

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecana dawka

Zalecana początkowa dawka produktu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie (w dniach 1., 4., 8. i 11.). Potem występuje 10 dniowy okres odpoczynku (od 12. do 21. dnia). Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy kolejnymi dawkami produktu VELCADE powinno upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

Obecnie, istnieją ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia produktem VELCADE.

Zalecane dostosowanie dawek podczas leczenia i ponownego rozpoczęcia leczenia.

Leczenie produktem VELCADE należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4). Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem Velcade można ponownie rozpocząć w dawce o 25% mniejszej (dawka 1,3 mg/m² pc. zredukowana do 1,0 mg/m² pc.; dawka 1,0 mg/m² pc. zredukowana do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po stosowaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu VELCADE, chyba, że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

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

Tabela 1: Zalecane* modyfikacje dawki u pacjentów z bólem neuropatycznym i (lub) obwodową czuciową neuropatią związanych z przyjmowaniem produktu VELCADE.

Ciężkość obwodowej neuropatii	Modyfikacja dawki i schematu leczenia
Stopnia 1. (parestezje i (lub) zniesienie odruchów) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Bez zmiany
Stopnia 1. z bólem lub Stopień 2. (z zaburzeniami funkcji, ale nie utrudniający codziennej aktywności)	Redukcja dawki do 1,0 mg/m ² pc.
Stopnia 2. z bólem lub Stopień 3. (z utrudnieniami w codziennej aktywności)	Należy przerwać leczenie VELCADE do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów działania toksycznego, leczenie VELCADE należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, zmieniając jednocześnie schemat leczenia na raz w tygodniu.
Stopnia 4. (stała utrata czucia, która zaburza funkcjonowanie)	Należy odstawić produkt VELCADE

*W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawki w leczeniu szpiczaka mnogiego

Podawanie

Po rozpuszczeniu, roztwór jest podawany w trwającym od 3 do 5 sekund dożylnym wstrzyknięciu w formie bolusa przez obwodowo lub centralnie umieszczony cewnik. Po podaniu produktu, cewnik należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzyknięć.

Pacjenci pediatryczni

Doświadczenie w stosowaniu produktu Velcade u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Dlatego też, nie należy go używać w tej grupie wieku do czasu dostępności dalszych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.8).

Zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu VELCADE u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować, szczególnie, jeżeli ich klirens kreatyniny wynosi 30 ml/min lub mniej. Należy rozważyć u nich zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu VELCADE u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na wydalanie bortezomibu i może zwiększyć prawdopodobieństwo interakcji lekowych. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy leczyć z zachowaniem szczególnej ostrożności. Należy rozważyć u nich zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przewód pokarmowy

Podczas leczenia produktem VELCADE bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Donoszono o przypadkach niedrożności jelit, dlatego pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Układ krwiotwórczy

Bardzo często leczeniu produktem VELCADE towarzyszą działania uszkadzające układ krwiotwórczy (trombocytopenia, neutropenia i niedokrwistość). Najczęstszym działaniem toksycznym dotyczącym układu krwiotwórczego jest przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek krwi była najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu stosowania produktu VELCADE. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości, włączając w to również obserwacje w trakcie II, przedłużonej fazy badania. Najmniejsze stwierdzane liczby płytek krwi (nadir) wynosiły średnio 40% wartości początkowej. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie trombocytopenii było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25x10⁹/l. Liczba płytek krwi powinna być sprawdzana przed każdym podaniem produktu VELCADE. W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l należy wstrzymać leczenie produktem VELCADE. Może zostać ono wznowione z zastosowaniem zredukowanych dawek produktu po zwiększeniu liczby płytek krwi (patrz punkt 4.2). Należy starannie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści z leczenia do istniejącego ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia. Z tego powodu, podczas leczenia produktem VELCADE, należy często monitorować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie produktem VELCADE wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Donoszono też, o przypadkach występowania neuropatii ruchowej. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu lub ból neuropatyczny. U pacjentów, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej może być wymagana zmiana dawki i schematu leczenia produktem VELCADE (patrz punkt 4.2). Istnieją różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe. Poprawę lub ustąpienie neuropatii obwodowej obserwowano u 51% pacjentów z neuropatią stopnia 2. i większego, uczestniczących w badaniach klinicznych III fazy oraz u 71% pacjentów z neuropatią obwodową stopnia 3. lub 4., albo neuropatią prowadzącą do odstawienia leku u uczestniczących w badaniach klinicznych fazy II.

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

Drgawki

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

Niedociśnienie

Leczeniu produktem VELCADE towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowana w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem VELCADE występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. Nieliczni pacjenci z niedociśnieniem ortostatycznym mieli epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie była ściśle związane z wlewem produktu VELCADE w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak neuropatia cukrzycowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by szukali porady lekarza gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, uczucie pustki w głowie i okresowo występujące omdlenia.

Niewydolność serca

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

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowego z badanym produktem.

Choroby układu oddechowego

Wśród pacjentów otrzymujących produkt VELCADE w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Większy odsetek tych zdarzeń miał miejsce w Japonii. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zwiększa się u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.8). Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów tych należy uważnie obserwować i rozważyć u nich zmniejszenie dawki produktu.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy niezwykle uważnie obserwować. Należy rozważyć u nich zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Reakcje ze strony wątroby

U pacjentów otrzymujących wiele leków towarzyszących z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu ostrej niewydolności wątroby. Inne

obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

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

Amyloidoza

Nie wiadomo, czy hamowanie proteasomu przez bortezomib ma wpływ na przebieg chorób związanych z gromadzeniem białka, takich jak amyloidoza. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Ostrzeżenia dotyczące jednoczesnego stosowania niektórych innych produktów leczniczych

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

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

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono tradycyjnych badań nad wzajemnym oddziaływaniem leków z bortezomibem. Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym CYP2D6 metabolizmie.

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir), inhibitorami CYP2C19 (fluoksetyna) albo lekami pobudzającymi CYP3A4 (np. ryfampicyna). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu ze substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych, u pacjentów z cukrzycą, przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące donoszono o występowaniu zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w surowicy krwi i dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Cięża i laktacja

Brak danych klinicznych na temat stosowania produktu VELCADE w czasie ciąży. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogenego wpływu bortezomibu.

W badaniach przedklinicznych, bortezomib podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych, tolerowanych przez nie dawkach, nie wpływał na rozwój zarodka/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu produktu na przebieg porodu

i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia i do 3 miesięcy po leczeniu produktem VELCADE. Jeżeli preparat VELCADE stosowany jest w czasie ciąży lub, jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Nie wiadomo, czy produkt VELCADE jest wydzielany z mlekiem człowieka. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych produktu VELCADE, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, podczas stosowania produktu VELCADE odradza się kobietom karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane, zaobserwowane w przebiegu 5 nie-porównawczych badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie produktu VELCADE i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród których 331 pacjentów otrzymywało tylko produkt VELCADE, miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy z produktem VELCADE. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii obejmowała dane pochodzące od pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową (CLL). Pacjenci otrzymywali VELCADE w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układowych i częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), z pojedynczymi przypadkami łącznie.

W każdej z przedstawionych grup, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i infestacja

Często: półpasiec, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła.

Niezbyt często: posocznica, bakteriemia, pneumokokowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie związane z obecnością cewnika, infekcje opłucnej, zakażenia bakteriami *Haemophilus spp.*, zakażenie cytomegalowirusem, grypa, mononukleozą zakaźną, ospa wietrzna, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia drożdżakami *Candida spp.*, zakażenie grzybicze, zakażenie.

Nowotwory łagodne i złośliwe (łącznie z torbielami i polipami)

Niezbyt często: zespół rozpadu guza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość,

Często: leukopenia, limfopenia.

Niezbyt często: pancytopenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość hemolityczna, płamica małopłytkowa, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość, nadwrażliwość związana z kompleksami immunologicznymi.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zmniejszony apetyt.

Często: odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia.

Niezbyt często: hiperkaliemia, wyniszczenie, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipoglikemia, hiperurykemia, niedobór witaminy B12, zwiększony apetyt, hipomagnezemia, hipofosfatemia.

Zaburzenia psychiczne

Często: stan dezorientacji, depresja, bezsenność, lęk.

Niezbyt często: pobudzenie, majaczenie, omamy, niepokój, nagłe zmiany nastroju, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia snu, drażliwość, zaburzenia marzeń sennych.

Zaburzenia układu nerwowego (patrz punkt 4.4. i 4.7)

Bardzo często: neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4), parestezje, ból głowy.

Często: polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy (bez zaburzeń błędnikowych), zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie.

Niezbyt często: porażenie poprzeczne, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy, drgawki (patrz punkt 4.4), obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenie, niedowład, zaburzenia uwagi, zwiększona aktywność, brak smaku, senność, migrena, zaburzenia poznawcze, mimowolne ruchy, pozycyjne zawroty głowy, rwa kulszowa, mononeuropatia, zaburzenia mowy, zespół niespokojnych nóg.

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7), ból oka.

Niezbyt często: krwotok w gałce ocznej, nieprawidłowe widzenie, suchość oka, zapalenie spojówek, wydzielina z oczu, światłowstręt, podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, przekrwienie spojówek, obrzmienie oka.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy.

Niezbyt często: głuchota, szumy uszne, niedosłuch, zaburzenia słuchu.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zatrzymanie serca, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, dławica piersiowa niestabilna, rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.), niewydolność serca, hipokineza komór, obrzęk płuc i ostry obrzęk płuc, zahamowanie zatokowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, kołatania serca.

Rzadko: wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca.

Zaburzenia naczyń

Często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, związane z pozycją ciała (patrz punkt 4.4 i 4.7), zapalenie żył, krwiaki, nadciśnienie tętnicze.

Niezbyt często: krwawienie śródmózgowe, zapalenie naczyń, udar mózgowy, nadciśnienie płucne, wybroczyny, siniaki, płamica, odbarwienie żył, poszerzenie żył, krwawienie z ran, nagłe zaczerwienienie - zwłaszcza twarzy (uderzenia krwi do głowy).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: duszność

Często: duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa.

Niezbyt często: zatrzymanie oddychania, niedotlenienie, przekrwienie płuc, wysięk opłucnowy, astma, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, sapanie, przekrwienie nosa, chrypka, zapalenie śluzówki nosa, hiperwentylacja, duszność w pozycji leżącej, ból klatki piersiowej, ból zatok, ściskanie w gardle, kaszel z odkrztuszaniem.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: wymioty, biegunka, nudności, zaparcia.

Często: bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem nadmiernej ilości gazów, czkawka, owrzodzenie jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość w ustach.

Niezbyt często: ostre zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyków, krwawe wymioty, biegunka krwista, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, zapalenie jelit, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zaburzenie motoryki żołądka i jelit, ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne, zmiany czynności jelit, ból śledziony, zapalenie jelita grubego, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból żołądka i jelit, krwawienie z dziąseł, ból dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, zespół jelita drażliwego, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, obłożenie języka, odbarwienie języka, trudności w oddawaniu stolca.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, hipoproteinemia, hiperbilirubinemia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka.

Często: obrzęk okołoczołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk.

Niezbyt często: wysypka naczyniowa, wysypka rumieniowata, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, łuszczyca, wysypka uogólniona, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, odbarwienie skóry, atopowe zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, potówka czerwona, nocne poty, odleżyny, rybia łuska, guzki na skórze.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo często: bóle mięśni.

Często: osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe.

Niezbyt często: kurcze mięśniowe, uczucie ciężaru, sztywność mięśni, obrzęk stawów, sztywność stawów, bóle pośladków, drgania mięśniowe, obrzęki, ból szczęki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenie czynności nerek, bolesne oddawanie moczu.

Niezbyt często: niewydolność nerek, zmniejszenie ilości moczu, ostra niewydolność nerek, kolka nerkowa, krwiomocz, białkomocz, nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej, nagłe parcie na mocz.

Choroby układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: ból jąder, zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie (patrz punkt 4.7), gorączka.

Często: astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk.
Niezbym często: upadek, krwawienia z błon śluzowych, zapalenie błon śluzowych, neuralgia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie po wynacznieniu, tkliwość, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w pachwinie, ściskanie w klatce piersiowej.

Badania

Często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej w krwi,
Niezbym często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginanowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi, zwiększenie stężenia mocznika w krwi, zwiększenie aktywności amylazy i gamma-glutamylotransferazy we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we krwi, zaburzenia rytmu serca, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie masy ciała.

Urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurami leczniczymi

Niezbym często: powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, krwawienie wywołane wprowadzaniem cewnika naczyniowego, oparzenia.

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi (patrz punkt 4.4)

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często.

Obserwacje poczynione po wprowadzeniu produktu do obrotu

Przedstawiono istotne klinicznie działania niepożądane, stwierdzone po wprowadzeniu produktu VELCADE do obrotu, których nie odnotowano podczas badań klinicznych. Częstość ich występowania nie jest znana.

Zaburzenia układu nerwowego

Encefalopatia

Zaburzenia serca

Tamponada serca

Zaburzenia układu oddechowego i śródpiersia (patrz punkt 4.4)

Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niedokrwienne zapalenie okrężnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niewydolność wątroby

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie zanotowano przypadków przedawkowania produktu VELCADE. Dorosłym, podawano pojedyncze dawki bortezomibu do 2 mg/m² pc. Wyniki badań farmakologicznych, nie będących badaniami klinicznymi, dotyczących bezpieczeństwa układu krążenia sugerują, że podawane dożylnie dawki powodujące nagły zgon, wiążą się ze zmienioną regulacją temperatury ciała, która koreluje z równoczesnymi zmianami częstości akcji serca i

ostatecznie kończy się krańcowym niedociśnieniem. Nasilenie tych objawów zmniejszało się pod wpływem podtrzymywania temperatury ciała i rutynowego leczenia podtrzymującego.

U pacjentów, przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana, wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem (wyniki badań przedklinicznych patrz punkt 5.3).

Nie jest znana żadna specyficzna odtrutka na przedawkowanie VELCADE.

W razie przedawkowania, objawy życiowe pacjentów muszą być uważnie monitorowane oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym dodatnim) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, kod ATC: LO1XX32

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

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

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

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

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

Badania kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu VELCADE były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy porównującym produkt VELCADE z deksametazonem, które

obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z nich (patrz tabele 2., 3. i 4.).

Tabela 2: Schemat dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy

Faza/ramię	Schemat stosowania leku	Dawka	Program leczenia
II	VELCADE: w dniach 1,4,8,11, (przerwa w dniach 12-21)	1,3 mg/m ² p.c. (bolus iv.)	8 cykli co 3 tygodnie (przedłużenie**)
III	VELCADE* a) dni 1,4,8,11, (przerwa w dniami 12-21) b) dni 1,8,15,22	1,3 mg/m ² p.c. (bolus iv.)	a) 8 cykli co 3 tyg., następnie b) 3 cykle co 5 tyg.
III	deksametazon a) dni 1-4, 9-12, 17-20 b) dni 1-4	40 mg (p.o.)	a) 4 x co 5 tygodni b) 5 x co 4 tygodnie
II	dodanie deksametazonu***	20 mg (p.o.) (dni 1,2,4,5,8,9, 11,12)	co 3 tygodnie

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

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

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

Tabela 3: Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza II VELCADE	Faza III VELCADE	Faza III Deksametazon
Liczba pacjentów, analiza ITT (ang. intent to treat, zgodnie z zamiarem leczenia)	202	333	336
Mężczyźni %	60	56	60
Średni wiek, lata (zakres)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Rasa kaukaska	81	90%	88%
Wskaźnik Karnofsky'ego >80%	80	87%	84%
Liczba płytek krwi < 75 000/μl	21%	6%	4%
Stężenie hemoglobiny < 100g/l	44%	32%	28%
Średni klirens kreatyniny, ml/min (zakres)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Szpiczak IgG	60%	60%	59%
Szpiczak IgA	24%	23%	24%
Szpiczak z obecnością lekkich łańcuchów	14%	12%	13%
Średni czas trwania od rozpoznania (lata)	4,0	3,5	3,1
Nieprawidłowości chromosomu 13	15%	25,7%	25,0%
Średnie stężenie β2 mikroglobuliny (mg/l)	3,5	3,7	3,6
Średnia liczba wcześniejszych programów leczenia* (zakres)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 wcześniejszy program leczenia >1 wcześniejszy program leczenia	0	N=132(40%) N=186 (60%)	N= 119 (35%) N= 194 (65%)

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

Tabela 4: Ekspozycja pacjentów na leczenie za pomocą VELCADE podczas badań klinicznych 2 i 3 fazy

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

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

ND = nie dotyczy

W badaniu klinicznym III fazy, u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą VELCADE doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz tabela 5.). W rezultacie wcześniej planowanej tymczasowej analizy wyników badania, komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy wyjściowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie za pomocą VELCADE. W następstwie tego wczesnego przestawienia pacjentów, mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesiące. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem VELCADE.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. time to progression, czas do wystąpienia progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej VELCADE. Bez względu na początkowe stężenia β 2-mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do wystąpienia progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej VELCADE.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet oceniał odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Za pomocą analizy kowariancji wielu zmiennych stwierdzono, że odsetek odpowiedzi był niezależny do typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta, występowania delecji chromosomu 13 pary, czy liczby i rodzaju programów wcześniejszego leczenia. U pacjentów poddanych 2 do 3 wcześniejszym programom leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 32% (10 na 32), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 7 programów leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 31% (21 na 67).

Tabela 5: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
<u>Wskaźniki związane z czasem</u>	VELCADE N=333 ^a	Deks N=336 ^a	VELCADE N=132 ^a	Deks N=119 ^a	VELCADE N=200 ^a	Deks N=217 ^a	VELCADE N=202 ^a
TTP, dni [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-roczną przeżywalność, % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
<u>Najlepsza odpowiedź (%)</u>	VELCADE N=315 ^c	Deks N=312 ^c	VELCADE N=128	Deks N=110	VELCADE N=187	Deks N=202	VELCADE N=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana trwania odpowiedzi dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

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

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

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

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

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

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem samego produktu VELCADE, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z VELCADE (patrz tabela 2.). Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym produktem VELCADE, mogli otrzymać deksametazon. U 74 pacjentów zastosowano deksametazon razem z VELCADE. Osiemnaście procent pacjentów, w wyniku tego skojarzonego leczenia, uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie (MR (11%) lub PR (7%)).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po pojedynczym podaniu dożylnym stężenie bortezomibu w osoczu zmniejsza się dwufazowo, po fazie bardzo szybkiej dystrybucji następuje dłuższa faza końcowej eliminacji. Okres półtrwania bardzo szybkiej fazy dystrybucji jest krótszy niż 10 minut. Szacuje się, że okres półtrwania fazy końcowego wydalania bortezomibu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 15 godzin. Narażenie na szkodliwy wpływ bortezomibu jest zależne od wielkości dawki w przedziale dawek od 1,45 do 2 mg/m² pc. i rośnie proporcjonalnie do dawki w przedziale od 1 do 1,3 mg/m² pc.

W grupie pacjentów z guzami litymi (n=17), leczonych jednocześnie bortezomibem i gemcytabiną, średni okresu końcowej eliminacji bortezomibu po podaniu pierwszej dawki wynoszącej (1 mg/m² pc.) wyniósł 5,45 godziny a średnia wartość pola pod krzywą AUC₀₋₂₄ wynosiła 30,1 godz. x ng/ml.

Po podaniu wielokrotnych dawek bortezomibu, zaobserwowano zmniejszenie klirensu produktu, prowadzące do odpowiadającego mu wydłużenia okresu półtrwania końcowej eliminacji i zwiększenia AUC. Powtarzane dawkowanie nie wpływa na kinetykę początkowego okresu dystrybucji bortezomibu, dlatego nie zaobserwowano zmian w szacowanym stężeniu maksymalnym (C_{max}) oraz w okresie półtrwania fazy dystrybucji. U pacjentów z guzami litymi średni okres półtrwania końcowej eliminacji wydłużył się 5,45 do 19,7 godzin i AUC₀₋₂₄ zwiększyło się z 30,1 do 54,0 godz. x ng/ml, odpowiednio po pierwszej i trzeciej dawce pierwszego cyklu leczenia. Podobne wyniki zaobserwowano podczas badań przedklinicznych przeprowadzonych na szczurach i małpach z gatunku cynomolgus.

W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml, zbadany *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka, wynosił średnio 82,9%. Odsetek bortezomibu związanego z białkami osocza nie był zależny od stężenia produktu. Nie przeprowadzono badań *in vivo* nad eliminacją bortezomibu. *In vitro* CYP3A4 i CYP2C19 są, pod względem ilościowym, głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm bortezomibu. Tylko niewielką ilość macierzystego związku wykrywano w moczu, podczas gdy w żółci czy kale nie znaleziono niezmodyfikowanej postaci bortezomibu.

Do tej pory nie przeprowadzono formalnych badań w grupach pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Dlatego też, podając bortezomib tym grupom pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). Wobec braku danych, produkt VELCADE jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 µg/ml, w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików, teście aberracji chromosomalnych, wykazał dodatnią aktywność klastogenną (powodował strukturalne aberracje chromosomów). Bortezomib nie był genotoksyczny w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

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

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy, co powodowało wymioty i (lub) biegunkę; tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co powodowało obwodowe cytopenie we krwi, zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego; obwodową neuropatię (obserwowaną u małp, mysz i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwu; oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zaprzestaniu leczenia we wszystkich wymienionych docelowych tkankach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego. W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach, przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli zachodzi, a znaczenie tego dla człowieka jest nieznanne.

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające

dwu-trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² pc., wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach, zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421).

Azot.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

2 lata

Roztwór po rozpuszczeniu: 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

Roztwór powinien być zastosowany natychmiast po sporządzeniu. Jeżeli przygotowany roztwór nie jest stosowany natychmiast, osoba podająca lek jest odpowiedzialna za czas i warunki jego przechowywania, do czasu podania leku pacjentowi. Jednakże, stabilność chemiczna i fizyczna przygotowanego roztworu zachowana jest przez 8 godzin przed podaniem, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiołce i/lub strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml szklana fiolka typu 1 oraz szary, wykonany z bromobutyłu korek pokryty aluminiową folią.

Fiolka znajduje się w przezroczystym blistrze, zawierającym tackę z pokrywką.

1 fiolka zawiera 38,5 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Produkt VELCADE jest dostępny w kartonowych opakowaniach zawierających fiolkę do jednorazowego użytku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

VELCADE jest produktem cytotoksycznym. Dlatego, tak jak w przypadku innych, potencjalnie toksycznych związków należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

PONIEWAŻ W PRODUKCIE VELCADE BRAK JEST KONSERWANTÓW, PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM MUSZĄ BYĆ ZACHOWANE WARUNKI ASEPTYCZNE.

Produkt VELCADE występuje jako liofilizowany proszek w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego. Po rozpuszczeniu, ester mannitolu pozostaje w równowadze ze swoim produktem hydrolizy – kwasem boronowym w postaci monomeru.

Po rozpuszczeniu, każda fiolka produktu zawierająca 3,5 mg VELCADE, tworzy roztwór o stężeniu 1 mg/ml. Zawartość każdej fiolki musi zostać rozpuszczona w 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Rozpuszczanie trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu powstały roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować w kierunku wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącenia się precypitatu, produkt należy wyrzucić.

Prawidłowe usunięcie leku

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/04/274/001

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ (YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ (YCH) ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

• **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie, wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Zakres	Opis	Data, do której należy przeprowadzić badanie
Badanie kliniczne	<p>Wnioskodawca przeprowadzi kliniczne badanie właściwości farmakokinetycznych, z udziałem 24 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących bortezomib w dawkach 1,0 lub 1,3 mg/m², dwa razy na tydzień, przez okres dwóch tygodni, po których nastąpi okres przerwy w jego stosowaniu, jako uzupełnienie do badania właściwości farmakokinetycznych w populacji, które jest realizowane w ramach prowadzonego badania III fazy.</p> <p>Celem tego badania jest ocena:</p> <ul style="list-style-type: none"> właściwości farmakokinetycznych bortezomibu po podaniu dawki pojedynczej oraz po podaniu wielokrotnym; mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych zmian właściwości farmakokinetycznych po podaniu wielokrotnym; wszelkich klinicznie uzasadnionych czynników wewnętrznych, które mogą wyjaśnić i zmniejszyć zmienność; związków pomiędzy masą ciała/powierzchnią ciała/masą ciała po odjęciu tkanki tłuszczowej oraz parametrami farmakokinetycznymi, jako że schemat dawkowania jest oparty na przeliczeniu na powierzchnię ciała; związku między stężeniem, a zahamowaniem proteasomu, przy zastosowaniu modelowania związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi; 	<p>Do ponownej analizy co rok.</p> <p>Podsumowanie końcowych wyników badania właściwości farmakokinetycznych poniżej do 30 września 2008.</p> <p>Badanie nad stosowaniem w przypadku zaburzeń czynności nerek. Ostateczny raport z badania jest spodziewany na 31 grudnia 2006 roku.</p> <p>Badanie nad stosowaniem w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Ostateczny raport z badania jest zaplanowany na 30 września 2008 roku.</p> <p>Badanie nad hamowaniem CYP3A4. Ostateczny raport z badania jest zaplanowany na I kwartał 2007 roku.</p> <p>Badanie nad hamowaniem CYP2C19. Ostateczny raport z badania jest zaplanowany na 4Q 2006 roku.</p>
Badanie kliniczne	Wnioskodawca przeprowadzi osobne badanie nad możliwością wystąpienia neuropatii układu autonomicznego.	<p>Uaktualnienie w Ulotce dla Pacjenta zaplanowane na 31 grudnia 2006</p> <p>Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego dotycząca neuropatii układu autonomicznego planowana jest na 18</p>

		stycznia 2007
Badanie kliniczne	Wnioskodawca przedstawi wyniki planowanego badania klinicznego I-II fazy (protokół w trakcie weryfikacji w NCI). Celem badania jest wykluczenie możliwości, że wtórnie do hamowania proteasomu, leczenie bortezomibem może zwiększyć ryzyko wystąpienia amyloidozy i (lub) mieć niekorzystny wpływ na jej postęp oraz objawy narządowe. Jeżeli badanie nie będzie rozpoczęte lub nie rozstrzygnie istotnych kwestii, wnioskodawca zobowiązuje się do ponownego omówienia i uzgodnienia z CPMP możliwości przeprowadzenia badania randomizowanego z grupą kontrolną (lub o innym protokole, po uzgodnieniu) w grupie pacjentów z amyloidozą.	Do ponownej analizy co rok Ostateczny raport z badania jest zaplanowany na 4Q 2008 roku.
Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Wnioskodawca wdroży plan obserwacji występowania działań niepożądanych, w którym będą uwzględnione główne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, które określiła CPMP, tzn. amyloidozy, zaburzeń ze strony układu krążenia, układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, reakcji ze strony układu odpornościowego oraz zespołu rozpadu guza. Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będzie wdrożony przed wprowadzeniem leku na rynek.	Uaktualniony plan bezpieczeństwa farmakoterapii zostanie przedstawiony z PSUR 5 w terminie 22 grudnia 2006
Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe retrospektywne badanie obserwacyjne w celu oceny wskaźników częstości występowania pewnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.	- Ostateczne wyniki badania w terminie 30 listopada 2006

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
{PUDEŁKO KARTONOWE}**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol (E 421)
Azot

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego. Do jednorazowego użytku. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności EXP {MM/RRRR}
Roztwór po sporządzeniu: 8 godzin

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym by chronić przed dostępem światła.
Roztwór po sporządzeniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

LEK CYTOTOKSYCZNY. Jakichkolwiek pozostałości nieużytego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów należy pozbyć się zgodnie z lokalnie obowiązującymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse
Belgium

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/274/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

{SZKLANA FIOŁKA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

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

Bortezomib.

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności EXP {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {number}

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

3,5 mg

6. Inne

Okres ważności roztworu: 8 godzin

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza

Spis treści ulotki:

	Strona
1. Co to jest lek VELCADE i w jakim celu się go stosuje	nr
2. Zanim zastosuje się lek VELCADE	nr
3. Jak stosować lek VELCADE	nr
4. Możliwe działania niepożądane	nr
5. Przechowywanie leku VELCADE	nr
6. Inne informacje	nr

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

VELCADE należy do grupy leków nazywanych *cytotoksycznymi produktami leczniczymi*. Są one stosowane w celu zabijania komórek nowotworowych.

VELCADE jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym szpiku kostnego (szpiczakiem mnogim). Przepisywany jest pacjentom, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden program leczenia i których choroba uległa pogorszeniu podczas ostatnio stosowanego leczenia. Lek VELCADE powinien być stosowany u pacjentów, którzy już byli leczeni za pomocą przeszczepiania szpiku, albo u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni w ten sposób.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ LEK VELCADE

Przed zastosowaniem leku pacjent zostanie poddany badaniu i zostanie zebrany wywiad. Przed i podczas leczenia lekiem VELCADE, należy oddawać krew do analizy.

Nie stosować leku VELCADE:

- jeśli u pacjenta stwierdza się nadwrażliwość (uczulenie) na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych leku VELCADE.
- jeżeli u pacjenta występują ciężkie schorzenia wątroby

W przypadku wystąpienia poniższych okoliczności, należy zachować szczególną ostrożność. Należy poinformować lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, jeżeli:

- jeżeli u pacjenta stwierdza się małą liczbę krwinek czerwonych, płytek krwi i krwinek białych. Stan ten może się nasilić podczas leczenia lekiem VELCADE.
- jeżeli u pacjenta występują biegunka, zaparcia, nudności lub wymioty. Objawy te mogą ulec nasileniu podczas leczenia lekiem VELCADE.
- jeżeli u pacjenta występowały w wywiadzie: omdlenia, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie.
- jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek schorzenie nerek.
- jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek schorzenie wątroby.

- jeżeli u pacjenta w przeszłości występowały następujące dolegliwości: drętwienie, cierpięcie i ból rąk i stóp (objawy neuropatii). Objawy te mogą ulec nasileniu podczas leczenia lekiem VELCADE.
- jeżeli u pacjenta występowały jakiegokolwiek krwawienia
- jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek schorzenia serca lub problemy z ciśnieniem tętniczym krwi.
- jeżeli u pacjenta rozpoznano w przeszłości zaburzenie, określane jako amyloidoza.

Doświadczenie u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Dlatego lek Velcade nie powinien być stosowany w tych grupach wiekowych.

Stosowanie innych leków

Należy poinformować lekarza o **wszystkich** przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Antykoncepcja

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety muszą stosować środki antykoncepcyjne przez cały okres stosowania leku VELCADE oraz do trzech miesięcy po zakończeniu jego stosowania.

Ciąża i karmienie piersią

Zaleca się, by nie stosować leku VELCADE w czasie ciąży. Podczas leczenia VELCADE kobieta musi unikać zajścia w ciążę. Jeżeli jednak to nastąpi, należy o tym natychmiast powiadomić lekarza.

Zaleca się, by nie karmić piersią w trakcie leczenia produktem VELCADE. Jeżeli kobieta chce ponownie rozpocząć karmienie piersią po leczeniu lekiem VELCADE, musi przedyskutować to z lekarzem, który poinformuje o bezpiecznym terminie powrotu do karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

VELCADE może być przyczyną niskiego ciśnienia krwi, które prowadzić może do uczucia zmęczenia, zawrotów głowy, omdleń i niewyraźnego widzenia. W razie wystąpienia takich objawów nie wolno prowadzić samochodu, ani obsługiwać niebezpiecznych narzędzi lub urządzeń. Nawet, jeśli wymienione objawy nie występują, wciąż należy zachować ostrożność.

3. JAK STOSOWAĆ LEK VELCADE

Leczenie VELCADE powinno być prowadzone w wyspecjalizowanym oddziale, pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

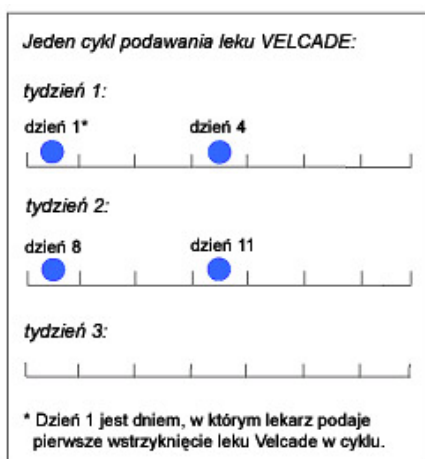
Proszek rozpuszcza się w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu (soli fizjologicznej) do wstrzykiwań. Przygotowany roztwór leku VELCADE jest podawany dożylnie.

Dawka leku powinna być wyliczona na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta. Najczęściej stosowana dawka początkowa to 1,3 miligrama na metr kwadratowy powierzchni ciała. Zastrzyk trwa od 3 do 5 sekund. Po wstrzyknięciu cewnik, przez który podano lek należy przepłukać niewielką ilością jałowego roztworu chlorku sodu (soli fizjologicznej).

Częstość leczenia

Jeden cykl leczenia lekiem VELCADE składa się z 4 dawek i podawany jest w okresie 3 tygodni. Lek podawany jest w dniach: 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10 dni przerwy w leczeniu.

Wielkość dawki leku i całkowita liczba cykli leczenia może ulec zmianie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.



4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, VELCADE może powodować działania niepożądane. W razie wystąpienia któregośkolwiek z niżej wymienionych należy tak szybko, jak jest to możliwe powiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być poważne. Jednakże, istnieją metody złagodzenia dolegliwości wywołanych tymi działaniami.

Objawy niepożądane wymienione w tym rozdziale zostały podane zgodnie z oszacowaniem ich częstości występowania. Z tego powodu, zostały użyte następujące kategorie i określenia częstości: **bardzo często** (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów), **często** (częściej niż u 1 na 100 pacjentów i rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów), **niezbyt często** (częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów i rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów).

Bardzo często

- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, lub ból ręki lub stopy
- zmiany w liczbie czerwonych lub białych krwinek, niedokrwienie wywołane rozpadem czerwonych krwinek
- siniaczenia lub krwawienia bez wyraźnych zranień
- gorączka, napady dreszczy
- zadyszka bez wykonywania ćwiczeń fizycznych
- nudności lub wymioty, utrata apetytu
- zaparcia występujące z lub bez wzdęć
- biegunka, jeśli się zdarzy wymaga picia więcej wody niż zwykle. Podczas przyjmowania leku VELCADE, lekarz może zalecić przyjmowanie dodatkowych leków w celu kontroli biegunki
- zmęczenie
- urata apetytu
- ból głowy

Często

- nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas powstawania, które może prowadzić do omdleń
- depresja, która może być poważna, stany dezorientacji
- obrzęk (dookoła oczu lub kostek, nadgarstków, ramion, nóg lub twarzy)
- skłonność do infekcji lub występowania objawów podobnych do grypy
- ogólne uczucie bycia chorym, zawroty głowy, zamroczenia lub uczucie osłabienia
- zmiany w stężeniu potasu we krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi
- bóle w klatce piersiowej lub odkasztuszanie flegmy, zadyszka wskutek ćwiczeń fizycznych
- różne rodzaje wysypki, oraz lub swędzenia, guzki na skórze lub sucha skóra
- zaczerwienienie skóry lub zaczerwienienie i bolesność w miejscu iniekcji
- odwodnienie

- zgaga, wzdęcia, odbijanie, wiatry lub ból brzucha
- zapalenie jamy ustnej lub warg, suchość w ustach, owrzodzenia jamy ustnej lub ból gardła
- zmniejszenie masy ciała, utrata smaku
- skurcze mięśniowe, bóle mięśni lub kości, bóle kończyn lub pleców
- niewyraźne widzenie
- krwawienie z nosa
- trudności w zasypianiu, potliwość, lęk
- przemęczenie

Niezbyt często

- palpacje (uczucie gwałtownego lub nieregularnego bicia serca), zmiany w rytmie serca, niewydolność serca, atak serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu lub zmniejszonej wydolności serca
- krwawienie z jelita lub żołądka, krwawe stolce, krwawienia wewnątrzmożgowe, krwawienia z wątroby lub krwawienia z błon śluzowych np. z jamy ustnej
- porażenie, drgawki
- spływanie oddechu, trudności lub zatrzymanie oddychania, świszczący oddech, trudności w oddychaniu
- wydzielanie znacznie większej ilości lub znacznie mniejszej ilości moczu niż zwykle (uszkodzenie nerek), bolesne oddawanie moczu lub krew/białko w moczu
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka)
- zaburzenia uwagi, zmęczenie lub pobudzenie, odczuwanie zmiany w stanie psychicznym, huśtawka nastrojów
- zaczerwienienie twarzy lub pęknięcie naczyń włosowatych
- utrata słuchu lub głuchota
- zmiany w stężeniu wapnia, sodu, magnezu i fosforu we krwi, zbyt mało cukru we krwi
- zaburzenia hormonalne objawiające się absorpcją soli i wody
- podrażnienia oczu, nadmiernie wilgotne lub suche oczy, wydzielina z oczu, zaburzenia widzenia, zakażenia oczu, krwawienia z oczu lub nadwrażliwość na światło
- powiększenie węzłów chłonnych
- sztywność stawów lub mięśni, skurcze mięśniowe lub uczucie ściągania, ból pośladków
- utrata włosów, dzwonienie w uszach, reakcje alergiczne
- bóle jamy ustnej, nudności, bóle brzucha
- zwiększenie masy ciała

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych nie wymienionych w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

5. PRZECHOWYWANIE LEKU VELCADE

Należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Fiolkę należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie stosować po upływie okresu ważności zamieszczonego na fiolce i zewnętrznym opakowaniu.

Przygotowany roztwór może być przechowywany przed podaniem do 8 godzin w temperaturze 25°C w oryginalnej fiolce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie 8 godzin w temperaturze 25°C.

Lek VELCADE należy przechowywać w aptece.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek VELCADE

- Substancją czynną leku jest bortezomib. Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu borowego). Po rozpuszczeniu, 1ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu.
- Pozostałymi składnikami są mannitol (E 421) oraz azot.

Jak wygląda lek VELCADE i co zawiera opakowanie

VELCADE 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest białym lub białawym zbrylonym proszkiem lub proszkiem. Każdy karton VELCADE 3,5 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera szklaną fiolkę w przezroczysty blister.

Podmiot odpowiedzialny

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse

Belgia

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica N.V.,

Turnhoutseweg 30,

B-2340 Beerse,

Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o leku VELCADE należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Belgique/Belgien
Tél: +32 3 280 54 11

Bulgaria

Representation Office Johnson & Johnson,
4, Mladost distr., Alexander Malinov blvd. Doo.
Business Park „Sofia“, bloc 4, floor 3
1715 Sofia
Bulgaria
Tel: +359 2 976 9405

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-150 00 Praha 5 - Smichov
Česká republika
Tel. +420 227 012 222

Malta

A. M. Mangion LTD Mangion Buildings
New Street in Valletta Road
Luqa
Malta
Tel: +356 21 660685/6/7/8

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
Postboks 149
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 4594 8282

Nederland

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

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Raiffeisenstr. 8
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-0

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Hoffsveien 1 D
N-0275 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Estonian Branch
Eesti filiaal
Weizenbergi 20b, Tallinn 10150
Estonia
Phone: +372 626 6500

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel:+43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 61 40 061

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
ul. Szyszkowa 20
PL-02-285 Warszawa
Tel.: + 48 22 668 01 50

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena

Tel: +34 91 722 81 00

Tel: +351 21 43 68 835

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

Romania

Johnson & Johnson S.E. Inc.
Sipotul Fantanilor no. 8, Sect. 1
010 157 Bucharest
Romania
Tel: +40 21 312 1169

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Saunderton High Wycombe
Buckinghamshire HP14 4HJ
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 567

Slovenija

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

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Visitor hf, Hörgatún 2IS -210 Garðabær
Iceland
Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
tel. +421 2 544 17 841
+421 2 544 17 843

Italia

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

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

JANSSEN-CILAG
Baznīcas iela 20/22
Rīga, LV-1010, Latvia
Tāl. +371 7039805

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Saunderton High Wycombe
Buckinghamshire HP14 4HJ
Tel: +44 1 494 567 567

Lietuva

UAB 'Johnson & Johnson'
Šeimyniškių g. 1^A
LT-09312 Vilnius
Tel.: +370 5 278 68 88

Data zatwierdzenia ulotki: mm/rrrr

Ten lek otrzymał „dopuszczenie warunkowe”. Oznacza to, że oczekiwanych jest więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu nowych informacji o leku raz do roku i jeśli to będzie konieczne treść tej ulotki zostanie uzupełniona.

PONIŻSZE INFORMACJE PRZEZNACZONE SĄ WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

1. Przygotowanie leku do użycia

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

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

1. **Dodać 3,5 ml** jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiolki zawierającej proszek VELCADE. Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 1 mg/ml. Po rozpuszczeniu roztwór będzie przezroczysty i bezbarwny, o pH od 4 do 7. Nie ma potrzeby sprawdzania pH roztworu.

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

3. Rozpuszczony lek jest pozbawiony konserwantów. Po rozpuszczeniu, przed podaniem produkt może być przechowywany w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. Stabilność chemiczna i fizyczna przygotowanego roztworu zachowana jest do 8 godzin przed podaniem, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C w oryginalnej fiolce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie 8 godzin w temperaturze 25°C.

Uwaga: Jeżeli roztwór nie jest podawany natychmiast po sporządzeniu, osoba podająca lek pacjentowi jest odpowiedzialna za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem.

Nie ma potrzeby, aby chronić przygotowany roztwór przed światłem.

Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego stosowania, a pozostałość roztworu należy zniszczyć.

4. Niniejszą ulotkę **należy przekazać** pacjentowi.

2. Podawanie

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

3. Usuwanie leku

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.