



Ważne informacje dotyczące REKONSTYTUCJI, DAWKOWANIA I PODAWANIA

BORTEZOMIB ZENTIVA

3,5 mg fiolka do zastosowania podskórnego (s.c.) i dożylnego (i.v.)

PRAWIDŁOWA REKONSTYTUCJA DO PODAWANIA S.C. I I.V.

BORTEZOMIB ZENTIVA

3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do podawania dożylnego lub podskórnego.

Bortezomib Zentiva musi być rekonstruowany przez fachowy personel medyczny, z zachowaniem ścisłych zasad aseptyki, gdyż produkt nie zawiera środka konserwującego.

**Wyłącznie do zastosowania podskórnego lub dożylnego.
Nie podawać innymi drogami.
Podawanie dokanałowe prowadziło do zgonów.**

Unikanie potencjalnego ryzyka błędów związanych z podawaniem

W celu uniknięcia błędów związanych z dawką leku, konieczne jest zachowanie ostrożności przy przygotowywaniu Bortezomib Zentiva, gdyż objętość konieczna do rekonstrukcji produktu do podawania drogą podskórną jest mniejsza (1,4 ml) od objętości stosowanej do podawania dożylnego (3,5 ml), wymagając wyższego stężenia rozcieńczonego leku (dane przedstawiono w tabelach 1 i 2).

PODAWANIE DROGĄ PODSKÓRNĄ

Przygotowywanie fiołki 3,5 mg

Zawartość każdej fiołki 3,5 mg Bortezomib Zentiva trzeba rekonstruować w 1,4 ml jałowego chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) roztworu do wstrzykiwań - liofilizowany proszek ulega całkowitemu rozpuszczeniu w czasie krótszym niż 2 minuty.

Rekonstruować proszek w 1,4 ml chlorku sodu: wstrzyknąć roztwór chlorku sodu do fiołki zawierającej liofilizowany Bortezomib Zentiva.

| Droga podawania | Wielkość opakowania | Objętość rekonstrukcji | Stężenie końcowe |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------|
| Wyłącznie do zastosowania podskórnego | 3,5 mg | 1,4 ml | 2,5 mg/ml |



Objętość rekonstrukcji jest mniejsza od stosowanej do podawania dożylnego, co prowadzi do otrzymania bardziej stężonego roztworu leku do wstrzykiwań



Rekonstruowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.

Przed podaniem rekonstruowany roztwór należy obejrzeć, by sprawdzić, czy nie występują w nim nierozpuszczone cząstki lub przebarwienie. W przypadku stwierdzenia przebarwienia lub nierozpuszczonych cząstek, rekonstruowany roztwór należy zutylizować.

Stężenie końcowe jest równe 2,5 mg/ml.

UWAGA: Końcowe stężenie leku rekonstruowanego do podawania podskórnego (2,5 mg/ml) jest 2,5-krotnie wyższe od stężenia do podawania dożylnego (1 mg/ml), w związku z czym objętość wymagana do podawania drogą podskórną jest mniejsza.

Po rozpuszczeniu należy nabrać odpowiednią ilość rekonstruowanego roztworu leku: zgodnie z dawką obliczoną na podstawie powierzchni ciała (BSA) pacjenta

Aby uniknąć błędów podawania, strzykawki do podawania podskórnego i dożylnego powinny być różnie oznakowane.

DROGA PODAWANIA DOŻYLNA

Przygotowywanie fiołki 3,5 mg

Zawartość każdej fiołki 3,5 mg Bortezomib Zentiva trzeba rekonstruować w 3,5 ml jałowego chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) roztworu do wstrzykiwań – liofilizowany proszek ulega całkowitemu rozpuszczeniu w czasie krótszym niż 2 minuty.

Rekonstruować proszek w 3,5 ml chlorku sodu: wstrzyknąć roztwór chlorku sodu do fiołki zawierającej liofilizowany Bortezomib Zentiva.

Rekonstrukcja 3,5 mg Bortezomib Zentiva roztworu do wstrzykiwań dożylnych

| Droga podawania | Wielkość opakowania | Objętość rekonstrukcji | Stężenie końcowe |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------|
| Wyłącznie do zastosowania podskórnego | 3,5 mg | 3,5 ml | 1,0 mg/ml |



Objętość rekonstrukcji jest większa od stosowanej do podawania podskórnego, co prowadzi do otrzymania mniej stężonego roztworu leku do wstrzykiwań



Rekonstruowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.

Przed podaniem rekonstruowany roztwór należy obejrzeć, by sprawdzić, czy nie występują w nim nierozpuszczone cząstki lub przebarwienie. W przypadku stwierdzenia przebarwienia lub nierozpuszczonych cząstek, rekonstruowany roztwór należy zutylizować.

Stężenie końcowe jest równe 1,0 mg/ml.

Po rozpuszczeniu należy nabrać odpowiednią ilość rekonstruowanego roztworu leku: zgodnie z dawką obliczoną na podstawie powierzchni ciała (BSA) pacjenta

Aby uniknąć błędów podawania, strzykawki do podawania podskórnego i dożylnego powinny być różnie oznakowane.

PRZYKŁADY DAWKOWANIA DO PODAWANIA PODSKÓRNEGO I DOŻYLNIEGO

Należy obliczyć BSA zgodnie z regułą zawartą w kalkulatorze. Dodatkowe przykłady można znaleźć w instrukcji kalkulatora.

BSA: 1,7 m², Dawka: 1,3 mg/m²

| DOŻYLNA Przykładowy pacjent (1,7 m ²) | PODSKÓRNA Przykładowy pacjent (1,7 m ²) |
|---|---|
| Wielkość fiołki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 3,5 ml soli fizjologicznej | Wielkość fiołki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 1,4 ml soli fizjologicznej |
| Stężenie końcowe 1 mg/ml | Stężenie końcowe 2,5 mg/ml |
| Dawka: 1,3 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 2,21 mg | Dawka: 1,3 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 2,21 mg |
| Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 2,2 ml | Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 0,9 ml |
| Wstrzykiwana dożylnie (zastrzyk podawany przez 3-5 sekund) | Wstrzykiwana podskórną |

* Całkowita objętość zaokrąglona

UWAGA: Jeśli obliczona objętość do podawania dożylnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania podskórnego, dojdzie do przedawkowania leku.

Jeśli obliczona objętość do podawania podskórnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania dożylnego, dojdzie do podania zbyt małej dawki leku.



BSA: 1,95 m², Dawka: 1,3 mg/m²

| DOŻYLNA Przykładowy pacjent (1,95 m ²) | PODSKÓRNA Przykładowy pacjent (1,95 m ²) |
|---|---|
| Wielkość fiolki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 3,5 ml soli fizjologicznej | Wielkość fiolki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 1,4 ml soli fizjologicznej |
| Stężenie końcowe 1 mg/ml | Stężenie końcowe 2,5 mg/ml |
| Dawka: 1,3 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 2,54 mg | Dawka: 1,3 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 2,54 mg |
| Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 2,5 ml | Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 1 ml |
| Wstrzykiwana dożylnie (zastrzyk podawany przez 3-5 sekund) | Wstrzykiwana podskórnie |

* Całkowita objętość zaokrąglona

UWAGA: Jeśli obliczona objętość do podawania dożylnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania podskórnego, dojdzie do przedawkowania leku.

Jeśli obliczona objętość do podawania podskórnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania dożylnego, dojdzie do podania zbyt małej dawki leku.

BSA: 1,6 m², Dawka: 1,0 mg/m²

| DOŻYLNA Przykładowy pacjent (1,6 m ²) | PODSKÓRNA Przykładowy pacjent (1,6 m ²) |
|---|---|
| Wielkość fiolki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 3,5 ml soli fizjologicznej | Wielkość fiolki: 3,5 mg liofilizatu Objętość rozcieńczalnika: 1,4 ml soli fizjologicznej |
| Stężenie końcowe 1 mg/ml | Stężenie końcowe 2,5 mg/ml |
| Dawka: 1,0 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 1,6 mg | Dawka: 1,0 mg/m ² Całkowita dawka dla pacjenta: 1,6 mg |
| Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 1,6 ml | Całkowita objętość* podawana pacjentowi: 0,64 ml |
| Wstrzykiwana dożylnie (zastrzyk podawany przez 3-5 sekund) | Wstrzykiwana podskórnie |

* Całkowita objętość zaokrąglona

UWAGA: Jeśli obliczona objętość do podawania dożylnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania podskórnego, dojdzie do przedawkowania leku.

Jeśli obliczona objętość do podawania podskórnego zostanie podana z użyciem stężenia do podawania dożylnego, dojdzie do podania zbyt małej dawki leku.



INFORMACJE OGÓLNE

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib Zentiva jest środkiem cytotoksycznym. W związku z tym należy zachować ostrożność przy posługiwaniu się i przygotowywaniu Bortezomib Zentiva. Zaleca się stosowanie rękawiczek i innego ubioru ochronnego, aby zapobiec kontaktowi produktu ze skórą.

Prosimy o niezwłoczne zgłaszanie wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących przy podawaniu Bortezomib Zentiva.

Produkt wyłącznie do stosowania podskórnego lub dożylnego. Nie podawać innymi drogami. Podawanie dokanałowe prowadziło do śmierci chorych.

Okres trwałości

3 lata.

Rekonstruowany roztwór

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

Rekonstruowany produkt nie zawiera środków konserwujących i powinien zostać zużyty bezpośrednio po przygotowaniu.

Jednakże wykazano, że trwałość chemiczna i fizyczna rekonstruowanego roztworu wynosi 8 godzin w temperaturze 25°C, o ile jest przechowywany w oryginalnej folcie i/lub strzykawce, a całkowity czas przechowywania rekonstruowanego produktu leczniczego przed podaniem nie przekracza 8 godzin. Nie ma konieczności chronienia rekonstruowanego produktu leczniczego przed światłem.

WŁAŚCIWE PODAWANIE PODSKÓRNE I DOŻYLNE Bortezomib Zentiva

Jak należy podawać Bortezomib Zentiva podskórnie?

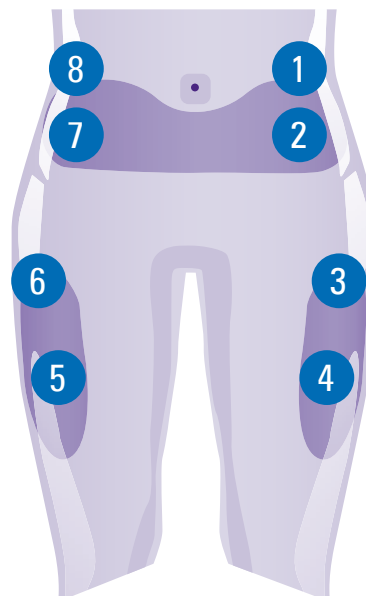
Przed użyciem należy potwierdzić dawkę zawartą w strzykawce (sprawdzić, czy strzykawka jest oznaczona do podawania podskórnego). Wstrzyknąć roztwór podskórnie, pod kątem 45-90°.

Rekonstruowany roztwór należy podać podskórnie w udo lub w powłoki brzuszne; miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać przy kolejnych wstrzyknięciach.

Zmiana miejsc wstrzyknięcia

- Należy unikać wstrzykiwania leku w to samo miejsce
- Należy wstrzykiwać zamiennie
 - w prawą lub lewą stronę powłok brzusznych (górny lub dolny kwadrant)
 - w prawe i lewe udo (miejsca położone bliżej i dalej)

Należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej.



Jak należy podawać Bortezomib Zentiva dożylnie?

Przed użyciem należy potwierdzić dawkę zawartą w strzykawce (sprawdzić, czy strzykawka jest oznaczona do podawania dożylnego).

Należy wstrzyknąć roztwór w postaci 3-5 sekundowego bolusu dożylnego przez cewnik umieszczony w żyłę obwodowej lub centralnej. Zaleca się stosowanie dożylnego nawodnienia i leku przeciwwymiotnego przed podaniem dożylnym Bortezomib Zentiva.

Cewnik umieszczony w żyłę obwodowej lub centralnej należy przepłukać jałowym 9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu.

Należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej.

Prosimy o niezwłoczne zgłaszanie wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących przy dożylnym lub podskórnym podawaniu Bortezomib Zentiva.

Wszystkie informacje zawarte w tej broszurze pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Bortezomib Zentiva

INFORMACJA O LEKU

Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg: Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu. Pełny wykaz substancji pomocniczych: Mannitol (E421). **Wskazania do stosowania:** Bortezomib Zentiva jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib Zentiva musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny. **Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia): Monoterapia:** Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia produktem leczniczym Bortezomib Zentiva. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem Bortezomib Zentiva. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. **Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii:** Leczenie produktem Bortezomib Zentiva 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. Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem Bortezomib Zentiva można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem. **Ból neuropatyczny i/lub obwodowa neuropatia:** Poniżej zamieszczono wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem Bortezomib Zentiva tylko po starannej ocenie ryzyka i korzyści wynikających z leczenia. **Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu: (Stopień neuropatii = Modyfikacja dawkowania):** (Stopień 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji = Brak); (Stopień 1. z bólem lub Stopień 2. (objawy umiarkowane; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ADL))** = Redukcja dawki Bortezomib Zentiva do 1,0 mg/m² lub zmiana schematu leczenia Bortezomib Zentiva na 1,3 mg/m² raz w tygodniu); (Stopień 2. z bólem lub Stopień 3. [ciężkie objawy; ograniczające czynności życia codziennego (ADL) w zakresie samoopieki ***] = Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Zentiva do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie produktem Bortezomib Zentiva należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m² dawce, raz w tygodniu.); (Stopień 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natęga interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna = Należy odstawić produkt leczniczy Bortezomib Zentiva.); *W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE v 4.0. **Złożone czynności życia codziennego (ang. Instrumental Activities of Daily Living) odnosi się do przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, używania pieniędzy itp.; ***czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (ang. Self care Activities of Daily Living); odnosi się do kąpieli, ubierania się i rozbierania, samodzielnego jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków, stanu nieobłożnego. **Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną:** Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² w dniu 4. cyklu leczenia bortezomibem we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę po wstrzyknięciu bortezomibu. Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie. Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to wymagałoby leczenia dłuższego niż 8 cykli. Pacjenci u których stężenia paraproteiny nadal zmniejszają się po 8 cyklach mogą również kontynuować leczenie tak długo jak odpowiadają na leczenie i jest ono tolerowane. Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, patrz odpowiednio Charakterystyki Produktów Leczniczych. **Skojarzona terapia z deksametazonem:** Bortezomib Zentiva proszek



do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia bortezomibem. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle. Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim: Przy dostosowywaniu dawki bortezomibu w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie monoterapii. **Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych:** **Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem:** Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w poniższej tabeli. Sześciotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Pomiedzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. Pierwszego tygodnia w każdym cyklu bortezomibu. Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego. **Zalecane dawkowanie produktu Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem:**

| Bortezomib Zentiva podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4) | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Tydzień | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| B (1,3 mg/m ² pc.) | Dzień -- Dzień 1. 4. | Dzień Dzień 8. 11. | przerwa w stosowaniu | Dzień Dzień 22. 25. | Dzień Dzień 29. 32. | przerwa w stosowaniu |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Dz. Dz. Dz. Dz. 1. 2. 3. 4. | -- -- | przerwa w stosowaniu | -- -- | -- -- | przerwa w stosowaniu |
| Bortezomib Zentiva podawany raz w tygodniu (cykle 5-9) | | | | | | |
| Tydzień | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| B (1,3 mg/m ² pc.) | Dzień 1. | Dzień 8. | przerwa w stosowaniu | Dzień 22. | Dzień 29. | przerwa w stosowaniu |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Dz. Dz. Dz. Dz. 1. 2. 3. 4. | -- | przerwa w stosowaniu | -- | | przerwa w stosowaniu |

B=bortezomib; M=melfalan, P=prednizon

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem: Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego: Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilii powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy. **Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem:** (Toksyczność = Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku) (Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu: Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie = W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%); (Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) = Należy wstrzymać terapię bortezomibem); (Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu) = Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² lub z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²); (Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 = Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² lub z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i/lub zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego powyżej). Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego. **Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja terapii):** **Terapia skojarzona z deksametazonem:** Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia bortezomibem. Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. **Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem:** Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia bortezomibem. Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1 – 14 i jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2. Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle. **Dawkowanie w terapii skojarzonej bortezomibem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych:**



| B+ Dx | Cykle 1 to 4 | | | | |
|--------|----------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Tydzień | 1 | 2 | 3 | |
| | B (1,3 mg/m ²) | Dzień 1, 4 | Dzień 8, 11 | Przerwa w leczeniu | |
| | Dx 40 mg | Dzień 1, 2, 3, 4 | Dzień 8, 9, 10, 11 | - | |
| B+Dx+T | Cykl 1 | | | | |
| | Tydzień | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | B (1,3 mg/m ²) | Dzień 1, 4 | Dzień 8, 11 | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
| | T 50 mg | Na dobę | Na dobę | - | - |
| | T 100 mg ^a | - | - | Na dobę | Na dobę |
| | Dx 40 mg | Dzień 1, 2, 3, 4 | Dzień 8, 9, 10, 11 | - | - |
| | Cykle 2 to 4 ^b | | | | |
| | B (1,3 mg/m ²) | Dzień 1, 4 | Dzień 8, 11 | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
| | T 200 mg ^a | Na dobę | Na dobę | Na dobę | Na dobę |
| | Dx 40 mg | Dzień 1, 2, 3, 4 | Dzień 8, 9, 10, 11 | - | - |

B= Bortezomib; Dx=dexametazon; T=talidomid

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

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia: W razie potrzeby dostosowania dawki bortezomibu z powodu neuropatii należy zapoznać się z informacjami zamieszczonymi w tekście powyżej. Ponadto, gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych. **Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL):** *Terapia skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP):* Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisywany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia bortezomibem: rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m². Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem. **Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka:** Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego: Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofilii powinna wynosić $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$; Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$, u pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledziony; Stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$; Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy. Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Zentiva należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . Zgodnie z lokalną praktyką w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w razie powtarzających się opóźnień w podaniu cykli. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. **Modyfikacje dawkowania podczas terapii pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka: (Toksyczność = Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku):** Toksyczność hematologiczna: (Neutropenia stopnia ≥ 3 . z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$ = Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Zentiva do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilii wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$ a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$. Jeśli po wstrzymaniu stosowania bortezomibu toksyczność nie ustąpi j.w. należy trwale odstawić bortezomib. Jeśli toksyczność ustąpi np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilii $\geq 750/\mu\text{l}$ a liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, produkt Bortezomib Zentiva można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² lub z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).); (Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $< 750/\mu\text{l}$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) = Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Zentiva); (Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 uznany za związany z bortezomibem. = Terapię produktem Bortezomib Zentiva należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie można ponownie zacząć podawać bortezomib ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² lub z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²). W przypadku bólów neuropatycznych i/lub neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i/lub zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego wyżej). Ponadto, gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych. **Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku:** Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka. Brak badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego nie można opracować zaleceń dawkowania dla tej populacji. W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało najmniej 75 lat. W drugiej grupie pacjentów oba schematy BR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane. **Zaburzenia czynności wątroby:** U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Bortezomib Zentiva należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m², lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m². **Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:**



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

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

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

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m² pc.), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, bortezomib powinien być podawany po zabiegu dializy. **Dzieci i młodzież:** Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bortezomibu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania:** Bortezomib Zentiva proszek o mocy 3,5 mg jest dostępny do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Bortezomib Zentiva nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem. **Wstrzyknięcie dożylne:** Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib Zentiva o mocy 3,5 mg należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu Bortezomib Zentiva powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. **Wstrzyknięcie podskórne:** Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib Zentiva o mocy 3,5 mg należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Bortezomib Zentiva, zaleca się podawać podskórnie roztwór Bortezomib Zentiva o mniejszym stężeniu (Bortezomib Zentiva o mocy 3,5 mg należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylne. Gdy produkt Bortezomib Zentiva podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia. W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w Charakterystykach tych produktów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich Charakterystykach. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentek i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży. **Podanie dooponowe:** Stwierdzono zgony po przypadkowym podaniu produktu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Zentiva podaje się wyłącznie dożylnie a Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Zentiva dooponowo. **Działanie toksyczne na przewód pokarmowy:** Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit; z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani. **Toksyczność hematologiczna:** Bardzo często leceniu produktem Bortezomib Zentiva towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek krwi była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/μl, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi mniejszą lub równą 25 000/μl, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była mniejsza niż 10 000/μl. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/μl, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi mniejszą lub równą 25 000/μl. U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia ≥ 3 w grupie lezonej bortezomibem (BR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP) a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3 i wyższych (BR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie BR-CAP 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP. Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie Bortezomibem Zentiva w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/μl, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi ≤ 30 000/μl. Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia. Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. U pacjentów z MCL, stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. Każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami w celu leczenia toksyczności hematologicznych można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu. **Uczynnienie wirusa półpaśca:** U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem bortezomib + melfalan + prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan + prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP. **Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV):** Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicieli WZW B, pacjentów z WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rytuksymabu. **Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML):** U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML. **Neuropatia obwodowa:** Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból



neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki lub schematu stosowania bortezomibu. Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe. Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone. **Drgawki:** Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek. **Niedociśnienie:** Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i/lub sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia. **Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES):** Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). U osób, u których wystąpił PRES zaleca się odstawienie bortezomibu. **Niewydolność serca:** Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrenie zastoinowej niewydolności serca i/lub wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani. **Badania elektrokardiograficzne (EKG):** W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. **Choroby płuc:** Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznanej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem. W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny. **Zaburzenia czynności nerek:** Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować. **Zaburzenia czynności wątroby:** Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności. **Reakcje wątroby:** U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu. **Zespół rozpadu guza:** Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności. **Skojarzone stosowanie produktów leczniczych:** Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19). U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność. **Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi:** Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni. **Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych: Szpiczak mnogi:** Wymienione poniżej działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Zawarte w Tabeli 7 działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc. W sumie bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego otrzymywało 3 974 pacjentów. Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1 000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Poniżej wymienione działania niepożądane opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych. **Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub terapii skojarzonej:** **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** często: pólpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*; **niezbyt często:** zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakteriemia (w tym staphylococcus), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*; **rzadko:** zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epstein-Barr'a, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia; **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):** **rzadko:** nowotwór złośliwy, białaczka plazminkowa, rak nerzokomórkowy, guz, ziarniak grzybiasty, nowotwór łagodny*; **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** **bardzo często:** małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*; **często:** leukopenia*, limfopenia*; **niezbyt często:** pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#; **rzadko:** rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkoci, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, nacieki limfocytarne; **Zaburzenia układu immunologicznego:** **niezbyt często:** obrzęk naczyń#, nadwrażliwość*; **rzadko:** wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III; **Zaburzenia endokrynologiczne:** **niezbyt często:** zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego; **rzadko:** niedoczynność tarczycy; **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** **bardzo często:** zmniejszenie apetytu; **często:** odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*; **niezbyt często:** zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów; **rzadko:** hipermagnezemia*, kwasica,



zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B12, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu; **Zaburzenia psychiczne:** często: zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*; *niezbyt często:* zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokoje; *rzadko:* myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido; Zaburzenia układu nerwowego: *bardzo często:* neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*; *często:* neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*; *niezbyt często:* drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylny odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy; *rzadko:* krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia zapalne, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia; **Zaburzenia oka:** często: obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*; *niezbyt często:* krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka; *rzadko:* uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotspsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*); Zaburzenia ucha i błędnika: *często:* zawroty głowy*; *niezbyt często:* zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*; *rzadko:* krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu; Zaburzenia serca: *niezbyt często:* tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatanie serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdzisty)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia; *rzadko:* trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe; Zaburzenia naczyniowe: *często:* niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*; *niezbyt często:* incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zacierwienie*, krwaki (w tym okolonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*; *rzadko:* zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bladeść, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna; **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** *często:* duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*; *niezbyt często:* zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie; *rzadko:* niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwiopłucie, hiperwentylacja, duszność typu *orthopnoe*, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, naciski w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie jelita, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych; **Zaburzenia żołądka i jelit:** *bardzo często:* nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia; *często:* krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdzięcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia; *niezbyt często:* zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przetykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami *Clostridium difficile*)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*; *rzadko:* ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobruszce, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica obrzydła, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ożębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce; **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** *często:* nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*; *niezbyt często:* hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza; *rzadko:* niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** *często:* wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry; *niezbyt często:* rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniaki, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*; *rzadko:* reakcja skórna, naciski limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezi dloniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, lojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: *bardzo często:* ból mięśniowo-kostny*; *często:* kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej; *niezbyt często:* drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości; *rzadko:* rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-zuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa; **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zaburzenia nerek*; *niezbyt często:* ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwimocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz; *rzadko:* podrażnienie pęcherza moczowego; **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** *niezbyt często:* krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji; *rzadko:* zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najdźrza, zapalenie najdźrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy; **Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:** *rzadko:* aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; *bardzo często:* gorączka*, zmęczenie, astenia; *często:* obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*; *niezbyt często:* ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynacznienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*; *rzadko:* zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała; **Badania diagnostyczne:** *często:* zmniejszenie masy ciała; *niezbyt często:* hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego; *rzadko:* nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*; **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:** *niezbyt często:* upadek, kontuzja; *rzadko:* reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromieniowaniu*; Procedury medyczne i chirurgiczne: *rzadko:* aktywacja makrofagów. * Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA; # Raporty po wprowadzeniu do obrotu. **Chłoniak z komórek plazmacza (MCL):** Profil bezpieczeństwa produktu bortezomibu 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza (MCL), do którego włączono 240 pacjentów leczonych bortezomibem w zalecanej dawce 1,3 mg/m² w skojarzeniu z rytyksymabem, cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (BR-CAP) w porównaniu z 242 pacjentami leczonymi rytyksymabem, cyklofosfamidem, dokсорubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP] był relatywnie zbieżny z obserwowanym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano poniżej. Dodatkowo działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania terapii skojarzonej (BR-CAP) to zakażenie WZW B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobne częstości występowania tych zdarzeń w obu ramionach badania wskazują, że nie można przypisać tych działań niepożądanych do samego bortezomibu. Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o ≥ 5% większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa czuciowa neuropatia, nadciśnienie, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów. W Tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w badaniu LYM-3002 występujące u ≥ 1% pacjentów, z podobną lub większą częstością w ramieniu BR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowym ze składnikami terapii BR-CAP. Dołączono także działania niepożądane



stwierdzone w ramieniu BR-CAP, które badacze uznali za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z bortezomibem na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Poniższe informacje opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 16: **Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą leczonych BR-CAP: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** *bardzo często:* zapalenie płuc*; *często:* posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenie górnych/dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła*; *niezbyt często:* zakażenie WZW B*, odoskrzelowe zapalenie płuc; **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** *bardzo często:* trombocytopenia*, neutropenia z gorączką, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*; *niezbyt często:* pancytopenia*; **Zaburzenia układu immunologicznego:** *często:* nadwrażliwość*; *niezbyt często:* reakcja anafilaktyczna; **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** *bardzo często:* zmniejszenie apetytu; *często:* hipokaliemia*, nieprawidłowa glikemia*, hiponatremia*, cukrzyca*, retencja płynów; *niezbyt często:* zespół rozpadu guza; **Zaburzenia psychiczne:** *często:* zaburzenia snu*; **Zaburzenia układu nerwowego:** *bardzo często:* obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*; *często:* neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna; *niezbyt często:* brak równowagi układu autonomicznego; **Zaburzenia oka:** *często:* nieprawidłowe widzenie*; **Zaburzenia ucha i błędnika:** *często:* zaburzenie słuchu (w tym szumy)*; *niezbyt często:* zawroty głowy*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie); **Zaburzenia serca:** *często:* migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia*, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*; *niezbyt często:* zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny); **Zaburzenia naczyniowe:** *często:* nadciśnienie*, niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne; **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** *często:* duszność*, kaszel*, czkawka; *niezbyt często:* zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry); **Zaburzenia żołądka i jelit:** *bardzo często:* nudności i wymioty*, biegunka*, zapalenie jamy ustnej*, zaparcia; *często:* krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej)*, wzdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie jamy ustnej*, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*; *niezbyt często:* zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami *Clostridium difficile*)*; **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** *często:* hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby); *niezbyt często:* niewydolność wątroby; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** *bardzo często:* zaburzenia włosów*; *często:* świąd*, zapalenie skóry*, wysypka*; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** *często:* kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn; **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** *często:* zakażenie dróg moczowych*; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** *bardzo często:* gorączka*, zmęczenie, astenia; *często:* obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*; **Badania diagnostyczne:** *często:* hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała. * Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA. **Opis wybranych działań niepożądanych: Uczynnienie wirusa półpaśca: Szpiczak mnogi:** Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej B + M + P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej B + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki. Chłoniak z komórek płaszczą: Profilaktykę przeciwwirusową stosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w ramieniu BR-CAP. Częstość półpaśca w ramieniu BR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów niestosujących profilaktyki przeciwwirusowej w porównaniu z 3,6% u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przeciwwirusową. **Zakażenie i reaktywacja WZW B: Chłoniak z komórek płaszczą:** Zakażenie HBV ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nie otrzymującej bortezomib (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R-CHOP) oraz u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (BR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW B była podobna u pacjentów w grupie BR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% vs 1,2%). **Neuropatia obwodowa w schematach złożonych: Szpiczak mnogi:** Poniższa tabela przedstawia częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych z badań, w których bortezomib był podawany w indukcji leczenia w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz talidomidem i deksametazonem (badanie MMY-3010). Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej:

| | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | VDDx (N=239) | BDx (N=239) | TDx (N=126) | BTDx (N=130) |
| Częstość PN (%) | | | | |
| PN każdego stopnia | 3 | 15 | 12 | 45 |
| ≥ PN Stopnia 2 | 1 | 10 | 2 | 31 |
| ≥ PN Stopnia 3. | <1 | 5 | 0 | 5 |
| Rezygnacja z leczenia z powodu PN (%) | <1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; BDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BTDx= bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=neuropatia obwodowa
 Uwaga: Neuropatia obwodowa obejmuje następujące terminy: neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa i polineuropatia.
 Chłoniak z komórek płaszczą



W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano razem z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CAP): *Częstość obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 wg toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej:*

| | BR-CAP (N=240) | R-CHOP (N=242) |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Częstość PN (%) | | |
| Wszystkie stopnie PN | 30 | 29 |
| ≥ Stopień 2 PN | 18 | 9 |
| ≥ Stopień 3 PN. | 8 | 4 |
| Rezygnacja z leczenia z powodu PN (%) | 2 | <1 |

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL: 42,9% pacjentów otrzymujących schemat BR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów oba schematy BR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BR-CAP wystąpiły u 68% w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP. Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego: W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego leczono ponownie bortezomibem (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym) stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do działań niepożądanych (wszystkich stopni) należały: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8,5%. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą **11/2015**.

Rpz. - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia numer: **22836**. **Informacji w Polsce udziela:** Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel.: (22) 280 80 00.

Należy zgłosić zdarzenie niepożądane: Informacje dotyczące ich zgłaszania można znaleźć na stronie internetowej: www.sanofi.pl. Działania niepożądane należy także zgłaszać firmie Sanofi pod adresem: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

DZIAŁ MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA FARMAKOTERAPII

ul. Bonifraterska 17
Budynek North Gate
00-203 Warszawa
lub telefonicznie pod numerem:
+48 22 28 00 000.

