaný VELCADE (iný ako 1. deň)</li> </ul>	Liečba VELCADE sa má odložiť.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak nie je podaných niekoľko dávok VELCADE v cykle (<math>\geq 3</math> dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo <math>\geq 2</math> dávky počas podávania jedenkrát týždenne)</li> </ul>	Dávka VELCADE sa má znížiť o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ , alebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
<i>Stupeň <math>\geq 3</math> ne-hematologickej toxicity</i>	Liečba VELCADE sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu VELCADE znovu začať so znížením o jednu úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ , alebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Ak sa v súvislosti s VELCADE vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku VELCADE tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Ďalšie informácie o melfalane a prednizóne nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

#### Spôsob podania

##### *Intravenózna injekcia*

VELCADE 3,5 mg rekonštituovaný roztok sa podáva ako 3-5 sekundový bolus intravenózne injekcie cez periférny alebo centrálny intravenózný katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami lieku VELCADE má uplynúť minimálne 72 hodín.

##### *Subkutánna injekcia*

VELCADE 3,5 mg rekonštituovaný roztok sa podáva subkutánne do stehna (vpravo alebo vľavo) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo). Roztok sa má podať subkutánne, pod  $45\text{-}90^\circ$  uhlom. Miesta podania injekcie sa majú striedať.

Ak sa po subkutánnom podaní injekcie lieku VELCADE vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať VELCADE buď subkutánne s nižšou koncentráciou (VELCADE 3,5 mg rekonštituovaný na 1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na bortezomib, bór alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.  
Akútna difúzna infiltračná pľúcna a perikardiálna choroba.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### *Intratekálne podanie*

Po neúmyselnom podaní lieku VELCADE intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. VELCADE 1 mg je určený len na intravenózne podanie, zatiaľ čo VELCADE 3,5 mg je určený na intravenózne alebo subkutánne podanie. VELCADE sa nemá podávať intratekálne.

### *Gastrointestinálna toxicita*

Gastrointestinálna toxicita, zahrňujúca nauzeu, diareu, vracanie a zápchu, sa veľmi často vyskytuje počas liečby s VELCADE. Mimoriadne sa zaznamenali prípady ilea (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí majú problémy s obštipáciou, sa majú preto starostlivo sledovať.

### *Hematologická toxicita*

Liečba s VELCADE sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopénia, neutropénia a anémia). V štúdií fázy III, ktorá hodnotila VELCADE (podávaný intravenózne) verzus dexametazón, bola najčastejšou formou hematologickej toxicity je prechodná trombocytopénia. V štúdií fázy II bol počet trombocytov najnižší v 11. deň každého cyklu liečby s VELCADE. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopénia, ani v rozšírenej štúdií fázy II. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % z východiskovej hodnoty. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopénie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov <75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet ≤ 25 000/μl, vrátane 14 % pacientov s <10 000/μl, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov >75 000/μl, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet ≤25x10<sup>9</sup>/l. Počet trombocytov sa má stanoviť pred každou dávkou lieku VELCADE. Ak je počet trombocytov < 25 000/μl, alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalanom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/μl, terapia liekom VELCADE sa má zastaviť a po obnovení ich počtu sa môže znovu začať redukovanou dávkou (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť prínos liečby oproti možnému riziku, predovšetkým v prípade strednej až ťažkej trombocytopénie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby s VELCADE sa má preto často monitorovať celkový krvný obraz (CBC) spolu s diferenciálnym krvným obrazom, vrátane počtu krvných doštičiek.

### *Reaktivácia vírusu herpes zoster*

U pacientov liečených VELCADE sa má zvážiť antivírusová profylaxia. V štúdií fázy III u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom bola celková incidencia reaktivácie herpesu zoster častejšia u pacientov liečených s VELCADE+melfalan+prednizón v porovnaní s melfalan+prednizón (14 % verzus 4 %).

### *Periférna neuropatia*

Liečba s VELCADE je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzoricá. Napriek tomu boli hlásené prípady vážnej motorickej neuropatie so senzoricou periférnou neuropatiou alebo bez senzorickej periférnej neuropatie. Výskyt periférnej neuropatie sa zvyšuje na začiatku liečby a vrchol bol pozorovaný počas 5. cyklu.

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať príznaky neuropatie ako je pocit pálenia, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, dyskomfort, neuropatická bolesť alebo slabosť.

V štúdií fázy III porovnávajúcej VELCADE podávaný intravenózne vz. subkutánne bola incidencia prípadov periférnej neuropatie ≥ 2. stupňa 24 % v skupine so subkutánnou injekciou a 41 % v skupine s intravenóznou injekciou (p = 0,0124). Periférna neuropatia ≥ 3. stupňa sa vyskytla u 6 % pacientov v skupine liečenej subkutánne v porovnaní so 16 % pacientov v skupine liečenej intravenózne (p = 0,0264). Incidencia všetkých stupňov periférnej neuropatie s liekom VELCADE podávaným intravenózne bola nižšia v historických štúdiách s intravenózne podávaným liekom VELCADE ako v štúdií MMY-3021.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky, schémy alebo cesty podania na subkutánnu (pozri časť 4.2). V štúdií fázy III porovnávajúcej VELCADE (podávaný intravenózne) vz. dexametazón, sa neuropatia zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou a zlepšenie sa zaznamenalo u 51 % pacientov s ≥ 2. stupňom periférnej neuropatie. Vymiznutie sa zaznamenalo u 71 % pacientov s 3. alebo 4. stupňom periférnej neuropatie alebo s periférnou neuropatiou vedúcou k ukončeniu liečby s VELCADE (podávaným intravenózne) v štúdií fázy II.

Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim účinkom ako je posturálna hypotenzia a ťažká obštipácia s ileom. Informácie o autonómnej neuropatii a jej vzťahu k týmto nežiaducim účinkom sú však obmedzené.

#### *Záchvaty*

Záchvaty sa menej často zaznamenali u pacientov, u ktorých neboli v anamnéze zaznamenané záchvaty alebo epilepsia. Špeciálna starostlivosť sa vyžaduje u liečených pacientov s akýmkoľvek rizikovými faktormi vzniku záchvatov.

#### *Hypotenzia*

Liečba s VELCADE je často spojená s ortostatickou/posturálnou hypotenziou. Väčšina nežiaducich účinkov je miernej až stredne ťažkej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby s VELCADE (podávaným intravenózne), nemali známky ortostatickej hypotenzie pred liečbou s VELCADE. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali synkopické príhody. Vznik ortostatickej/posturálnej hypotenzie nebol akútne spojený s podaním bolusu infúzie VELCADE. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s bortezomibom alebo bortezomib môže zhoršovať základné ochorenie, ako napríklad diabetickú alebo amyloidnú neuropatiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so známou anamnézou synkopy spojenou s užívaním liekov spôsobujúcich hypotenziu alebo u pacientov dehydratovaných v dôsledku opakujúcej sa diarei alebo vracania. Manažment ortostatickej/posturálnej hypotenzie môže zahŕňať úpravu antihypertenzívnych liekov, rehydratáciu alebo podávanie mineralokortikoidov a/alebo sympatomimetík. Pacienti majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia príznaky ako závraty, omámenosť alebo stratu vedomia.

#### *Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)*

U pacientov liečených liekom VELCADE boli hlásené prípady PRES. PRES je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatmi, hypertenziou, bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa snímka mozgu, najmä magnetická rezonancia. U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRESS, treba ukončiť podávanie lieku VELCADE.

#### *Zlyhanie srdca*

Akútny rozvoj alebo zhoršenie kongestívneho zlyhania srdca a/alebo nový pokles ejekčnej frakcie ľavej komory sa vyskytli počas liečby bortezomibom. V randomizovanej porovnávacej štúdií fázy III bola incidencia srdcového zlyhania v skupine liečenej s VELCADE (podávaným intravenózne) porovnateľná s incidenciou v skupine liečenej dexametazónom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom znakov a symptómov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

#### *Vyšetrenie na elektrokardiograme*

V klinických štúdiách boli pozorované jednotlivé prípady predĺženia QT-intervalu, príčina nebola objasnená.

#### *Plúcne poruchy*

U pacientov liečených VELCADE (pozri časť 4.8) bola hlásená akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútneho respiračného zlyhania (ARDS). Niektoré z týchto príhod boli smrteľné. Pred začiatkom liečby sa odporúča vykonať röntgen hrudníka, aby sa stanovilo, či sú potrebné akékoľvek ďalšie diagnostické opatrenia a ktorý bude slúžiť ako východisko v prípade zmien na pľúcach po ukončení liečby.

Pri výskyte nových alebo zhoršených pľúcnych príznakov (napr. kašeľ, dyspnoe) sa má okamžite stanoviť diagnóza a pacienti sa majú podrobiť vhodnej liečbe. Pred pokračovaním liečby s VELCADE sa má zvážiť miera jej prínosu/rizika.

V klinickej štúdií dvaja pacienti (z dvoch), ktorým sa podávala vysoká dávka cytarabínu (2 g/m<sup>2</sup> denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín s daunorubicínom a VELCADE z dôvodu relapsu akútnej myeloidnej leukémie, zomreli na ARDS v počiatocnom štádiu liečby a štúdia sa ukončila. Z toho dôvodu sa táto špecifická liečba so súčasne podávanou vysokou dávkou cytarabínu (2 g/m<sup>2</sup> denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín neodporúča.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s mnohopočetným myelómom sú renálne komplikácie častejšie. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôsledne sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Bortezomib je metabolizovaný pečeňovými enzýmami. Expozícia bortezomibu je zvýšená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene; títo pacienti majú byť liečení zníženými dávkami lieku VELCADE a starostlivo sledovaní z dôvodu toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Reakcie pečene*

U pacientov vo vážnom stave, ktorí sú liečení liekom VELCADE a súčasne viacerými liekmi, bolo menej často hlásené hepatálne zlyhanie. Ďalšie hlásené pečeňové reakcie zahŕňajú zvýšenie pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémii a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

#### *Syndróm lýzy tumoru*

Pretože bortezomib je cytotoxická látka a môže rýchlo ničiť malígne plazmatické bunky, môžu sa vyskytnúť komplikácie syndrómu lýzy tumoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu lýzy tumoru sú tí, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať a majú byť urobené vhodné opatrenia.

#### *Súčasné podávanie liekov*

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii s potenciálnymi CYP3A4-inhibítormi. Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa bortezomib kombinuje s CYP3A4- alebo CYP2C19 substrátmi (pozri časť 4.5).

Normálna funkcia pečene musí byť potvrdená a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú perorálne hypoglykemiká (pozri časť 4.5).

#### *Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie*

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Podávanie bortezomibu sa má prerušiť, ak sa vyskytnú ťažké reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vitro* štúdie ukazujú, že bortezomib je slabý inhibítor izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Na základe obmedzeného podielu (7 %) CYP2D6 na metabolizme bortezomibu, sa nepredpokladá vplyv fenotypu slabého metabolizéru CYP2D6 na celkovú dispozíciu bortezomibu.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na bortezomib, preukázala priemerný nárast AUC bortezomibu o 35 % (CI<sub>90%</sub> [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdií, ktorá hodnotila účinok omeprazolu, silného CYP2C19 inhibítora, na bortezomib, sa nezaznamenal žiaden významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 17 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na bortezomib, potvrdila priemernú redukciu AUC bortezomibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné užívanie bortezomibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) sa neodporúča, pretože sa môže znížiť účinnosť.

V tej istej interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok dexametazónu, slabšieho induktora CYP3A4, na bortezomib (podávaný intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku bortezomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalanu-prednizónu na bortezomib (podávaný intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC bortezomibu na základe údajov od 21 pacientov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Počas klinických skúšok sa u diabetických pacientov, ktorí užívali perorálne hypoglykemiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami môže byť potrebné starostlivo monitorovať hladiny glukózy v krvi a upraviť dávkovanie antidiabetík.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bortezomibu. Muži a ženy s reprodukčným potenciálom majú používať účinný spôsob antikoncepcie počas a ešte 3 mesiace po liečbe.

##### Gravidita

Teratogénny potenciál bortezomibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal bortezomib žiadny vplyv na embryonálny/fetálny vývoj u potkanov a králikov pri najvyšších tolerovaných dávkach v tehotenstve. Nerealizovali sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili vplyv bortezomibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). VELCADE sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu liekom VELCADE.

Ak sa VELCADE podáva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

##### Laktácia

Nie je známe, či sa bortezomib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich účinkov u dojčených novorodencov má byť laktácia počas liečby s VELCADE prerušená.

##### Fertilita

S VELCADE sa nevykonali štúdie zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

VELCADE má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby s VELCADE sa môže vyskytnúť veľmi často únava, často závraty, menej často synkopa a ortostatická/posturálna hypotenzia alebo často rozmazané videnie. Preto pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby s VELCADE sú nauzea, diarea, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopenia, anémia, neutropénia, periférna neuropatia (vrátane senzorickej), bolesť hlavy, parestézia, znížená chuť do jedla, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgia. Medzi

závažné nežiaduce účinky hlásené menej často počas liečby s VELCADE patrí zlyhanie srdca, syndróm lýzy tumoru, pľúcna hypertenzia, PRES, akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba a zriedkavo autonómna neuropatia.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

U nežiaducich účinkov v tabuľke 5 investigátori predpokladali minimálny možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k lieku VELCADE. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 3 628 pacientov, z ktorých bolo 2 606 pacientov liečených dávkou 1,3 mg/m<sup>2</sup> lieku VELCADE. Týchto 2 606 pacientov zahŕňa:

- 2 068 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii intravenózne
- 369 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v kombinácii s melfalanom a prednizónom intravenózne
- 147 pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii subkutánne
- 22 pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) B buniek, ktorí dostávali VELCADE v monoterapii intravenózne.

Celkovo sa VELCADE podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 2 584 pacientom.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 5 bola vytvorená použitím verzie 13.1 MedDRA.

Zaradené sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sa neobjavili v klinických štúdiách.



Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených s VELCADE v monoterapii alebo v kombinácii

Trieda orgánových systémov	Incidenca	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, infekcia*, herpes simplex*, plesňové infekcie*
	Menej časté	sepsa*, bronchopneumónia, infekcia vírusom herpesu*, bakterémia (vrátane stafylokokovej), hordeolum, chrípka, celulitída, infekcia súvisiaca so zariadením, kožná infekcia*, infekcia ucha*, infekcia zubov*
	Zriedkavé	meningitída (vrátane bakteriálnej), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, eryzipel, genitálny herpes, stafylokoková infekcia, tonzilitída, ovčie kiahne, mastoiditída, postvírusový únavový syndróm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	malígne nádory
	Zriedkavé	plazmocelulárna leukémia, karcinóm renálnych buniek, hmota, plesňové mykózy, benígne nádory
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia*, leukopénia*
	Časté	lymfopénia*
	Menej časté	pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymphadenopatia
	Zriedkavé	syndróm hyperviskozity, trombocytopenická purpura*, bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov
Poruchy imunitného systému	Menej časté	hypersenzitivita*
	Zriedkavé	anafylaktický šok, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	hypertyroidizmus*, nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu
	Zriedkavé	Cushingov syndróm*, hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	znížená chuť do jedla
	Časté	nerovnováha elektrolytov*, dehydratácia, abnormalita enzýmov*, hyperurikémia*
	Menej časté	syndróm lýzy tumoru, nedostatočné prospievanie*, hypoglykémia*, hyperglykémia, hypoproteinémia*, zadržiavanie tekutín, hypovolémia

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	acidóza, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, diabetes mellitus*, hyperproteinémia*, hypourikémia*, metabolická porucha, deficit vitamínu B komplex, deficit vitamínu B12, dna, hyperamonémia*, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	Časté	zmeny nálady*, úzkosť*, poruchy spánku*
	Menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, zmätenosť*, nepokoj
	Zriedkavé	samovražedné myšlienky*, psychické poruchy*, abnormálne sny, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna neuropatia*, periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*, bolesť hlavy*
	Časté	periférna motorická neuropatia, strata vedomia (vrátane synkopy), točenie hlavy*, dysgeúzia*, letargia
	Menej časté	intrakraniálna hemorágia*, tremor, periférna senzomotorická neuropatia, ataxia*, dyskinézia*, poškodenie pamäti*, encefalopatia*, porucha rovnováhy, neurotoxická, presynkopa, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia
	Zriedkavé	opuch mozgu, cerebrálna hemorágia, tranzitórny ischemický atak, nerovnováha autonómneho nervového systému, autonómna neuropatia, kŕče, ochrnutie lebky*, paralýza*, paréza*, syndróm mozgového koreňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, bližšie nešpecifikovaná kognitívna porucha, motorická dysfunkcia, bližšie nešpecifikovaná porucha nervového systému, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia
Poruchy oka	Časté	opuch oka*, abnormálne videnie*, konjunktivitída*, suchosť oka*
	Menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, zápal oka*, očná hyperémia, diplopia, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka
	Zriedkavé	lézie rohovky*, exoftalmus, retinitída, skotóm, bližšie nešpecifikované poruchy oka (vrátane očného viečka), získaná dakryoadenitída, fotofóbia, fotopsia, optická neuropatia#, rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu*),
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo*
	Menej časté	porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), dyzakúzia*, tinnitus*, ušný diskomfort*
	Zriedkavé	krvácanie ucha, bližšie nešpecifikovaná porucha ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	zlyhanie srdca*, tachykardia*
	Menej časté	kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída*, kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	atriálne trepotanie, infarkt myokardu*, atrioventrikulárny blok*, kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku), torsade de pointes, nestabilná angína, insuficiencia koronárnych artérií, ventrikulárne zlyhanie vľavo, inkompetencia mitrálnej chlopne, sínusová zástava,
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia*
	Menej časté	hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie, hematóm*, nedostatočná periférna cirkulácia*, nával horúčavy, vaskulitída, bledosť
	Zriedkavé	periférna embólia, lymfoedém, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ*
	Menej časté	pľúcna embólia, pleurálny výpotok, pľúcny edém (vrátane akútneho), bronchospazmus, chronická obštrukčná pulmonálna choroba*, hypoxémia*, pľúcna hypertenzia, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, pľúcna fibróza, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	Zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútneho respiračného zlyhania, apnoe, pneumotorax, atelektáza, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, zúženie hrdla, sucho v krku, bronchiálna hyperreaktivita, zvýšená sekrécie horných dýchacích ciest, podráždenie hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	vracanie, diarea*, nauzea, zápcha, bolesť brucha (vrátane gastrointestinálnej bolesti)*
	Časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálny diskomfort, poruchy úst*, flatulencia
	Menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej), hemateméza, opuch pery*, ulcerácie v ústach*, ileus*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndróm dráždivého čreva, ezofagitída, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, napínanie na vracanie, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy*, tvorba pľuzgierov v ústach a hltane*
	Zriedkavé	akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análneho sfinktera, fekalóm, výtok z rekta, bolesť pery, periodontitída, povrchová trhlina pri ritnom otvore, zmena činnosti čriev, proktalgia, abnormálna stolica
Poruchy pečene a zlčových ciest	Časté	abnormalita pečeneového enzýmu*
	Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene), hepatitída*, cholestáza

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka*
	Časté	urtikária, pruritus*, erytém, dermatitída*, suchá koža
	Menej časté	akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, porucha vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, kožné uzlíky*, psoriáza, syndróm palmárno-plantárnej erythrodyzestézie, hyperhidróza, nočné potenie, akné*, krvavé pľuzgiere, porucha pigmentácie*, ochorenie nechtov
	Zriedkavé	multiformný erytém, reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltrácia, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, pľuzgier, studený pot, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, bližšie nešpecifikovaná kožná porucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*
	Časté	svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť
	Menej časté	záškľby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatia*, pocit ťažoby
	Zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeľuste, porucha kostí, daktylitída, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	poškodenie obličiek*, chronické zlyhanie obličiek*
	Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, infekcia močových ciest*, hematúria*, retencia moču, dyzúria*, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria
	Zriedkavé	renálna kolika, podráždenie močového mechúra, abnormálny zápach moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia, porucha semeníkov*
	Zriedkavé	prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemeníkov, epididymitída, bolesť panvy, ulcerácia vulvy
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Zriedkavé	aplázia, gastrointestinálne malformácie, ichtyóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	Časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, reakcia v mieste podania injekcie*, nevoľnosť*

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
	Menej časté	smrť (vrátane náhleho úmrtia), zhoršenie celkového zdravotného stavu*, opuch tváre*, bolesť v hrudi, porucha slizníc*, porucha pohybu, pocit chladu, extravazácia*, komplikácie súvisiace s katétrom*, smäd, hrudníkový diskomfort, pocit zmeny telesnej teploty*, bolesť v mieste podania injekcie*
	Zriedkavé	krvácanie v mieste podania injekcie*, hernia*, flebitída v mieste podania injekcie*, oslabenie liečenia, zápal, citlivosť, vred, podráždenosť, bolesť na hrudi nesúvisiaci so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, pocit cudzieho tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zníženie telesnej hmotnosti
	Menej časté	hyperbilirubinémia*, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	Zriedkavé	zníženie megakaryocytov, zvýšenie PO2, zníženie hladiny bikarbonátu v krvi, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi*, abnormality na elektrokardiograme*, abnormálny Medzinárodný normalizovaný pomer*, zvýšenie hladiny beta 2 mikroglobulínu, zníženie hladiny kreatinínu v krvi, test na cytomegalovírus, zníženie gastrického pH, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, zníženie hladiny testosterónu v krvi, prítomnosť proteínu v moči, zvýšenie hladiny feritínu v sére, zvýšenie pH moču
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	pád, pomliaždenie
	Zriedkavé	zlomenina lebky, reakcie na transfúziu, zimnica*, poranenie tváre, poranenie kĺbov, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágu

\*Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA

# Postmarketingové hlásenia

#### Opis vybraných nežiaducich účinkov

##### *Reaktivácia vírusu herpes zoster*

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v ramene Vc+M+P. Incidencia herpes zoster v ramene Vc+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

##### *Významné rozdiely v bezpečnostnom profile lieku VELCADE podávanom subkutánne oproti intravenóznemu v monoterapii*

V štúdií fázy III, pacienti, ktorí dostávali VELCADE subkutánne mali v porovnaní s intravenóznym podaním o 13 % nižšiu celkovú incidenciu nežiaducich reakcií vyplývajúcich z liečby, ktoré boli 3. alebo vyššieho stupňa závažnosti v toxicite a o 5 % nižšiu incidenciu ukončenia liečby s VELCADE. Celková incidencia diarei, gastrointestinálnej alebo abdominálnej bolesti, asténie, infekcií horného dýchacieho traktu a periférnych neuropatií bola o 12 % - 15 % nižšia v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním. Okrem toho bola v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním o 10 % nižšia incidencia periférnych neuropatií 3. alebo vyššieho stupňa a o 8 % nižšia miera ukončenia liečby z dôvodu periférnych neuropatií.

U šiestich percent pacientov boli hlásené prípady lokálnych nežiaducich reakcií na subkutánne podanie, prevažne začervenanie. Prípady odozneli v priemere za 6 dní, u niektorých pacientov bola potrebná úprava dávky. Iba u dvoch (1 %) pacientov boli hlásené závažné reakcie; v 1 prípade pruritus a v 1 prípade začervenanie.

Incidencia úmrtia na liečbe bola 5% u subjektov v skupine so subkutánnym podaním a 7 % u subjektov v skupine s intravenóznym podaním. Úmrtnosť v dôsledku „progresie ochorenia“ bola 18 % v skupine so subkutánnym podaním a 9 % v skupine s intravenóznym podaním.

#### 4.9 Predávkovanie

U pacientov, predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou bolo spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopenie s fatálnymi následkami. Pre predklinické farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, pozri časť 5.

Pri predávkovaní bortezomibom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú monitorovať životné funkcie pacientov a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť na udržanie krvného tlaku (ako tekutiny, presoriká a/alebo inotropné látky) a telesnej teploty (pozri časti 4.2 a 4.4).

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX32

##### Spôsob účinku

Bortezomib je proteazómový inhibítor. Je špeciálne vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov. Proteazóm 26S je veľký proteínový komplex, ktorý degraduje ubiquitinizované proteíny. Ubiquitin-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržuje homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielej proteolýze a ovplyvňuje mnohosignálové kaskády vo vnútri bunky, čo nakoniec vedie k smrti nádorovej bunky.

Bortezomib je vysoko selektívny na proteazóm. V koncentráciách 10  $\mu\text{m}$ , bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1500-krát selektívnejší na proteazóm ako na svoj ďalší cieľový enzým. Kinetika proteazómovej inhibície sa sledovala *in vitro* a ukázalo sa, že bortezomib sa uvoľňuje z proteazómu s polčasom ( $t_{1/2}$ ) 20 minút, čím sa demonštrovala reverzibilita proteazómovej inhibície bortezomibom.

Bortezomibom sprostredkovaná proteazómová inhibícia ovplyvňuje nádorové bunky mnohými spôsobmi, zahrňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kappa B (NF-kB). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. U myelómov bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene.

Experimenty ukázali, že bortezomib je cytotoxický pre rôzne typy nádorových buniek a že nádorové bunky sú citlivejšie na proapoptické vplyvy proteazómovej inhibície ako zdravé bunky. Bortezomib spôsobuje redukciu rastu tumoru *in vivo* v mnohých predklinických modeloch tumorov vrátane mnohopočetného myelómu.

Údaje z modelov *in vitro*, *ex-vivo* a modelov zvierat s bortezomibom potvrdzujú, že bortezomib zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje funkciu osteoklastov. Tieto účinky boli

pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom, u ktorých sa vyskytlo pokročilé osteolytické ochorenie.

#### Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom mnohopočetnom myelóme

Vykonala sa prospektívna, medzinárodná, randomizovaná (1:1), otvorená klinická štúdia fázy III (VISTA) s 682 pacientmi, aby sa zistilo, či VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> podaný intravenózne) v kombinácii s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednizónom (60 mg/m<sup>2</sup>) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednizónom (60 mg/m<sup>2</sup>) u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom. Liečba sa podávala maximálne v 9 cykloch (približne 54 týždňov) a predčasne ukončená bola v prípade progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 71 rokov, 50 % bolo mužov, 88 % bolo belochov a priemerné hodnotenie celkového stavu Karnofsky bolo u pacientov 80. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/Igkých reťazcov u 63 %/25 %/8 % prípadov, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek 221,5/l. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min (3 % v každom ramene).

V čase dopredu určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľ, čas do progresie, a pacientom z ramena M+P bola ponúknutá liečba Vc+M+P. Priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej Vc+M+P (miera rizika=0,695, p=0,00043), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze lieku VELCADE. Stredná hodnota prežívania pre skupinu Vc+M+P bola 56,4 mesiacov v porovnaní so 43,1 pre skupinu liečenú M+P. Výsledky účinnosti sa uvádzajú v tabuľke 6:

*Tabuľka 6: Výsledky účinnosti po záverečnej aktualizácii údajov o prežívaní v štúdiu VISTA*

<b>Výsledná účinnosť</b>	<b>Vc+M+P n=344</b>	<b>M+P n=338</b>
<b>Čas do progresie</b>		
Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Prežívanie bez progresie</b>		
Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Celkové prežívanie*</b>		
Udalosti (úmrtia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-hodnota <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Miera odpovede</b> populácia <sup>e</sup> n = 668	n=337	n=331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
NCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-hodnota <sup>d</sup>	<10 <sup>-10</sup>	

Výsledná účinnosť	Vc+M+P n=344	M+P n=338
<b>Zníženie sérového M-proteínu</b> populácia <sup>g</sup> n=667	n=336	n=331
≥90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Čas do prvej odpovede v CR + PR</b>		
Stredná hodnota	1,4 mo	4,2 mo
<b>Stredná hodnota<sup>a</sup> trvania odpovede</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 mo	13,1 mo
<b>Čas do ďalšej liečby</b>		
Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Stredná hodnota <sup>a</sup> (95 % CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Miera rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-hodnota <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplanov-Meierov odhad

<sup>b</sup> Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory:  $\beta_2$ -mikroglobulín, albumín a región. Miera rizika menšia ako 1 znamená výhodu pre VMP

<sup>c</sup> Nominálna p-hodnota založená na rozvrstvenom log-rank teste upravenom pre stratifikačné faktory:

$\beta_2$ -mikroglobulín, albumín a región

<sup>d</sup> p-hodnota pre mieru odpovede (CR + PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant testu upraveného pre stratifikačné faktory

<sup>e</sup> Reagujúca populácia zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie

<sup>f</sup> CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response). EBMT kritérium

<sup>g</sup> Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylučovania

\* Aktualizácia údajov o prežívaní na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov  
mo: mesiace

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)

#### Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť lieku VELCADE (podávanom intravenózne) sa hodnotila v 2 štúdiách pri odporúčanej dávke 1,3 mg/m<sup>2</sup>: v randomizovanej porovnávacej štúdii fázy III (APEX) s dexametazónom (Dex) u 669 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili 1 – 3 predchádzajúce liečby, a v jednoramennej štúdii fázy II u 202 pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 2 predchádzajúce liečby, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej liečbe.

V štúdii fázy III liečba s VELCADE viedla k signifikantne dlhšiemu času do progresie, k signifikantnému predĺženiu prežívania a k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí, v porovnaní s liečbou s dexametazónom (pozri tabuľku 7), u všetkých pacientov ako aj u pacientov, ktorí podstúpili 1 predchádzajúcu terapiu. Na základe výsledkov plánovanej predbežnej analýzy, bola liečba v dexametazónovej skupine podľa odporúčaní komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý VELCADE bez ohľadu na stav ich ochorenia. Kvôli tejto skorej zmene liečby je priemerná dĺžka následného sledovania u prežívajúcich pacientov 8,3 mesiacov. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežitia signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší vo VELCADE skupine.

Zo 669 zapísaných pacientov, bolo 245 (37 %) vo veku 65 rokov alebo starších. Parametre odpovede ako aj TTP boli nezávisle od veku aj naďalej signifikantne lepšie pre VELCADE. Bez ohľadu na počiatočné hladiny  $\beta_2$ -mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežitie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené vo VELCADE skupine.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Medián prežitia



všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie <1 až 36+ mesiacov). Toto prežitie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežitia očakávaný konzultovanými investigátormi pre podobnú populáciu pacientov. Pri multivariačnej analýze, bol počet odpovedí nezávislý od typu myelómu, výkonnostného stavu, delécie chromozómu 13 alebo od počtu a typu predchádzajúcej terapie. Pacienti, ktorí absolvovali 2-3 predchádzajúce terapeutické schémy mali frekvenciu odpovede 32 % (10/32) a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém mali frekvenciu odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov liečby zo štúdií fázy III (APEX) a fázy II

	fáza III		fáza III		fáza III		fáza II
	Všetci pacienti		1 predchádzajúca liečba		>1 predchádzajúca liečba		≥2 predchádzajúce liečby
Časovo závislé udalosti	Vc n=333 <sup>a</sup>	Dex n=336 <sup>a</sup>	Vc n=132 <sup>a</sup>	Dex n=119 <sup>a</sup>	Vc n=200 <sup>a</sup>	Dex n=217 <sup>a</sup>	Vc n=202 <sup>a</sup>
Čas do progresie (TTP), dni [95 % CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 rok prežitia, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<b>Najlepšia odpoveď (%)</b>	<b>Vc n=315<sup>c</sup></b>	<b>Dex n=312<sup>c</sup></b>	<b>Vc n=128</b>	<b>Dex n=110</b>	<b>Vc n=187</b>	<b>Dex n=202</b>	<b>Vc n=193</b>
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (<1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Priemerná dĺžka trvania</b> Dni (mesiace)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Čas do odpovede</b> CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Populácia so zámerom terapie (ITT – intent to treat).

<sup>b</sup> p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu; analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby; p<0,0001

<sup>c</sup> Reagujúca populácia zahŕňajúca pacientov, ktorí mali výrazné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

<sup>d</sup> p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrant testu prispôbeného pre stratifikačné faktory, analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby.

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

NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné

TTP - čas do progresie (z angl. Time to Progression)

CI = interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

Vc = VELCADE; Dex = dexametazón

CR = kompletná odpoveď (z angl. Complete Response); nCR – takmer kompletná odpoveď (z angl. near Complete response)

PR = čiastočná odpoveď (z angl. Partial Response); MR – minimálna odpoveď (z angl. Minimal response)

Pacienti v štúdií fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu s VELCADE v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu s VELCADE. Protokol dovoľoval podávať dexametazón pacientom, u ktorých bola nižšia ako optimálna odpoveď na VELCADE v monoterapii. Celkovo sa 74 hodnoteným pacientom podával dexametazón v kombinácii s VELCADE. U osemnásť percent pacientov sa dosiahla odpoveď, alebo sa zlepšila odpoveď (minimálna odpoveď-MR (11 %) alebo parciálna odpoveď-PR (7 %) pri kombinovanej liečbe.

*Klinická účinnosť pri subkutánnom podaní lieku VELCADE u pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom*

Otvorená randomizovaná štúdia non-inferiority fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť subkutánneho verusus intravenózneho podania lieku VELCADE. Táto štúdia zahŕňala 222 pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí boli randomizovaní v pomere 2:1, a dostávali 1,3 mg/m<sup>2</sup> lieku VELCADE buď subkutánnou alebo intravenóznou cestou v 8 cykloch. Pacienti, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď (menej ako kompletná odpoveď) na liečbu samotným liekom VELCADE, mohli po 4 cykloch dostať dexametazón 20 mg denne v deň podania a jeden deň po podaní lieku VELCADE. Pacienti s východiskovou periférnou neuropatiou  $\geq$  2. stupňa alebo počtom krvných doštičiek  $<50\,000/\mu\text{l}$  boli vylúčení. Odpoveď bola hodnotená celkovo u 218 pacientov.

Táto štúdia splnila svoj primárny cieľ, non-inferioritu pre mieru odpovede (CR+PR) po 4 cykloch monoterapie liekom VELCADE pre subkutánnu aj intravenóznou cestu, 42 % v oboch skupinách. Rovnako sekundárne ciele účinnosti, odpoveď a doba vzťahujúca sa k účinku bola konzistentná pre subkutánnu a intravenózne podanie (Tabuľka 8).

*Tabuľka 8: Súhrn analýz účinnosti porovnávajúci subkutánnu a intravenózne podanie lieku VELCADE*

	VELCADE intravenózne rameno n = 73	VELCADE subkutánne rameno n = 145
<b>Populácia s hodnotenou odpoveďou</b>		
<b>Miera odpovede po 4 cykloch n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-hodnota <sup>a</sup>		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Miera odpovede po 8 cykloch n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-hodnota <sup>a</sup>		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Populácia so zámerom terapie<sup>b</sup></b>	<b>n = 74</b>	<b>n = 148</b>
<b>TTP, mesiace</b>	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Hazard ratio (95 % CI) <sup>c</sup>		0,839 (0,564; 1,249)
p-hodnota <sup>d</sup>		0,38657
<b>Prežívanie bez progresie, mesiace</b>	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Hazard ratio (95 % CI) <sup>c</sup>		0,824 (0,574; 1,183)
p-hodnota (d)		0,295
<b>Celkové prežívanie 1 rok (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

<sup>a</sup>p-hodnota je pre hypotézu non-inferiority, že SC rameno si udrží aspoň 60 % z pomeru odpovedí v IV ramene.

<sup>b</sup>do štúdie bolo zaradených 222 subjektov; 221 subjektov bolo liečených s VELCADE

<sup>c</sup>Odhad hazard ratio je založený na Coxovom modeli upravenom pre stratifikačné faktory: ISS štádium (z angl. International Staging System) a počet predchádzajúcich línii liečby.

<sup>d</sup>Log rank test upravený pre stratifikačné faktory: ISS štádium a počet predchádzajúcich línii liečby.

<sup>e</sup>Priemerné trvanie sledovania je 11,8 mesiacov

### Pacienti, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain)

Vykonala sa klinická štúdia fázy I/II na stanovenie bezpečnosti a účinnosti lieku VELCADE u pacientov, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain). Počas štúdie sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné riziká a hlavne VELCADE nevyprovokoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). U 49 hodnotených pacientov, ktorým sa podával 1,6 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá 67,3 % celková odpoveď (vrátane 28,6 % kompletnej remisie (CR)) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bolo kombinované 1-ročné prežívanie 88,1 %.

### Deti a dospelí

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre VELCADE s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých v indikácii mnohopočetný myelóm (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po intravenóznom boluse 1,0 mg/m<sup>2</sup> a 1,3 mg/m<sup>2</sup> dávky 11 pacientom s mnohopočetným myelómom a hodnotami klírensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min, boli priemerné maximálne koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri 1,0 mg/m<sup>2</sup> dávke a od 89 do 120 ng/ml pri 1,3 mg/m<sup>2</sup> dávke.

Po intravenóznom boluse alebo subkutánnej injekcii 1,3 mg/m<sup>2</sup> dávky pacientom s mnohopočetným myelómom (n = 14 v intravenóznej skupine, n = 17 v subkutánnej skupine), úplná systémová expozícia po podaní opakovanej dávky (AUC<sub>last</sub>) bola ekvivalentná pre subkutánne a intravenózne podania. C<sub>max</sub> po subkutánnom podaní (20,4 ng/ml) bola nižšia ako po intravenóznom podaní (223 ng/ml). Stredný geometrický pomer AUC<sub>last</sub> bol 0,99 a 90 % interval spoľahlivosti bol 80,18 % - 122,80 %.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V<sub>d</sub>) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1659 l do 3294 l po jednorazovom alebo opakovanom intravenóznom podaní 1,0 mg/m<sup>2</sup> alebo 1,3 mg/m<sup>2</sup> pacientom s mnohopočetným myelómom. To svedčí o tom, že sa bortezomib široko distribuuje do periférnych tkanív. V koncentračnom rozmedzí bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml bola väzba na ľudské plazmatické proteíny priemerne 82,9 %. Časť bortezomibu naviazaného na plazmatické proteíny nezávisela od koncentrácie.

### Biotransformácia

*In vitro* štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudskej cDNA, ktorá indukuje izoenzýmy cytochrómu P450 naznačujú, že bortezomib je primárne metabolizovaný oxidáciou prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, 3A4, 2C19 a 1A2. Hlavnou metabolickou cestou je deboronácia na dva deboronované metabolity, ktoré sa nasledovne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie (t<sub>1/2</sub>) bortezomibu sa po viacnásobnej dávke pohyboval medzi 40-193 hodinami. Bortezomib je eliminovaný rýchlejšie po prvej dávke v porovnaní s nasledujúcimi dávkami. Priemerný celkový telesný klírens po prvej dávke bol 102 pre dávku 1,0 mg/m<sup>2</sup> a 112 l/h pre dávku 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pohyboval sa v rozpätí od 15 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,0 mg/m<sup>2</sup> a od 18 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bortezomibu bol sledovaný v štúdií fázy I počas prvého liečebného cyklu, ktorá zahŕňala 61 pacientov najmä so solídnymi tumormi a s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene s dávkami bortezomibu v rozsahu od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, mierna porucha funkcie pečene nezmenila dávkou normalizovanú AUC bortezomibu. Hodnoty dávkou normalizovanej AUC však boli zvýšené o približne 60 % u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia úvodná dávka a týchto pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časť 4.2 tabuľku 2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vykonala sa štúdia farmakokinetiky u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klirensu kreatinínu (CrCL) do nasledujúcich skupín: normálne (CrCL  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=12), mierne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=10), stredné (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=9) a závažné (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=3). Do štúdie bola tiež zaradená skupina dialyzovaných pacientov (n=8), ktorí dostali dávku po dialýze. Pacienti dostávali intravenózne dávky 0,7 až 1,3 mg/m<sup>2</sup> lieku VELCADE dvakrát týždenne. Expozícia VELCADE (dávkou normalizovaná AUC a Cmax) bola porovnateľná vo všetkých skupinách (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v *in vitro* štúdiách hodnotiacich chromozómové aberácie ováriálnych buniek čínskych škrečkov (CHO, z angl. Chinese hamster ovary) pri nízkych koncentráciách 3,125  $\mu$ g/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol genotoxický pri *in vitro* testovaní na mutagenitu (Amesov test) a pri *in vivo* testovaní mikronukleu na myšiach.

Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch ukázali embryo-fetálnu letalitu pri maternálne toxických dávkach, ale nezistila sa priama embryo-fetálna toxicita pri dávkach nižších ako maternálne toxických. Nerobili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa robilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdií na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch a vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie sa nerobili.

Vo viac-cyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarei; hematopoetické a lymfatické tkanivo s prejavom cytopénie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickou hypocelularitou kostnej drene; periférna neuropatia (pozorovaná na opiciach, myšiach a psoch) zahŕňajúca senzitivne nervové axóny a mierne zmeny na obličkách. Po ukončení liečby bolo možné u všetkých týchto cieľových orgánov pozorovať parciálnu až kompletnú úpravu.

Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že prienik bortezomibu hematoencefalickou bariérou je obmedzený, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti u opíc a psov po intravenózných dávkach približne dvoj až trojnásobne vyšších ako odporúčaná klinická dávka v mg/m<sup>2</sup>, sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie, znížením kontraktility, hypotenziou a úmrtím. U psov znížená srdcová kontraktilita a hypotenzia vyvolala akútnu odpoveď pozitívne inotropných alebo presorických látok. Okrem toho, v štúdiách u psov bolo pozorované mierne zvýšenie upraveného QT intervalu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)  
Dusík

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

#### Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok sa má podať ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním sú v zodpovednosti užívateľa. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená 10 ml injekčná liekovka typu I. so sivým brómbutylovým uzáverom a hliníkovým tesnením, s uzáverom kráľovskej modrej farby s obsahom 3,5 mg bortezomibu.

Injekčná liekovka je balená v priesvitnom blistri, ktorý sa skladá z podložky a krytu. Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave lieku VELCADE. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

**Aseptické techniky** sa musia prísne dodržiavať pri zaobchádzaní s VELCADE, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní lieku VELCADE intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. VELCADE 1 mg je určený len na intravenózne podanie, zatiaľ čo VELCADE 3,5 mg je určený na intravenózne alebo subkutánne použitie. VELCADE sa nemá podávať intratekálne.

#### Návod na rekonštitúciu

VELCADE musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom.

### *Intravenózna injekcia*

Jedna 10 ml injekčná liekovka lieku VELCADE sa musí rekonštituovať s 3,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii, jeden ml roztoku obsahuje 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7.

Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je zafarbený, alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

### *Subkutánna injekcia*

Jedna 10 ml injekčná liekovka lieku VELCADE sa musí rekonštituovať s 1,4 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty.

Po rekonštitúcii, jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je zafarbený, alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

### Likvidácia

VELCADE je len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/274/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. apríl 2004

Dátum posledného predĺženia: 26. apríl 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### System dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1 žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je na trhu.

### Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť:

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika,
- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry.

### PSUR

Cyklus PSUR pre liek sa má riadiť polročným cyklom, pokiaľ CHMP nerozhodne inak.

## • **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Pred uvedením nového balenia lieku Velcade 3,5 mg s duálnym spôsobom podávania (subkutánne a intravenózne), má držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku v každom členskom štáte odsúhlasiť s národnou liekovou agentúrou obsah a formát vzdelávacieho materiálu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť, aby v čase uvedenia nového balenia lieku VELCADE 3,5 mg s duálnym podávaním na trh a následne potom, mal všetok zdravotnícky personál, ktorý sa bude zúčastňovať na predpisovaní, vydávaní, zaobchádzaní alebo podávaní lieku VELCADE 3,5 mg, k dispozícii vzdelávací materiál.

Vzdelávací materiál má obsahovať:

- SPC



- Brožúru s informáciami o rekonštitúcii, dávkovaní a podaní
- Plagát s informáciami o rekonštitúcii
- Pravidlo dávkovania

Brožúra s informáciami o rekonštitúcii, dávkovaní a podaní má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- VELCADE 3,5 mg možno podať intravenózne a subkutánne, zatiaľ čo VELCADE 1 mg možno podať len intravenózne
- rozdielne požiadavky na rekonštitúciu na intravenózne (IV) alebo subkutánne (SC) použitie
- návod na podanie dávky a príklady: ako vypočítať povrch tela pacienta a objem rekonštituovaného lieku Velcade (pre IV aj SC použitie) potrebný pre rôzne povrchy tela
- odporúčanie pre spôsob podania pre IV aj SC použitie, vrátane potreby striedania miest podania injekcie pri SC použití
- podmienky uchovávania rekonštituovaného roztoku
- potenciálne riziká nesprávneho podania, vrátane predávkovania, poddávkovania a že neúmyselné intratekálne podanie viedlo k úmrtiu
- na hlásenie nežiaducich účinkov alebo omylov v liečbe zaznamenaných pri podaní lieku VELCADE 3,5 mg

Plagát s informáciami o rekonštitúcii má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- rozdielne požiadavky na rekonštitúciu lieku VELCADE 3,5 mg pre IV alebo SC použitie
- potreba zaobchádzať s liekom v sterilných podmienkach
- podmienky uchovávania rekonštituovaného roztoku
- odporúčanie ako minimalizovať riziko zámény injekčných striekačiek rekonštituovaných na IV a SC použitie
- že VELCADE sa podáva len použitím IV alebo SC injekcií; žiadna iná cesta podania nie je dovolená
- že VELCADE 1 mg je len na IV použitie
- na hlásenie nežiaducich účinkov alebo omylov v liečbe zaznamenaných pri podaní lieku VELCADE 3,5 mg

Pravidlo dávkovania má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- nástroj na výpočet dávky, ktorý lekárovi pomôže na základe výšky a telesnej hmotnosti pacienta vypočítať povrch tela pacienta a tým stanoviť vhodnú dávku lieku VELCADE.
- rozdielne požiadavky na rekonštitúciu lieku pre intravenózne (IV) alebo subkutánne (SC) použitie
- návod na podanie dávky a príklady: ako vypočítať povrch tela pacienta a objem rekonštituovaného lieku VELCADE (pre IV aj SC použitie) potrebný pre rôzne povrchy tela

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA, VELCADE 1 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok  
bortezomib

**2. LIEČIVO**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Manitol (E421), dusík

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.  
Len na intravenózne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOHLADU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ. Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie.  
Len na jednorazové použitie.  
Nepodávajte inými spôsobmi.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/274/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**Intravenózne použitie:** Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 1 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA VELCADE 1 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok  
bortezomib  
Len na intravenózne použitie.

**2. SPÔSOB PODANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

1 mg

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA, VELCADE 3,5 mg**

**1. NÁZOV LIEKU**

VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok  
bortezomib

**2. LIEČIVO**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Manitol (E421), dusík

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na injekčný roztok  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.  
Len na subkutánne alebo intravenózne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ. Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie  
Len na jednorazové použitie.  
Nepodávajte inými spôsobmi.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávať injekčnú liekovku v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/274/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**Subkutánne použitie:** Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 2,5 mg/ml pridajte 1,4 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

**Intravenózne použitie:** Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 3,5 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA VELCADE 3,5 mg SNÍMATEĽNÁ NÁLEPKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok  
bortezomib  
Len na subkutánne alebo intravenózne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

3,5 mg

**6. INÉ**

Len na jednorazové použitie.  
Nepodávajte inými spôsobmi.

Subkutánne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 2,5 mg/ml pridajte 1,4 ml 0,9 %  
injekčného roztoku chloridu sodného.

Intravenózne použitie: Na dosiahnutie výslednej koncentrácie 1 mg/ml pridajte 3,5 ml 0,9 %  
injekčného roztoku chloridu sodného.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte injekčnú liekovku v pôvodnom obale na ochranu pred  
svetlom.

Tu odlepte.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

# PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

## VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok

Bortezomib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je VELCADE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete VELCADE
3. Ako užívať VELCADE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VELCADE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je VELCADE a na čo sa používa

VELCADE obsahuje liečivo bortezomib, takzvaný „proteazómový inhibítor“. Proteazómy zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrole funkcie a rastu buniek. Bortezomib môže ničiť rakovinové bunky narušením ich funkcie.

VELCADE sa používa na liečbu mnohopočetného myelómu (rakovina kostnej drene) u pacientov starších ako 18 rokov:

- samostatne (monoterapia) u pacientov, ktorých ochorenie sa zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu a u ktorých nebola transplantácia kostnej drene úspešná alebo nie je vhodná.
- v kombinácii s ďalšími liekmi obsahujúcimi melfalan a prednizón u pacientov, ktorých ochorenie sa doteraz neliečilo, a ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou kostnej drene.

VELCADE 1 mg budete dostávať do žily (intravenózne).

### 2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete VELCADE

#### Neužívajte VELCADE

- keď ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď máte niektoré závažné pľúcne alebo srdcové problémy.

#### Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niečo z nasledovného:

- nízky počet červených alebo bielych krviniek
- problémy s krvácaním a/alebo nízky počet krvných doštičiek v krvi
- hnačku, zápchu, nevoľnosť alebo vracanie
- v minulosti ste mali problémy so stratou vedomia, závratmi alebo s pocitom omámenosti
- problémy s obličkami
- stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene (problémy s pečeňou)

- v minulosti ste mali problémy so znečítlivením, trpnutím, alebo ste mali bolesti rúk alebo nôh (neuropatia)
- problémy so srdcom alebo s krvným tlakom
- dýchavičnosť alebo kašeľ

Budete musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby s VELCADE, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek.

### **Deti a dospelávajúci**

VELCADE sa nemá používať u detí a dospelávajúcich, pretože nie je známe, ako bude u nich liek účinkovať.

### **Iné lieky a VELCADE**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojmu lekárovi predovšetkým oznámte, ak užívate lieky obsahujúce nasledujúce liečivá:

- ketokonazol, na liečbu plesňových infekcií.
- rifampicín, antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií.
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital na liečbu epilepsie
- ľubovník bodkovaný, na depresiu alebo iné stavy
- antidiabetiká užívané cez ústa.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nepoužívajte VELCADE, ak ste tehotná, kým to nie je absolútne nevyhnutné.

Muži a ženy liečení liekom VELCADE musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas a ešte 3 mesiace po liečbe. Ak napriek tomu otehotníte, okamžite informujte svojho lekára.

Počas liečby s VELCADE nesmiete dojčiť. Poradíte sa so svojím lekárom, kedy po ukončení liečby je bezpečné začať nanovo s dojčením.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

VELCADE môže spôsobiť únavu, závraty, stratu vedomia alebo rozmazané videnie. Nevedte vozidlo a nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, ak máte vedľajšie účinky; dokonca aj keď ste ich nepocítili, musíte byť stále opatrný.

## **3. Ako užívať VELCADE**

Lekár stanoví vašu dávku VELCADE na základe vašej výšky a hmotnosti (povrchu tela). Zvyčajná úvodná dávka lieku VELCADE je 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela dvakrát týždenne.

Lekár môže zmeniť dávku a celkový počet cyklov v závislosti od odpovede vášho organizmu na liečbu, od výskytu niektorých nežiaducich účinkov a od vášho zdravotného stavu.

#### *Monoterapia*

Keď sa VELCADE podáva samostatne, jeden cyklus liečby pozostáva celkovo zo 4 dávok. Dávky sa podávajú vnútrožilovo (intravenózne) v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe. Trvanie liečebného cyklu je preto 21 dní (3 týždne).

#### *Kombinovaná terapia*

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm, VELCADE vám bude podávaný vnútrožilovo (intravenózne) v kombinácii s dvoma ďalšími liekmi obsahujúcimi melfalan a prednizón.

Liečba sa celkovo skladá z 9 cyklov (54 týždňov).

V tomto prípade trvá cyklus 6 týždňov.

- V 1. – 4. cykle sa VELCADE podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň.
- V 5. – 9. cykle sa VELCADE podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň.

Melfalan a prednizón, užívané cez ústa, sa podávajú v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu.

### **Ako sa VELCADE podáva**

Tento liek je len na intravenózne použitie. Vaša liečba s VELCADE bude prebiehať na špecializovanom nemocničnom pracovisku pod dohľadom zdravotníckeho personálu, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických liekov.

Prášok VELCADE sa pred podaním musí rozpustiť. Urobí to odborný zdravotnícky personál.

Výsledný roztok sa potom podáva do žily v podobe rýchlej, 3 až 5 sekúnd trvajúcej injekcie.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj VELCADE môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné.

Liečba s VELCADE môže vo všeobecnosti spôsobiť pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek vo vašej krvi. Budete preto musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby s VELCADE, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek. Môžete zaznamenať zníženie počtu

- krvných doštičiek, čo môže spôsobiť ľahšiu tvorbu podliatin, alebo sa môže objaviť krvácanie bez jasnej príčiny (napr. krvácanie v črevách, žalúdku, ústach a ďasnách, krvácanie v mozgu alebo krvácanie pečene)
- červených krviniek, čo môže viesť k chudokrvnosti s príznakmi ako únava a bledosť
- bielych krviniek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na infekcie alebo príznaky podobné chrípke

### **Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú viac ako 1 užívateľa z 10)**

- Citlivosť, znecitlivenie, trpnutie alebo pálenie kože, alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov
- Zníženie počtu červených a/alebo bielych krviniek (pozrite vyššie)
- Horúčka, náhla triaška
- Nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, bolesť brucha, strata chuti do jedla
- Zápcha s nadúvaním alebo bez neho (môže byť závažná)
- Hnačka: ak sa vyskytne, dôležité je, aby ste pili viac vody ako zvyčajne. Váš lekár vám môže dať ďalší liek na kontrolu hnačky.
- Únava (vyčerpanie), pocit slabosti
- Bolesť hlavy
- Rôzne druhy vyrážky
- Bolesť svalov, bolesť kostí

### **Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 užívateľov zo 100)**

- Zlyhanie srdca, zrýchlený tlkot srdca
- Nízky tlak krvi, náhle zníženie krvného tlaku v stoji, ktoré môže spôsobiť mdloby
- Vysoký tlak krvi
- Znížená funkčnosť vašich obličiek, zlyhanie vašich obličiek
- Celkový pocit choroby, bolesť, závrat, pocit omámenosti, pocit slabosti alebo strata vedomia
- Infekcie vrátane pneumónie, respiračných infekcií, bronchitídy, plesňových infekcií, kašľa s hlienom, ochorenia podobného chrípke
- Pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele)
- Bolesť na hrudi, dýchavičnosť spojená s námahou
- Svrbenie kože, infekcie kože, hrče na koži alebo suchá koža
- Sčervenanie tváre alebo popraskanie drobných cievok
- Sčervenanie kože alebo sčervenanie a bolesť v mieste podania injekcie
- Dehydratácia
- Pálenie záhy, nadúvanie, pocit na vracanie, plynatosť, krvácanie z čriev alebo žalúdku
- Zmena fungovania pečene
- Afty v ústach alebo na perách, sucho v ústach, vriedky v ústach alebo bolesť hrdla
- Strata váhy, strata chuti

- Stuhnutosť svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesti končatín alebo chrbta
- Rozmazané videnie, suché oči
- Infekcia vonkajšej vrstvy oka a vnútorného povrchu viečka (konjunktivitída)
- Krvácanie z nosa
- Problémy so spánkom, potenie, strach, zmeny nálady, depresívna nálada, nepokoj alebo agitovanosť, zmena vášho psychického stavu, dezorientácia
- Opuch tela, vrátane okolia očí a iných častí tela

#### **Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 užívateľov z 1 000)**

- Srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity v hrudi, znížená srdcová frekvencia
- Zápal žíl, krvné zrazeniny vo vašich žilách a pľúcach
- Problémy s krvnými zrazeninami
- Zápal výstelky okolo vášho srdca
- Infekcie vrátane infekcií močových ciest, chrípky, infekcií vírusom herpesu, infekcií ucha, infekcií zubov a celulitídy
- Krvavá stolica, krvácanie do mozgu alebo krvácanie zo slizníc, napr. úst, pošvy
- Paralýza, záchvaty, odpadávanie, poruchy pohybu, neprirodzené alebo zmenené alebo znížené vnímanie (cit, sluch, chuť, čuch), porucha pozornosti, triaška
- Poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabráňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka. Niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, obtiažnym alebo sa zastaví, sipot
- Čkanie, poruchy reči
- Zvýšená alebo znížená tvorba moču (z dôvodu poškodenia obličiek), bolestivé močenie alebo krv/bielkoviny v moči, zadržiavanie tekutín
- Zmenená hladina vedomia, zmätenosť, poškodenie alebo strata pamäti
- Precitlivenosť
- Strata sluchu, hluchota alebo zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach
- Hormonálne zmeny ovplyvňujúce vstrebávanie solí a vody
- Nadmerná činnosť štítnej žľazy
- Podráždené alebo zapálené oči, zvýšené slzenie očí, bolesť očí, infekcie očí, výtok z očí, poruchy videnia, krvácanie z očí alebo citlivosť na svetlo
- Opuchy lymfatických žliaz
- Strnulosť kĺbov alebo svalov, pocit ťažoby, bolesti slabín
- Vypadávanie vlasov alebo neprirodzená kvalita vlasov
- Alergické reakcie
- Bolesť v ústach, dávenie
- Infekcie alebo zápal úst, vredy v ústach, v pažeráku, v žalúdku a črevách, niekedy súvisiace s bolesťou alebo krvácaním, bolesť brucha alebo pažeráka, ťažkosti s prehĺtaním, nedostatočná pohyblivosť čriev, vracanie krvi
- Bakteriálne infekcie
- Zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), upchatie žlčovodu
- Bolesť pohlavných orgánov, problém dosiahnuť erekciu
- Zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti
- Smäd
- Smrť
- Hepatitída (zápal pečene), opuch pečene, krvácanie pečene
- Poruchy v mieste podania injekcie alebo súvisiace s injekciou
- Kožné reakcie a poruchy, zblednutie kože
- Modriny a pády
- Zápal alebo krvácanie ciev, ktoré sa môže prejaviť ako malé červené alebo purpurové bodky (zvyčajne na nohách) až ako škvrny podobné modrine pod kožou alebo tkanivom
- Lámavé alebo slabé nechty

#### **Zriedkavé (postihujú 1 až 10 užívateľov z 10 000)**

- Problémy so srdcom, vrátane infarktu, angíny
- Návaly horúčavy
- Zmena farby žíl

- Nedostatočný obeh
- Zápal miechového nervu
- Problémy s uchom, krvácanie z ucha
- Nedostatočná činnosť štítnej žľazy
- Buddov-Chiariho syndróm (klinické príznaky spôsobené upchatím ciev pečene)
- Vírusové infekcie
- Zmená alebo neprirodzená funkcia čriev
- Mozgovocievne poruchy
- Žlté zafarbenie očí a kože (žltacka)
- Závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej príznaky môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť hrude alebo úzkosť a/alebo závraty/odpadnutie, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps
- Ochorenia prsníkov
- Trhliny v pošve
- Netolerancia alkoholu
- Chudnutie alebo strata telesnej hmoty
- Neschopnosť produkovať dostatok inzulínu alebo odolnosť voči normálnym hladinám inzulínu
- Fistula
- Výtok v kĺboch
- Artritída, vrátane zápalu kĺbov prstov na rukách, nohách a čeluste
- Cysty vo výstelke kĺbov (synoviálne cysty)
- Zlomenina lebky
- Rozpadnutie svalových vlákien, ktoré vedie k iným komplikáciám
- Nezhubné cysty
- Rakovina obličiek
- Psoriáze podobné ochorenie kože
- Rakovina kože
- Zvýšenie plazmatických buniek (typ bielych krviniek) v krvi
- Neprirodzená reakcia po krvnej transfúzii
- Čiastočná alebo úplná strata zraku
- Neprirodzené sny
- Pokles sexuálnej túžby
- Slintanie
- Vydutie očí
- Rýchle dýchanie
- Bolesť v konečníku
- Žlčové kamene
- Neprirodzený zápach moču
- Pruh (hernia)
- Poranenia

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

## 5. Ako uchovávať VELCADE

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP.

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite po príprave. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku pred jeho použitím zodpovedá užívateľ. Rekonštituovaný roztok je však stabilný 8 hodín pri teplote do 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke; celkový čas uchovávania rekonštituovaného (zarobeného) lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

VELCADE je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo VELCADE obsahuje**

- Liečivo je bortezomib. Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 mg bortezomibu (vo forme esteru kyseliny boritej s manitolom). Po rozpustení 1 ml injekčného roztoku obsahuje 1 mg bortezomibu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421) a dusík.

### **Ako vyzerá VELCADE a obsah balenia**

VELCADE prášok na injekčný roztok je biela až sivobiela hmota alebo prášok.

Jedno balenie VELCADE 1 mg prášok na injekčný roztok obsahuje sklenenú injekčnú liekovku s uzáverom zelenej farby, v priehľadnom blistrovom obale.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

### **Výrobca**

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko



Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

JANSSEN-CILAG POLSKA SP. Z O.O.,  
UL. IŁŻECKA 24  
02-135 WARSAW  
POLAND  
Tel.: + 48 22 237 60 00

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά, 2234 Λευκωσία  
Τελ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mukusalas iela 101  
Rīga, LV 1004  
Tel: +371 678 93561

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

## NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

### 1. REKONŠTITÚCIA NA INTRAVENÓZNU INJEKCIU

Poznámka: VELCADE je cytotoxická látka. Preto buďte opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S VELCADE, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

**1.1 Príprava 1 mg injekčnej liekovky: pridajte 1,0 ml** sterilného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok VELCADE.

Koncentrácia výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

**1.2** Pred podaním opticky skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a bezfarebnosť. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok musí byť zlikvidovaný. Skontrolujte koncentráciu na injekčnej liekovke, aby ste sa ubezpečili, že sa podá správna dávka pre intravenózne podanie (1 mg/ml).

**1.3** Rekonštituovaný roztok neobsahuje konzervačné látky a má sa podať bezprostredne po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť užívateľ.

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

### 2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovho povrchu tela.
- Pred použitím si potvrdte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená ako intravenózne podanie).
- Injikujte roztok do žily ako 3-5 sekundový bolus intravenózne injekcie do periférneho alebo centrálného intravenózneho katétra.
- Prepláchnite periférny alebo intravenózny katéter sterilným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.

**VELCADE (1 mg prášok na injekčný roztok) JE LEN NA INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.**

### 3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

## PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

### VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok Bortezomib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je VELCADE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete VELCADE
3. Ako užívať VELCADE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VELCADE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je VELCADE a na čo sa používa**

VELCADE obsahuje liečivo bortezomib, takzvaný „proteazómový inhibítor“. Proteazómy zohrávajú dôležitú úlohu pri kontrole funkcie a rastu buniek. Bortezomib môže ničiť rakovinové bunky narúšaním ich funkcie.

VELCADE sa používa na liečbu mnohopočetného myelómu (rakovina kostnej drene) u pacientov starších ako 18 rokov:

- samostatne (monoterapia) u pacientov, ktorých ochorenie sa zhoršuje po tom, čo podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu liečbu a u ktorých nebola transplantácia kostnej drene úspešná alebo nie je vhodná.
- v kombinácii s ďalšími liekmi obsahujúcimi melfalan a prednizón u pacientov, ktorých ochorenie sa doteraz neliečilo, a ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou kostnej drene.

VELCADE 3,5 mg budete dostávať do žily (intravenózne) alebo pod kožu (subkutánne).

#### **2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete VELCADE**

##### **Neužívajte VELCADE**

- keď ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- keď máte niektoré závažné pľúcne alebo srdcové problémy.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niečo z nasledovného:

- nízky počet červených alebo bielych krviniek
- problémy s krvácaním a/alebo nízky počet krvných doštičiek v krvi
- hnačku, zápchu, nevoľnosť alebo vracanie
- v minulosti ste mali problémy so stratou vedomia, závratmi alebo s pocitom omámenosti
- problémy s obličkami
- stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene (problémy s pečeňou)
- v minulosti ste mali problémy so znečulívením, trpnutím, alebo ste mali bolesti rúk alebo nôh (neuropatia)

- problémy so srdcom alebo s krvným tlakom
- dýchavičnosť alebo kašeľ

Budete musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby s VELCADE, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek.

### **Deti a dospievajúci**

VELCADE sa nemá používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je známe, ako bude u nich liek účinkovať.

### **Iné lieky a VELCADE**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Svojmu lekárovi predovšetkým oznámte, ak užívate lieky obsahujúce nasledujúce liečivá:

- ketokonazol, na liečbu plesňových infekcií.
- rifampicín, antibiotikum na liečbu bakteriálnych infekcií.
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital na liečbu epilepsie
- ľubovník bodkovaný, na depresiu alebo iné stavy
- antidiabetiká užívané cez ústa.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nepoužívajte VELCADE, ak ste tehotná, kým to nie je absolútne nevyhnutné.

Muži a ženy liečení liekom VELCADE musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas a ešte 3 mesiace po liečbe. Ak napriek tomu otehotníte, okamžite informujte svojho lekára.

Počas liečby s VELCADE nesmiete dojčiť. Poradte sa so svojím lekárom, kedy po ukončení liečby je bezpečné začať nanovo s dojčením.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

VELCADE môže spôsobiť únavu, závraty, stratu vedomia alebo rozmazané videnie. Nevedzte vozidlo a nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje, ak máte vedľajšie účinky; dokonca aj keď ste ich nepocítili, musíte byť stále opatrný.

## **3. Ako užívať VELCADE**

Lekár stanoví vašu dávku VELCADE na základe vašej výšky a hmotnosti (povrchu tela). Zvyčajná úvodná dávka lieku VELCADE je 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela dvakrát týždenne.

Lekár môže zmeniť dávku a celkový počet cyklov v závislosti od odpovede vášho organizmu na liečbu, od výskytu niektorých nežiaducich účinkov a od vášho zdravotného stavu.

#### *Monoterapia*

Keď sa VELCADE podáva samostatne, jeden cyklus liečby pozostáva celkovo zo 4 dávok. Dávky sa podávajú v 1., 4., 8. a 11. deň, potom nasleduje 10-dňová prestávka v liečbe. Trvanie liečebného cyklu je preto 21 dní (3 týždne).

#### *Kombinovaná terapia*

Ak ste sa ešte neliečili na mnohopočetný myelóm, VELCADE vám bude podávaný v kombinácii s dvoma ďalšími liekmi obsahujúcimi melfalan a prednizón.

Liečba sa celkovo skladá z 9 cyklov (54 týždňov).

V tomto prípade trvá cyklus 6 týždňov.

- V 1. – 4. cykle sa VELCADE podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň.
- V 5. – 9. cykle sa VELCADE podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň.

Melfalan a prednizón, užívané cez ústa, sa podávajú v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého cyklu.

#### **Ako sa VELCADE podáva**

Tento liek je na intravenózne alebo subkutánne použitie. Vaša liečba s VELCADE bude prebiehať na špecializovanom nemocničnom pracovisku pod dohľadom zdravotníckeho personálu, ktorý má skúsenosti s používaním cytotoxických liekov.

Prášok VELCADE sa pred podaním musí rozpustiť. Urobí to odborný zdravotnícky personál.

Výsledný roztok sa potom podáva do žily alebo pod kožu. Injekcia do žily je rýchla, podanie trvá 3 až 5 sekúnd. Injekcia pod kožu je buď do stehna alebo do brucha.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj VELCADE môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné.

Liečba s VELCADE môže vo všeobecnosti spôsobiť pokles počtu červených a bielych krviniek a krvných doštičiek vo vašej krvi. Budete preto musieť podstúpiť pravidelné vyšetrenie krvi pred a počas liečby s VELCADE, kvôli pravidelnej kontrole počtu krviniek. Môžete zaznamenať zníženie počtu

- krvných doštičiek, čo môže spôsobiť ľahšiu tvorbu podliatin, alebo sa môže objaviť krvácanie bez jasnej príčiny (napr. krvácanie v črevách, žalúdku, ústach a ďasnách, krvácanie v mozgu alebo krvácanie pečene)
- červených krviniek, čo môže viesť k chudokrvnosti s príznakmi ako únava a bledosť
- bielych krviniek, čo môže spôsobiť, že budete náchylnejší na infekcie alebo príznaky podobné chrípke

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú viac ako 1 užívateľa z 10)**

- Citlivosť, znecitlivenie, tŕpnutie alebo pálenie kože, alebo bolesť v rukách alebo v nohách z dôvodu poškodenia nervov
- Zníženie počtu červených a/alebo bielych krviniek (pozrite vyššie)
- Horúčka, náhla triaška
- Nevoľnosť (nauzea) alebo vracanie, bolesť brucha, strata chuti do jedla
- Zápcha s nadúvaním alebo bez neho (môže byť závažná)
- Hnačka: ak sa vyskytne, dôležité je, aby ste pili viac vody ako zvyčajne. Váš lekár vám môže dať ďalší liek na kontrolu hnačky.
- Únava (vyčerpanie), pocit slabosti
- Bolesť hlavy
- Rôzne druhy vyrážky
- Bolesť svalov, bolesť kostí

#### **Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 užívateľov zo 100)**

- Zlyhanie srdca, zrýchlený tlkot srdca
- Nízky tlak krvi, náhle zníženie krvného tlaku v stoj, ktoré môže spôsobiť mdloby
- Vysoký tlak krvi
- Znížená funkčnosť vašich obličiek, zlyhanie vašich obličiek
- Celkový pocit choroby, bolesť, závrat, pocit omámenosti, pocit slabosti alebo strata vedomia
- Infekcie vrátane pneumónie, respiračných infekcií, bronchitídy, plesňových infekcií, kašľa s hlienom, ochorenia podobného chrípke
- Pásový opar (lokalizovaný, vrátane okolia očí alebo roztrúsený po tele)
- Bolesť na hrudi, dýchavičnosť spojená s námahou
- Svrbenie kože, infekcie kože, hrče na koži alebo suchá koža
- Sčervenanie tváre alebo popraskanie drobných cievok
- Sčervenanie kože alebo sčervenanie a bolesť v mieste podania injekcie
- Dehydratácia
- Pálenie záhy, nadúvanie, pocit na vracanie, plynatosť, krvácanie z čriev alebo žalúdku
- Zmena fungovania pečene
- Afty v ústach alebo na perách, sucho v ústach, vriedky v ústach alebo bolesť hrdla
- Strata váhy, strata chuti

- Stuhnutosť svalov, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesti končatín alebo chrbta
- Rozmazané videnie, suché oči
- Infekcia vonkajšej vrstvy oka a vnútorného povrchu viečka (konjunktivitída)
- Krvácanie z nosa
- Problémy so spánkom, potenie, strach, zmeny nálady, depresívna nálada, nepokoj alebo agitovanosť, zmena vášho psychického stavu, dezorientácia
- Opuch tela, vrátane okolia očí a iných častí tela

#### **Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 užívateľov z 1 000)**

- Srdcový záchvat, bolesť na hrudi, nepríjemné pocity v hrudi, znížená srdcová frekvencia
- Zápal žíl, krvné zrazeniny vo vašich žilách a pľúcach
- Problémy s krvnými zrazeninami
- Zápal výstelky okolo vášho srdca
- Infekcie vrátane infekcií močových ciest, chrípky, infekcií vírusom herpesu, infekcií ucha, infekcií zubov a celulitídy
- Krvavá stolica, krvácanie do mozgu alebo krvácanie zo slizníc, napr. úst, pošvy
- Paralýza, záchvaty, odpadávanie, poruchy pohybu, neprirodzené alebo zmenené alebo znížené vnímanie (cit, sluch, chuť, čuch), porucha pozornosti, triaška
- Poruchy postihujúce vaše pľúca, ktoré zabráňujú, aby vaše telo dostalo dostatok kyslíka. Niektoré z nich zahŕňajú problémy s dýchaním, dýchavičnosť, dýchavičnosť bez telesnej námahy, dýchanie, ktoré sa stáva plytkým, obtiažnym alebo sa zastaví, sipot
- Čkanie, poruchy reči
- Zvýšená alebo znížená tvorba moču (z dôvodu poškodenia obličiek), bolestivé močenie alebo krv/bielkoviny v moči, zadržiavanie tekutín
- Zmenená hladina vedomia, zmätenosť, poškodenie alebo strata pamäti
- Precitlivenosť
- Strata sluchu, hluchota alebo zvonenie v ušiach, nepohodlie v ušiach
- Hormonálne zmeny ovplyvňujúce vstrebávanie solí a vody
- Nadmerná činnosť štítnej žľazy
- Podráždené alebo zapálené oči, zvýšené slzenie očí, bolesť očí, infekcie očí, výtok z očí, poruchy videnia, krvácanie z očí alebo citlivosť na svetlo
- Opuchy lymfatických žliaz
- Strnulosť kĺbov alebo svalov, pocit ťažoby, bolesti slabín
- Vypadávanie vlasov alebo neprirodzená kvalita vlasov
- Alergické reakcie
- Bolesť v ústach, dávenie
- Infekcie alebo zápal úst, vredy v ústach, v pažeráku, v žalúdku a črevách, niekedy súvisiace s bolesťou alebo krvácaním, bolesť brucha alebo pažeráka, ťažkosti s prehĺtaním, nedostatočná pohyblivosť čriev, vracanie krvi
- Bakteriálne infekcie
- Zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), upchatie žlčovodu
- Bolesť pohlavných orgánov, problém dosiahnuť erekciu
- Zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hmotnosti
- Smäd
- Smrť
- Hepatitída (zápal pečene), opuch pečene, krvácanie pečene
- Poruchy v mieste podania injekcie alebo súvisiace s injekciou
- Kožné reakcie a poruchy, zblednutie kože
- Modriny a pády
- Zápal alebo krvácanie ciev, ktoré sa môže prejaviť ako malé červené alebo purpurové bodky (zvyčajne na nohách) až ako škvrny podobné modrine pod kožou alebo tkanivom
- Lámavé alebo slabé nechty

#### **Zriedkavé (postihujú 1 až 10 užívateľov z 10 000)**

- Problémy so srdcom, vrátane infarktu, angíny
- Návaly horúčavy
- Zmena farby žíl



- Nedostatočný obeh
- Zápal miechového nervu
- Problémy s uchom, krvácanie z ucha
- Nedostatočná činnosť štítnej žľazy
- Buddov-Chiariho syndróm (klinické príznaky spôsobené upchatím ciev pečene)
- Vírusové infekcie
- Zmenená alebo neprirodzená funkcia čriev
- Mozgovocievne poruchy
- Žlté zafarbenie očí a kože (žltacka)
- Závažná alergická reakcia (anafylaktický šok), ktorej príznaky môžu zahŕňať sťažené dýchanie, bolesť hrude alebo úzkosť a/alebo závraty/odpadnutie, závažné svrbenie kože alebo vyvýšené hrčky na koži, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť problémy s prehĺtaním, kolaps
- Ochorenia prsníkov
- Trhliny v pošve
- Netolerancia alkoholu
- Chudnutie alebo strata telesnej hmoty
- Neschopnosť produkovať dostatok inzulínu alebo odolnosť voči normálnym hladinám inzulínu
- Fistula
- Výtok v kĺboch
- Artritída, vrátane zápalu kĺbov prstov na rukách a nohách a čeluste
- Cysty vo výstelke kĺbov (synoviálne cysty)
- Zlomenina lebky
- Rozpadnutie svalových vlákien, ktoré vedie k iným komplikáciám
- Nezhubné cysty
- Rakovina obličiek
- Psoriáze podobné ochorenie kože
- Rakovina kože
- Zvýšenie plazmatických buniek (typ bielych krviniek) v krvi
- Neprirodzená reakcia po krvnej transfúzii
- Čiastočná alebo úplná strata zraku
- Neprirodzené sny
- Pokles sexuálnej túžby
- Slintanie
- Vydutie očí
- Rýchle dýchanie
- Bolesť v konečníku
- Žlčové kamene
- Neprirodzený zápach moču
- Pruh (hernia)
- Poranenia

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

## 5. Ako uchovávať VELCADE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite po príprave. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku pred jeho použitím zodpovedá užívateľ. Rekonštituovaný roztok je však stabilný 8 hodín pri teplote do 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke; celkový čas uchovávania rekonštituovaného (zarobeného) lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

VELCADE je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo VELCADE obsahuje**

- Liečivo je bortezomib. Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (vo forme kyseliny boritej s manitolom).
- Ďalšie zložky sú manitol (E421) a dusík.

Príprava injekcie na podanie do žily:

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu do žily obsahuje 1 mg bortezomibu.

Príprava injekcie na podanie pod kožu:

Po rekonštitúcii (zarobení), 1 ml roztoku na injekciu pod kožu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

### **Ako vyzerá VELCADE a obsah balenia**

VELCADE prášok na injekčný roztok je biela až sivobiela hmota alebo prášok.

Jedno balenie VELCADE 3,5 mg prášku na injekčný roztok obsahuje sklenenú 10 ml injekčnú liekovku s uzáverom kráľovskej modrej farby, v priehľadnom blistrovom obale.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Turnhoutseweg, 30

B-2340 Beerse

Belgicko

### **Výrobca**

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

JANSSEN-CILAG B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

JANSSEN-CILAG POLSKA SP. Z O.O.,  
UL. IŁŻECKA 24  
02-135 WARSAW  
POLAND  
Tel.: + 48 22 237 60 00

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά, 2234 Λευκωσία  
Τελ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mukusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Lietuva**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

## NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

### 1. REKONŠTITÚCIA NA INTRAVENÓZNU INJEKCIU

Poznámka: VELCADE je cytotoxická látka. Preto buďte opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S VELCADE, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

**1.1. Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: pridajte 3,5 ml sterilného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok VELCADE..**

Koncentrácia výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

**1.2. Pred podaním opticky skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a bezfarebnosť. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok musí byť zlikvidovaný. Skontrolujte koncentráciu na injekčnej liekovke, aby ste sa ubezpečili, že sa podá správna dávka pre intravenózne podanie (1 mg/ml).**

**1.3. Rekonštituovaný roztok neobsahuje konzervačné látky a má sa podať bezprostredne po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť užívateľ.**

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

### 2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovho povrchu tela.
- Pred použitím si potvrdte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená ako intravenózne podanie).
- Injikujte roztok do žily ako 3-5 sekundový bolus intravenózne injekcie do periférneho alebo centrálného intravenózneho katétra.
- Prepláchnite periférny alebo intravenózny katéter sterilným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.

**VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok JE NA SUBKUTÁNNE ALEBO INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.**

### 3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

## NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LEN PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV:

Podľa nižšie uvedeného návodu možno subkutánne podať len 3,5 mg injekčnú liekovku.

### 1. REKONŠTITÚCIA NA SUBKUTÁNNU INJEKCIU

Poznámka: VELCADE je cytotoxická látka. Preto buďte opatrný pri manipulácii a príprave. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

ASEPTICKÉ TECHNIKY SA MUSIA PRÍSNE DODRŽIAVAŤ PRI ZAOBCHÁDZANÍ S VELCADE, PRETOŽE LIEK NEOBSAHUJE ŽIADNU KONZERVAČNÚ LÁTKU.

#### 1.1 Príprava 3,5 mg injekčnej liekovky: pridajte 1,4 ml sterilného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekciu do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok VELCADE.

Koncentrácia výsledného roztoku bude 2,5 mg/ml. Roztok bude číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Nemusíte kontrolovať pH roztoku.

#### 1.2 Pred podaním opticky skontrolujte roztok na prítomnosť častíc a bezfarebnosť. Ak sa spozoruje akékoľvek sfarbenie alebo nerozpustené častice, roztok musí byť zlikvidovaný. Skontrolujte koncentráciu na injekčnej liekovke, aby ste sa ubezpečili, že sa podá správna dávka pre **subkutánne** podanie (2,5 mg/ml).

#### 1.3 Rekonštituovaný roztok neobsahuje konzervačné látky a má sa podať bezprostredne po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín. Ak sa rekonštituovaný roztok nepodá ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku nesie zodpovednosť užívateľ.

Nie je potrebné chrániť rekonštituovaný roztok pred svetlom.

### 2. PODÁVANIE

- Po rozpustení odoberte príslušné množstvo rekonštituovaného roztoku podľa dávky vypočítanej na základe pacientovho povrchu tela.
- Pred použitím si potvrdte dávku a koncentráciu v injekčnej striekačke (skontrolujte, že je injekčná striekačka označená ako subkutánne podanie).
- Injikujte roztok pod kožu, pod 45-90° uhlom.
- Rekonštituovaný roztok sa podáva subkutánne do stehna (vpravo alebo vľavo) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo).
- Miesta podania injekcie sa majú striedať.
- Ak sa po subkutánnom podaní injekcie lieku VELCADE vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať VELCADE buď subkutánne s nižšou koncentráciou (1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

**VELCADE 3,5 mg prášok na injekčný roztok JE NA SUBKUTÁNNE ALEBO INTRAVENÓZNE POUŽITIE. Nepodávajte inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.**

### 3. LIKVIDÁCIA

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok musí byť zlikvidovaný.

Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.