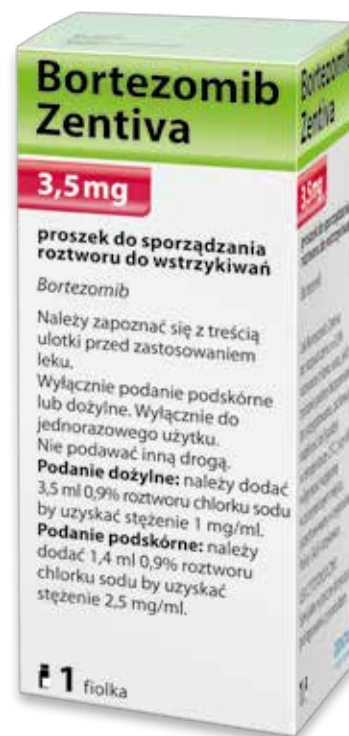


Sporządzanie roztworu do wstrzykiwań i dawkowanie w przypadku podawania podskórnego i dożylnego



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 płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

PRZECIWWSKAZANIA: Nadwrażliwość na substancję czynną produktu Bortezomib Zentiva, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego.

- 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.

Informacje o produkcie leczniczym Bortezomib Zentiva

OPIS

- Bortezomib Zentiva jest lekiem przeciwnowotworowym
- Bortezomib Zentiva jest odwracalnym inhibitorem aktywności typu chymotrypsyny proteasomu 26S w komórkach ssaków
- Należy przestrzegać procedur prawidłowego postępowania z preparatem oraz jego usuwania. Patrz informacje przedstawione poniżej

W JAKIEJ POSTACI DOSTARCZANY JEST PRODUKT

- Bortezomib Zentiva jest dostarczany w indywidualnych kartonikach, w których znajdują się fiolki 10 ml zawierające 3,5 mg produktu Bortezomib Zentiva w postaci białej grudki lub proszku
- Każdy kartonik produktu Bortezomib Zentiva zawiera fiolkę szklaną z niebieską zakrętką w przezroczystym opakowaniu blistrowym

Przechowywanie

ZAMKNIĘTE FIOŁKI

- Zamknięte fiolki produktu Bortezomib Zentiva należy przechowywać w kontrolowanej temperaturze pokojowej 25°C (77°F); dozwolone są odchylenia od 15°C do 30°C (59°F do 86°F) Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem
- Zamknięte fiolki produktu Bortezomib Zentiva zachowują stabilność do daty wskazanej na opakowaniu, jeśli są przechowywane w oryginalnym opakowaniu i chronione przed światłem
- Nie należy używać produktu Bortezomib Zentiva po dacie podanej na fiolce i kartoniku.

BORTEZOMIB ZENTIVA PO SPORZĄDZENIU ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ

- Preparat bortezomibu nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań należy podać w ciągu 8 godzin od chwili przygotowania
- Po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań zgodnie z zaleceniami produkt Bortezomib Zentiva można przechowywać w temperaturze 25°C (77°F). Materiał po rekonstytucji można przechowywać w oryginalnej fiolce i/lub w strzykawce przed podaniem preparatu. Produkt można przechowywać do 8 godzin w strzykawce; jednak

całkowity czas przechowywania materiału po rekonstytucji nie może przekraczać 8 godzin w przypadku ekspozycji na normalne oświetlenie w pomieszczeniu.

Usuwanie

- Każda fiolka produktu Bortezomib Zentiva jest przeznaczona tylko do użytku jednorazowego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Należy rozważyć postępowanie z produktem Bortezomib Zentiva oraz jego usuwanie zgodnie z opublikowanymi wytycznymi dotyczącymi leków cytotoksycznych, w tym używanie rękawiczek i innych elementów ubioru ochronnego w celu uniknięcia kontaktu leku ze skórą.

Dawkowanie

- Zalecana dawka początkowa produktu Bortezomib Zentiva wynosi 1,3 mg/m², zarówno w przypadku podania podskórnego, jak i dożylnego
- Dawkowanie w przypadku wystąpienia hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych, umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby oraz neuropatii obwodowej przedstawiono w tabeli modyfikacji dawek
- Ilość (w mg) produktu Bortezomib Zentiva do podania jest uzależniona od powierzchni ciała (BSA) obliczonej przy użyciu standardowego nomogramu lub zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji
- Ilość leku zawartego w 1 fiolce (3,5 mg) może przekraczać wymaganą dawkę. Należy zachować ostrożność przy obliczaniu dawki, aby uniknąć przedawkowania.

Przedawkowanie

- Nie jest znana swoista odtrutka, którą można byłoby zastosować w przypadku przedawkowania produktu Bortezomib Zentiva. Opisywano przypadki śmiertelne po podaniu dawki ponaddwukrotnie przekraczającej zalecaną dawkę terapeutyczną u ludzi; przypadki te były związane z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości.

Ponieważ dla każdej drogi podania stosuje się inne stężenie leku po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań, należy zachować ostrożność przy obliczaniu objętości preparatu do podania

Obliczenie objętości leku Bortezomib Zentiva do podania

Podanie dożylne (stężenie 1 mg/ml)

$$\frac{\text{Dawka bortezomibu (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA pacjenta (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}} = \text{Całkowita objętość bortezomibu (ml)}$$

Podanie podskórne (stężenie 2,5 mg/ml)

$$\frac{\text{Dawka bortezomibu (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA pacjenta (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ml}} = \text{Całkowita objętość bortezomibu (ml)}$$

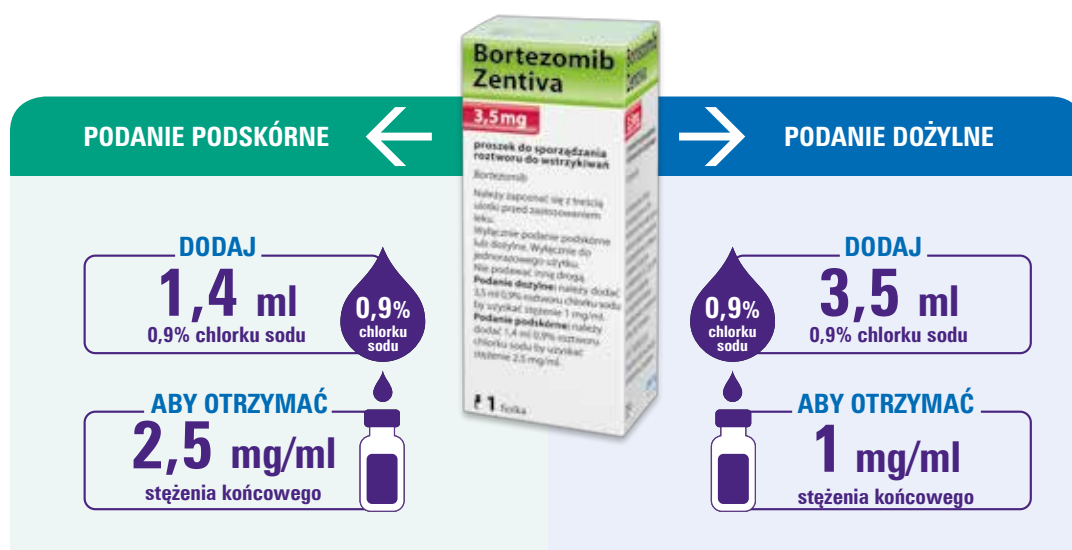
Instrukcje dotyczące dawkowania, sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i podawania przedstawiono w pełnej charakterystyce produktu leczniczego.



Sporządzenie roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Bortezomib Zentiva przeznaczonego do podania podskórnego

- Objętość 0,9% roztworu chlorku sodu używanego do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań produktu Bortezomib Zentiva przeznaczonego do podania podskórnego jest inna od objętości przeznaczonej do podania dożylnego. Należy zachować ostrożność przy obliczaniu objętości przeznaczonej do podania!
- Stężenie roztworu po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do podania podskórnego (2,5 mg/ml) jest większe niż stężenie roztworu po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do podania dożylnego (1 mg/ml).
 - W celu przygotowania roztworu do podania podskórnego należy dodać 1,4 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu do proszku znajdującego się we fiolce preparatu Bortezomib Zentiva. Po takim sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań powstanie roztwór produktu Bortezomib Zentiva o końcowym stężeniu 2,5 mg/ml.
 - W celu przygotowania roztworu do podania dożylnego należy dodać 3,5 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu do proszku znajdującego się we fiolce preparatu Bortezomib Zentiva. Po takim sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań powstanie roztwór produktu Bortezomib Zentiva o końcowym stężeniu 1 mg/ml.
- Produkt po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań powinien mieć postać klarownego, bezbarwnego roztworu, który nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Na fiolce i strzykawce należy umieścić naklejki wskazujące zaplanowaną drogę podania.
- produkt Bortezomib Zentiva nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących.
- produkt Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań i należy podać w ciągu 8 godzin od przygotowania.
- Bortezomib Zentiva jest przeznaczony tylko do podawania podskórnego lub dożylnego. Produktu Bortezomib Zentiva nie należy podawać żadnymi innymi drogami.
- Odnotowano przypadki śmiertelne po podaniu dokanałowym
- Zalecana dawka początkowa produktu Bortezomib Zentiva wynosi 1,3 mg/m², zarówno w przypadku podania podskórnego, jak i dożylnego
- Dawkowanie w przypadku wystąpienia hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych, umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby oraz neuropatii obwodowej przedstawiono w tabeli modyfikacji dawek

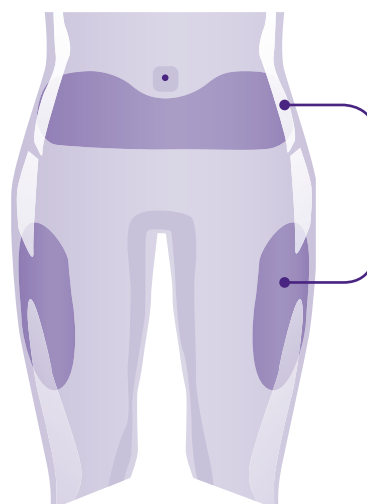
W przypadku wszystkich wstrzyknięć podskórnych ważne jest stosowanie odpowiedniej techniki aseptycznej



Podanie podskórne

REAKCJE W MIEJSCU WSTRZYKNIĘCIA OBSERWOWANE W BADANIU KLINICZNYM

- W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim najczęstszą reakcją było zaczerwienienie, które występowało u 57% pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano u 6% pacjentów jako działanie niepożądane, przy czym 1% tych reakcji uznano za ciężkie i wymagały one modyfikacji dawki lub przerwania leczenia. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia wynosiła 6 dni.
- W przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu bortezomibu, można podawać podskórnie roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml). Alternatywnie można rozważyć dożylną drogę podawania
- Patrz środki ostrożności dotyczące podawania przedstawione w pełnej charakterystyce produktu leczniczego
- **Bortezomib Zentiva jest przeznaczony tylko do podawania podskórnego lub dożylnego. Produktu Bortezomib Zentiva nie należy podawać żadnymi innymi drogami.**
- Odnotowano przypadki śmiertelne po podaniu dokanałowym



Wstrzyknięcia podskórne należy wykonywać w powłoki brzuszne lub w uda

MIEJSCA WSTRZYKIWANIA LEKU NALEŻY ROTACYJNIE ZMIENIAĆ

- Nowe wstrzyknięcie należy wykonywać w odległości co najmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca wstrzyknięcia; nie należy nigdy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zmieniona rumieniowo lub stwardniała

Techniki, które mogą zminimalizować reakcje w miejscu wstrzyknięcia w przypadku podskórnego podawania leku

POCZĄTEK W WARUNKACH ASEPTYCZNYCH

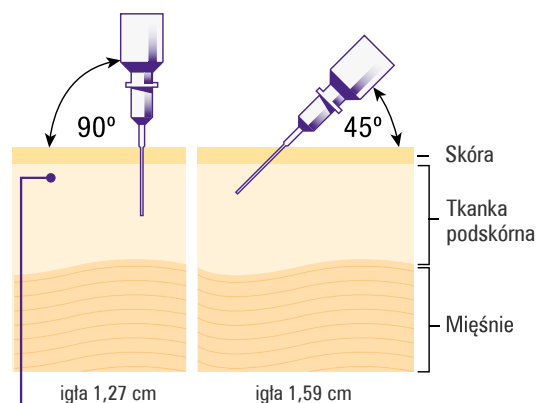
- Przed podaniem leku należy upewnić się, czy dostępna jest igła przechowywana w sterylnych warunkach .
- Należy sprawdzić roztwór pod kątem obecności cząstek stałych lub przebarwienia.
- W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub cząstek stałych nie należy używać produktu po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań.
- Należy sprawdzić, czy dawka jest prawidłowa.

POWOLI I RÓWNOMIERNIE

- Wstrzyknięcie należy wykonywać powoli i równomiernie (≈1,0 ml przez 10 sekund)
- Umożliwia to wchłanianie preparatu przez tkankę otaczającą
- Należy unikać wprowadzania płynu z powrotem do igły w obrębie skóry

Generalnie, kiedy używasz 25- igłę (1,59 cm) długości, wprowadź igłę pod kątem 45 stopni^{9,10}

Upewnij się, że lek został zdeponowany w tkance podskórnej⁹



- Generalnie, kiedy używasz 26 do 30 – igłę (1,59 cm) długości, wprowadź igłę pod kątem 90 stopni^{9,10}
- Upewnij się, że lek został zdeponowany w tkance podskórnej⁹



NALEŻY ZAWSZE POSTĘPOWAĆ ZGODNIE Z ZASADAMI NAJLEPSZEJ PRAKTYKI

- Należy przestrzegać zasad aseptyki
- Przed podaniem i po podaniu preparatu należy umyć ręce
- Należy używać rękawiczek; mogą one jednak nie chronić przed zakłuciem igłą.
- Ostre przedmioty należy ostrożnie umieścić w odpowiednim bezpiecznym pojemniku od razu w miejscu podania leku
- W przypadku używania igły rozmiaru 25 o długości 1,59 cm. należy z reguły wprowadzać ją pod kątem 45 stopni
- W przypadku używania igły rozmiaru od 26 do 30 o długości 1,27 cm. należy z reguły wprowadzać ją pod kątem 90 stopni
- Należy upewnić się, czy lek został wstrzyknięty w obrębie tkanki podskórnej

Wcześniej nieleczonego szpiczaka mnogiego

Schemat dawkowania

DWA RAZY W TYGODNIU, A NASTĘPNIE RAZ W TYGODNIU PRZEZ 1 ROK (PLANOWANY OKRES LECZENIA – 54 TYGODNIE)

- Bortezomib Zentiva należy podawać dwa razy w tygodniu, w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, 8 razy z rzędu. Melfalan + prednizon podaje się doustnie w dniach od 1 do 4 co 6 tygodni.
- Następnie pacjenci powinni otrzymywać leczenie produktem Bortezomib Zentiva raz w tygodniu w dniach 1 i 8, w okresie trzech tygodni, 10 razy z rzędu, w połączeniu z melfalanem + prednizonem podawanymi doustnie w dniach od 1 do 4 co 6 tygodni.
- Planuje się, że całe leczenie będzie trwało 54 tygodnie (1 rok terapii).
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu, w połączeniu z podawanymi doustnie melfalanem + prednizonem (MP) (melfalan w dawce 9 mg/m² i prednizon w dawce 60 mg/m²)
- Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek cyklu leczenia produktem Bortezomib Zentiva + MP liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej 70 x 10⁹/l, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić co najmniej 1,0 x 10⁹/l
- Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva należy zachować odstęp co najmniej 72 godzin
- Nie jest konieczne modyfikowanie dawek produktu Bortezomib Zentiva u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów poddawanych dializom produkt Bortezomib Zentiva należy podawać po zabiegu dializy.
- Wskazówki dotyczące modyfikowania dawek w przypadku hematologicznych działań toksycznych, niehematologicznych działań toksycznych, neuropatii obwodowej, a także umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby przedstawiono w pełnej charakterystyce produktu leczniczego

CYKLE 1-4



MP doustnie w dniach 1 do 4 co 6 tygodni.

- ▼ bortezomib
- melfalan + prednizon doustnie (MP)

CYKLE 5-9



MP doustnie w dniach 1 do 4 co 6 tygodni.



Wcześniej nieleczonego szpiczaka mnogiego Jednoczesne podawanie innych leków

Stan chorobowy	Jednocześnie stosowane leki
Profilaktyka reaktywacji półpaśca	Zalecenie stosowania profilaktyki przeciwwirusowej. Akceptowane leki obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Acyklowir (400 mg doustnie, 3 razy na dobę) • Famcyklowir (125 mg, dwa razy na dobę) • Walacyklowir (500 mg, dwa razy na dobę)
Zdarzenia związane z układem krwiotwórczym	Czynniki stymulujące tworzenie kolonii <ul style="list-style-type: none"> • Erytropoetyna • Przetoczenie płytek krwi lub krwinek czerwonych, zgodnie ze standardową praktyką
Zapobieganie chorobie nerek związanej z chłoniakiem	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednie nawodnienie
Osteopenia lub zmiany osteolityczne w kościach	<ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfoniany zgodnie z wytycznymi ASCO dla praktyki klinicznej • Leczenie bisfosfonianami można rozpocząć w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia przyjmowania bortezomibu w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali tych leków
Zaparcia	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednie nawodnienie • Dieta o dużej zawartości błonnika • W razie potrzeby środki zmiękczające stolec
Biegunka	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby loperamid, zgodnie ze standardową praktyką. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania loperamidu
Zapobieganie zespołowi rozpadu guza	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie allopurinolem, zgodnie ze standardową praktyką • Należy poświęcić szczególną uwagę zapewnieniu odpowiedniego nawodnienia

W nawrotowym szpiczaku mnogim

Schemat dawkowania w przypadku ponownego leczenia bortezomibem


PONOWNE LECZENIE NALEŻY PODAWAĆ DWA RAZY W TYGODNIU W OSTATNIEJ TOLEROWANEJ DAWCE

- Bortezomib Zentiva należy podawać dwa razy w tygodniu, w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, maksymalnie 8 razy z rzędu.
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu. Podawanie produktu Bortezomib Zentiva drogą dokanałową jest przeciwwskazane; obserwowano przypadki śmiertelne
- Bortezomib Zentiva można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem

- Pomiedzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva należy zachować odstęp co najmniej 72 godzin
- Nie jest konieczne modyfikowanie dawek produktu Bortezomib Zentiva u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów poddawanych dializom Bortezomib Zentiva należy podawać po zabiegu dializy.
- Wskazówki dotyczące modyfikowania dawek w przypadku hematologicznych działań toksycznych, niehematologicznych działań toksycznych, neuropatii obwodowej, a także umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby przedstawiono w pełnej charakterystyce produktu leczniczego

CYKLE 1-8



 bortezomib

Pacjenci mogą być poddani ponownemu leczeniu bortezomibem jeśli:

- odpowiedzieli na poprzednią terapię opartą na bortezomibie
- nawrót nastąpił po ≥ 6 miesiącach od ukończenia terapii



W nawrotowym szpiczaku mnogim


Schemat dawkowania w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej bortezomibu

LECZENIE POCZĄTKOWE, A NASTĘPNIE COTYGODNIOWY SCHEMAT LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO LUB SCHEMAT STANDARDOWY

W PRZYPADKU LECZENIA POCZĄTKOWEGO

CYKLE 1-8

2 x w tyg., 3 tyg. x 8						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

 bortezomib

W PRZYPADKU LECZENIA PRZEDŁUŻONEGO

CYKLE 9 I DALSZE

Utrzymanie tygodniowego schematu						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31	32	33	34	35

LUB

2 tyg. standardowy schemat

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

W przypadku leczenia początkowego:

- Bortezomib Zentiva należy podawać dwa razy w tygodniu, w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, maksymalnie 8 razy z rzędu

W przypadku leczenia przedłużonego:

- Następnie pacjenci powinni otrzymywać leczenie produktem Bortezomib Zentiva raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 w okresie pięciu tygodni, bądź należy zastosować standardowy schemat podawania dwa razy w tygodniu – należy podawać produkt Bortezomib Zentiva w dniach 1 i 4 oraz w dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, maksymalnie 8 razy z rzędu.
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu. Podawanie produktu Bortezomib Zentiva drogą dokanałową jest przeciwwskazane; obserwowano przypadki śmiertelne

- Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva należy zachować odstęp co najmniej 72 godzin
- Nie jest konieczne modyfikowanie dawek produktu Bortezomib Zentiva u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów poddawanych dializom produkt Bortezomib Zentiva należy podawać po zabiegu dializy.
- Wskazówki dotyczące modyfikowania dawek w przypadku hematologicznych działań toksycznych, niehematologicznych działań toksycznych, neuropatii obwodowej, a także umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby przedstawiono w pełnej charakterystyce produktu leczniczego



Działania niepożądane w szpiczaku mnogim

WCZEŚNIEJ NIELECZONY SZPICZAK MNOGI

- Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (AR) w przypadku bortezomibu podawanego w połączeniu z melfalanem i prednizonem (MP), w porównaniu ze stosowaniem samych MP, były: małopłytkowość (odpowiednio 48% i 42%), neutropenia (47% i 42%), neuropatia obwodowa (46% i 1%), nudności (39% i 21%), biegunka (35% i 6%), nerwoból (34% i <1%), niedokrwistość (32% i 46%) oraz leukopenia (32% i 28%).
- Łącznie u 25% pacjentów w grupie leczenia bortezomibem + MP wystąpiły poważne AR, w porównaniu z 18% w grupie leczenia MP. Najczęściej zgłaszanymi poważnymi AR podczas leczenia bortezomibem + MP, w porównaniu ze stosowaniem samych MP, były: zapalenie płuc (odpowiednio 5% i 4%), małopłytkowość (3% i 1%), wymioty (3% i <1%), nudności (2% i <1%), niedokrwistość (2% i 2%), półpasiec (2% i <1%) i odwodnienie (2% i <1%).

NAWROTOWY SZPICZAK MNOGI: PORÓWNIANIE PODAWANIA PODSKÓRNEGO I DOŻYLNEGO

- W badaniu fazy 3 oceniającym bortezomib podawany podskórnie lub dożylnie w nawrotowym MM, dane dotyczące bezpieczeństwa były podobne w obu grupach leczenia. Najczęściej zgłaszanymi AR w grupach leczenia podskórnego i dożylnego były: neuropatia obwodowa (odpowiednio 37% i 50%) oraz małopłytkowość (30% i 34%). Częstość występowania poważnych AR była podobna w grupie leczenia podskórnego (20%) i w grupie leczenia dożylnego (19%). Najczęściej zgłaszanymi poważnymi AR były: zapalenie płuc i gorączka (każde po 2%) w grupie leczenia podskórnego oraz zapalenie płuc, biegunka i czuciowa neuropatia obwodowa (każde po 3%) w grupie leczenia dożylnego.
- Zmniejszenie dawki z powodu AR miało miejsce u 31% pacjentów w grupie podawania podskórnego w porównaniu z 43% w grupie podawania dożylnego.

NAWROTOWY SZPICZAK MNOGI

- Najczęściej zgłaszanymi AR podczas leczenia bortezomibem + MP, w porównaniu ze stosowaniem samych MP, były: nudności (odpowiednio 52% i 9%), biegunka nieokreślona inaczej (52% i 11%), uczucie zmęczenia (39% i 25%), neuropatia obwodowa niesklasyfikowana inaczej (35% i 4%), małopłytkowość (33% i 3%) oraz zaparcia (30% i 8%).
- Najczęściej zgłaszanymi poważnymi AR w grupie leczonej bortezomibem były: biegunka (3%), odwodnienie, półpasiec, gorączka, nudności, wymioty, duszność i małopłytkowość (każde po 2%). W grupie leczonej deksametazonem najczęstszymi AR były: zapalenie płuc (4%), hiperglikemia (3%) oraz gorączka i zaburzenia psychiatryczne (każde po 2%).

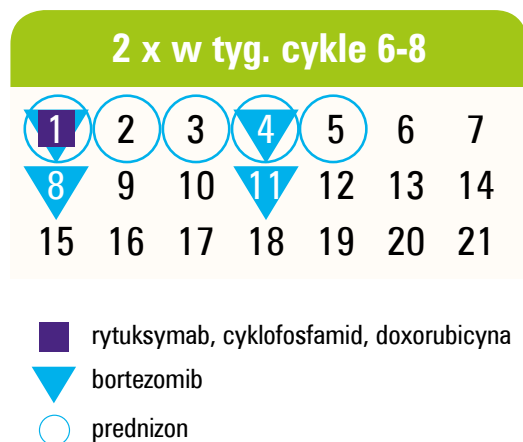
DODATKOWE KWESTIE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

- U pacjentów leczonych produktem Bortezomib Zentiva należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. U pacjentów leczonych bortezomibem częściej dochodziło do reaktywacji półpaśca.



Wcześniej nieleczony chłoniak z komórek płaszczca

Schemat dawkowania



*R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna i prednizon
 †BR-CAP – bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doxorubicyna, prednizon

ZASTĄPIENIE WINKRYSTYNY W SCHEMACIE R-CHOP*
BORTEZOMIB ZENTIVA PODAWANYM DWA RAZY
W TYGODNIU

- Bortezomib Zentiva należy podawać w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Rytuksymab, cyklofosfamid i doxorubicynę należy podawać w dniu 1, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Prednizon należy podawać w dniach 1–5, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu, w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m²), cyklofosfamidem (750 mg/m²), doxorubicyną (50 mg/m²) i prednizonem (100 mg/m²). Podawanie produktu Bortezomib Zentiva drogą dokanałową jest przeciw

ZASTĄPIENIE WINKRYSTYNY W SCHEMACIE R-CHOP* BORTEZOMIB ZENTIVA PODAWANYM DWA RAZY W TYGODNIU

- Bortezomib Zentiva należy podawać w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Rytuksymab, cyklofosfamid i doxorubicynę należy podawać w dniu 1, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Prednizon należy podawać w dniach 1–5, w okresie trzech tygodni, przez 6–8 cykli
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu, w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m²), cyklofosfamidem (750 mg/m²), doxorubicyną (50 mg/m²) i prednizonem (100 mg/m²). Podawanie produktu Bortezomib Zentiva drogą dokanałową jest przeciwwskazane; obserwowano przypadki śmiertelne
- Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia produktem Bortezomib Zentiva + MP
 - Liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej 100 x 10⁹/l, a bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) powinna wynosić co najmniej 1,5 x 10⁹/l
 - Poziom hemoglobiny powinien wynosić co najmniej 8 g/dl (co najmniej 4,96 mmol/l)
 - Niehematologiczne działania toksyczne powinny ustąpić do stopnia 1 lub do nasilenia wyjściowego
- Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva należy zachować odstęp co najmniej 72 godzin
- W badaniu fazy 3 porównującym schematy BR-CAP[†] i R-CHOP u dorosłych pacjentów z nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczca
 - U pacjentów z odpowiedzią na leczenie udokumentowaną po raz pierwszy w cyklu 6 stosowano dwa dodatkowe cykle leczenia. Mediana liczba cykli otrzymanych przez pacjentów w obu grupach leczenia wynosiła 6, przy czym 17% pacjentów w grupie R-CHOP i 14% pacjentów w grupie BR-CAP otrzymało maksymalnie 2 dodatkowe cykle
 - Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AR wynosił 8% w grupie BR-CAP oraz 6% w grupie R-CHOP



Wcześniej nieleczonego chłoniaka z komórek płaszczka

Jednoczesne podawanie innych leków

Stan chorobowy	Jednocześnie stosowane leki
Profilaktyka półpaśca (obowiązkowa w badaniu klinicznym)	Zalecenie stosowania profilaktyki przeciwwirusowej. Akceptowane leki obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Acyklowir (400 mg doustnie, 3 razy na dobę) • Famcyklowir (125 mg, dwa razy na dobę) • Walacyklowir (500 mg, dwa razy na dobę)
Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie lamiwudyny (100 mg/dobę doustnie lub równoważnej profilaktyki) do 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leczenia
Małopłytkowość	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby przetoczenie płytek krwi, zgodnie ze standardową praktyką.
Niedokrwistość	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby przetoczenie krwinek czerwonych, zgodnie ze standardową praktyką.
Zapobieganie neutropenii i postępowanie w przypadku działań toksycznych zaobserwowanych po zastosowaniu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki stymulujące tworzenie kolonii, zgodnie ze standardową praktyką.
Postępowanie w przypadku hematologicznych działań toksycznych związanych z cyklofosfamidem lub dokсорubicyną	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki stymulujące powstawanie kolonii
Zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego	<ul style="list-style-type: none"> • Mesna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Reakcje na wlew rytuksymabu	Premedykacja przed każdym wlewem odpowiednio do wskazań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Difenhydramina • Kortykosteroidy
Biegunka	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby loperamid, zgodnie ze standardową praktyką. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania loperamidu
Zapobieganie zespołowi rozpadu guza	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie allopurinolem, zgodnie ze standardową praktyką • Należy poświęcić szczególną uwagę zapewnieniu odpowiedniego nawodnienia




W nawrotowym chłoniaku z komórek płaszczka

Schemat dawkowania Bortezomib Zentiva

LECZENIE POCZĄTKOWE, A NASTĘPNIE SCHEMAT LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO Z PODAWANIEM LEKU RAZ W TYGODNIU LUB SCHEMAT STANDARDOWY

W PRZYPADKU LECZENIA POCZĄTKOWEGO

2 x w tyg.						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

 bortezomib

W PRZYPADKU LECZENIA PRZEDŁUŻONEGO

CYKLE 9

Utrzymanie tygodniowego schematu

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31	32	33	34	35

LUB

2 tyg. standardowy schemat

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21

W przypadku leczenia początkowego:

- Bortezomib Zentiva należy podawać dwa razy w tygodniu, w dniach 1 i 4 oraz dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, maksymalnie 8 razy z rzędu

W przypadku leczenia przedłużonego:

- Następnie pacjenci powinni otrzymywać leczenie produktem Bortezomib Zentiva raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 w okresie pięciu tygodni, bądź należy zastosować standardowy schemat podawania dwa razy w tygodniu – należy podawać produkt Bortezomib Zentiva w dniach 1 i 4 oraz w dniach 8 i 11, w okresie trzech tygodni, maksymalnie 8 razy z rzędu.
- Bortezomib Zentiva (w dawce 1,3 mg/m²) należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym lub w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym w formie bolusu. Podawanie produktu Bortezomib Zentiva drogą dokanałową jest przeciwwskazane; obserwowano przypadki śmiertelne

- Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Zentiva należy zachować odstęp co najmniej 72 godzin
- Nie jest konieczne modyfikowanie dawek produktu Bortezomib Zentiva u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów poddawanych dializom produkt Bortezomib Zentiva należy podawać po zabiegu dializy.
- Wskazówki dotyczące modyfikowania dawek w przypadku hematologicznych działań toksycznych, niehematologicznych działań toksycznych, neuropatii obwodowej, a także umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby przedstawiono w pełnej charakterystyce produktu leczniczego



Działania niepożądane w chłoniaku z komórek płaszczka

WCZEŚNIEJ NIELECZONY CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

- Najczęściej zgłaszanymi AR w przypadku stosowania schematu BR CAP, w porównaniu ze schematem R CHOP, były: neutropenia (odpowiednio 87% i 71%), małopłytkowość (72% i 17%), neuropatia obwodowa (44% i 29%), leukopenia (48% i 36%), niedokrwistość (44% i 29%), neuropatia obwodowa (30% i 27%), limfopenia (28% i 12%), biegunka (25% i 5%), nudności (23% i 12%) oraz gorączka (20% i 10%).
- Łącznie u 38% pacjentów w grupie leczenia BR CAP wystąpiły poważne AR, w porównaniu z 30% pacjentów w grupie schematu R CHOP. Najczęściej zgłaszanymi poważnymi AR były: gorączka neutropeniczna (odpowiednio 11% i 8%), zapalenie płuc (8% i 3%), neutropenia (5% i 5%) oraz gorączka (4% i 2%)

NAWROTOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

- Najczęściej zgłaszanymi AR były: neuropatia obwodowa niesklasyfikowana inaczej (54%), uczucie zmęczenia (52%), biegunka nieokreślona inaczej (39%), nudności (36%), zaparcia (34%) i wymioty oraz biegunka (każde po 23%)
- Najczęściej zgłaszanymi AR były: nudności, wymioty nieokreślone inaczej, bóle brzucha nieokreślone inaczej oraz omdlenia (każde po 3%), gorączka, zapalenie płuc nieokreślone inaczej i sepsa nieokreślona inaczej (każde po 2%).
- Zgony związane z leczeniem odnotowano u 3% pacjentów.



Modyfikacja dawki w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych

Wcześniej nieleczony szpiczak mnogi	
Działanie toksyczne	Modyfikacja lub odroczenie dawki
<p>Neutropenia/małopłytkowość W przypadku przedłużającej się neutropenii lub małopłytkowości stopnia 4 bądź zaobserwowania małopłytkowości z krwawieniem w poprzednim cyklu</p>	<p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25% w następnym cyklu</p>
<p>Małopłytkowość podczas cyklu Jeżeli liczba płytek krwi nie przekracza $30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) nie przekracza $0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania bortezomibu (z wyjątkiem dnia 1)</p>	<p>Dawkę bortezomibu należy odroczyć</p> <p>W przypadku wstrzymania kilku dawek w kolejnych cyklach z powodu działań toksycznych, należy zredukować dawkę bortezomibu o 1 poziom dawkowania</p>
<p>Niehematologiczne działania toksyczne stopnia 3 lub wyższego</p>	<p>Leczenie bortezomibem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego</p> <p>Następnie można ponownie rozpocząć leczenie bortezomibem w dawce zredukowanej o 1 poziom dawkowania</p>
Nawrotowy szpiczak mnogi	
<p>Leczenie bortezomibem należy przerwać w przypadku wystąpienia dowolnych niehematologicznych działań toksycznych stopnia 3 lub hematologicznych działań toksycznych stopnia 4, z wyjątkiem neuropatii</p>	<p>Po ustąpieniu objawów działań toksycznych leczenie bortezomibem można wznowić w dawce zmniejszonej o 25%</p>

Redukcja o 1 poziom dawkowania = z $1,3 \text{ mg/m}^2$ do 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 do $0,7 \text{ mg/m}^2$

- Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia produktem Bortezomib Zentiva + MP
 - Liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej $70 \times 10^9/l$, a ANC powinna wynosić co najmniej $1,0 \times 10^9/l$
 - Niehematologiczne działania toksyczne powinny ustąpić do stopnia 1 lub do nasilenia wyjściowego
- Nie jest konieczne modyfikowanie dawek produktu Bortezomib Zentiva u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
- U pacjentów poddawanych dializom Bortezomib Zentiva należy podawać po zabiegu dializy



Modyfikacja dawki w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych (cd.)

Modyfikacja dawki w dniach 4, 8 i 11 we wcześniej nieleczonym chłoniaku z komórek płaszczka	
Działanie toksyczne	Modyfikacja lub odroczenie dawki
Neutropenia stopnia 3 lub wyższego lub liczba płytek poniżej $25 \times 10^9/l$	Leczenie bortezomibem należy przerwać na 2 tygodnie, do czasu aż ANC u pacjenta będzie wynosiła co najmniej $0,75 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi będzie wynosiła co najmniej $25 \times 10^9/l$ <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po przerwaniu podawania bortezomibu działanie toksyczne nie ustąpi, wówczas należy odstawić bortezomib • W przypadku ustąpienia działania toksycznego – gdy u pacjenta ANC będzie wynosiła co najmniej $0,75 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi będzie wynosiła co najmniej $25 \times 10^9/l$, wówczas dawkę bortezomibu należy zredukować o 1 poziom dawkowania
Niehematologiczne działania toksyczne stopnia 3 lub wyższego	Leczenie bortezomibem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów działania toksycznego do stopnia 2 lub niższego. Następnie można ponownie rozpocząć leczenie bortezomibem w dawce zredukowanej o jeden poziom dawkowania W przypadku wystąpienia związanego z bortezomibem bólu neuropatycznego i/lub neuropatii obwodowej, podawanie bortezomibu należy przerwać lub należy zredukować dawkę tego leku, zgodnie z wytycznymi
Nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka	
Leczenie bortezomibem należy przerwać w przypadku wystąpienia dowolnych niehematologicznych działań toksycznych stopnia 3 lub hematologicznych działań toksycznych stopnia 4, z wyjątkiem neuropatii	Po ustąpieniu objawów działań toksycznych leczenie bortezomibem można wznowić w dawce zmniejszonej o 25%

Redukcja o 1 poziom dawkowania = z 1,3 mg/m² do 1 mg/m² lub z 1 mg/m² do 0,7 mg/m²

- Przed pierwszym dniem każdego cyklu podawania produktu Bortezomib Zentiva, rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, prednizonu (BR-CAP) (oprócz cyklu 1):
 - Liczba płytek krwi powinna wynosić co najmniej $100 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) powinna wynosić co najmniej $1,5 \times 10^9/l$
 - Poziom hemoglobiny powinien wynosić co najmniej 8 g/dl (co najmniej 4,96 mmol/l)
 - Niehematologiczne działania toksyczne powinny ustąpić do stopnia 1 lub do nasilenia wyjściowego
- Leczenie produktem Bortezomib Zentiva należy przerwać w przypadku wystąpienia dowolnych hematologicznych działań toksycznych stopnia 3 lub niehematologicznych działań toksycznych.



Modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności wątroby

Poziom bilirubiny i SGOT (AST)	Modyfikacja dawki początkowej
<p>Zaburzenia łagodne Poziom bilirubiny mniejszy lub równy $1,0 \times$ GGN i poziom SGOT (AST) powyżej GGN lub poziom bilirubiny powyżej $1,0-1,5 \times$ GGN i dowolny poziom SGOT (AST)</p>	<p>Nie są wymagane żadne modyfikacje</p>
<p>Zaburzenia umiarkowane Poziom bilirubiny powyżej $1,5-3 \times$ GGN i dowolny poziom SGOT (AST)</p> <p>Zaburzenia ciężkie Poziom bilirubiny powyżej $3 \times$ GGN i dowolny poziom SGOT (AST)</p>	<p>Dawkę bortezomibu na leży zredukować do $0,7 \text{ mg/m}^2$ w pierwszym cyklu W kolejnych cyklach należy rozważyć zwiększenie dawki do 1 mg/m^2 lub dodatkowo zmniejszenie dawki do $0,5 \text{ mg/m}^2$, w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta</p>

- W trakcie leczenia należy monitorować poziom enzymów wątrobowych. W przypadku nieprawidłowych wyników tych testów należy odstawić Bortezomib Zentiva w celu oceny odwracalności zaburzeń
- U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej
- U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem Bortezomib Zentiva należy rozpoczynać od dawki zredukowanej do $0,7 \text{ mg/m}^2$ na wstrzyknięcie w pierwszym cyklu
 - Następnie można rozważyć zwiększenie dawki do $1,0 \text{ mg/m}^2$ lub dodatkowo zmniejszenie dawki do $0,5 \text{ mg/m}^2$, w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta
- U pacjentów ze szpiczakiem mnogim mogą występować zaburzenia czynności wątroby.
- Opisywano przypadki ostrej niewydolności wątroby u pacjentów z poważnymi chorobami przyjmujących jednocześnie wiele leków. W takich przypadkach należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Zentiva w celu oceny odwracalności zaburzeń.



Modyfikacja dawki w przypadku neuropatii obwodowej (NO)

Nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych NO	Modyfikacja lub odroczenie dawki
Stopień 1 (bezobjawowa, utrata głębokich odruchów ścięgnistych lub parestezja bez dolegliwości bólowych i bez utraty funkcji)	Nie należy podejmować żadnych działań
Stopień 1 z bólem lub stopień 2 (umiarkowane objawy, ograniczenie instrumentalnych czynności dnia codziennego [ADL])	Dawkę bortezomibu należy zredukować do 1 mg/m ²
Stopień 2 z bólem lub stopień 3 (nasilone objawy, ograniczenie ADL związanych z samoobsługą)	<ul style="list-style-type: none"> Należy przerwać leczenie bortezomibem do czasu ustąpienia objawów działania toksycznego Po ustąpieniu objawów działania toksycznego można ponownie rozpocząć leczenie z zastosowaniem zredukowanej dawki 0,7 mg/m² raz na tydzień
Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja)	Należy odstawić leczenie bortezomibem

- Neuropatia obwodowa pojawiająca się po zastosowaniu leczenia zazwyczaj ustępuje po zredukowaniu dawki bortezomibu
- U pacjentów z występującą wcześniej ciężką neuropatią leczenie bortezomibem należy stosować jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka
- Leczenie bortezomibem może spowodować NO, która ma charakter głównie czuciowy. Opisywano jednak przypadki ciężkiej NO czuciowej i ruchowej. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów neuropatii, takich jak uczucie pieczenia, przeczulica, niedoczulica, parestezje, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.
- W przypadku pacjentów, u których wystąpi nowa NO lub nasilenie NO podczas leczenia bortezomibem, może być konieczne zredukowanie dawki, zmniejszenie intensywności schematu leczenia lub przerwanie terapii.
- U pacjentów z istniejącą wcześniej NO, a także pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka NO można rozważyć rozpoczęcie podskórnego podawania bortezomibu
- Nie badano odległych następstw NO u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą



Wskazania i ważne informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Bortezomib Zentiva

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Bortezomib Zentiva jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą.

- 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 płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

PRZECIWWSKAZANIA:

Bortezomib Zentiva jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością (z wyłączeniem reakcji miejscowych) na bortezomib, bor lub mannitol; dotyczy to także reakcji anafilaktycznych. Podawanie bortezomibu drogą dokanałową jest przeciwwskazane. Odnotowano przypadki śmiertelne po podaniu dokanałowym.

Nadwrażliwość na substancję czynną produktu Bortezomib Zentiva, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w charakterystyce produktu leczniczego.

- Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza.
- W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w Charakterystykach tych produktów.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:

Bortezomib Zentiva jest przeznaczony tylko do podawania podskórnego lub dożylnego. Ponieważ dla każdej drogi podania stosuje się inne stężenie leku po rekonstytucji, należy zachować ostrożność przy obliczaniu objętości preparatu do podania.

- Może wystąpić **neuropatia obwodowa**, w tym także o ciężkim przebiegu. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów, a w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub odstawić leczenie. U pacjentów z istniejącymi wcześniej objawami może wystąpić nasilenie neuropatii obwodowej (w tym także do stopnia ≥ 3). U pacjentów z istniejącą wcześniej neuropatią obwodową lub z grupy podwyższonego ryzyka tego zaburzenia można rozważyć rozpoczęcie stosowania bortezomibu od podawania podskórnego.
- **Niedociśnienie:** Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących leki przeciwnadciśnieniowe, u osób z omdleniami w wywiadzie, a także u osób odwodnionych.
- Opisywano przypadki **toksycznego wpływu na serce**, w tym wystąpienie ostrej zastoinowej niewydolności serca lub zaostrzenie niewydolności serca, a także pojawienie się spadku frakcji wyrzutowej lewej komory. Opisywano pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca lub u których występują już takie choroby należy uważnie monitorować.
- **Toksyczny wpływ na płuca:** Opisywano przypadki (czasami śmiertelne) zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), a także ostrej rozlanej naciekowej choroby płuc o nieznannej etiologii. Opisywano też nadciśnienie płucne bez niewydolności lewokomorowej i bez istotnej choroby płuc. W przypadku nowych lub nasilających się objawów sercowo-płucnych należy rozważyć odstawienie bortezomibu do czasu przeprowadzenia niezwłocznej i kompleksowej oceny diagnostycznej.
- Zaobserwowano też przypadki **zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii**. W przypadku pojawienia się objawów dotyczących wzroku lub objawów neurologicznych należy rozważyć wykonanie badań obrazowych, a w razie podejrzenia wystąpienia tego zespołu należy odstawić bortezomib.
- Obserwowano **toksyczny wpływ na przewod pokarmowy**, w tym nudności, biegunkę, zaparcia i wymioty; zaburzenia te mogą wymagać zastosowania środków przeciwwymiotnych i leków przeciwbiegunkowych lub uzupełniania płynów. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów należy odstawić bortezomib.



Wskazania i ważne informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (cd.)

- **Małopłytkowość/neutropenia:** W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy zmodyfikować dawkę i/lub schemat podawania leku. W trakcie leczenia należy często badać morfologię krwi. Opisywano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródmózgowego. W razie potrzeby należy stosować transfuzje i leczenie wspomagające, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi.
- **Zespół rozpadu guza:** Należy uważnie monitorować pacjentów z dużą masą guza, jak też podejmować odpowiednie środki ostrożności.
- **Hepatotoksyczność:** W trakcie leczenia należy monitorować poziom enzymów wątrobowych. W przypadku nieprawidłowych wyników tych testów należy odstawić bortezomib w celu oceny odwracalności zaburzeń.
 - Zagrożenia dla zarodka i płodu: Kobiety powinny unikać karmienia piersią oraz zachodzenia w ciążę w trakcie stosowania bortezomibu.
 - Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać ścisłego monitorowania oraz dostosowania dawek leków przeciwcukrzycowych.

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI:

Należy uważnie monitorować pacjentów otrzymujących bortezomib w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

- **Wcześniej nieleczony szpiczak mnogi (MM):** W badaniu fazy 3 oceniającym bortezomib podawany dożylnie w połączeniu z melfalanem i prednizonem (MP), w porównaniu ze stosowaniem samych MP, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (AR) były: małopłytkowość (odpowiednio 48% i 42%), neutropenia (47% i 42%), neuropatia obwodowa (46% i 1%), nudności (39% i 21%), biegunka (35% i 6%), nerwoból (34% i <1%), niedokrwistość (32% i 46%) oraz leukopenia (32% i 28%).
- **Nawrotowy MM – porównanie podawania podskórnego i dożylnego:** W badaniu fazy 3 oceniającym bortezomib podawany podskórnie lub dożylnie w nawrotowym MM, dane dotyczące bezpieczeństwa były podobne w obu grupach leczenia. Najczęściej zgłaszanymi AR w grupach leczenia podskórnego i dożylnego były: neuropatia obwodowa (odpowiednio 37% i 50%) oraz małopłytkowość (30% i 34%). Częstość występowania poważnych AR była podobna w grupie leczenia podskórnego (20%) i w grupie leczenia dożylnego (19%). Najczęściej zgłaszanymi poważnymi AR były: zapalenie płuc i gorączka (każde po 2%) w grupie leczenia podskórnego oraz zapalenie płuc, biegunka i czuciowa neuropatia obwodowa (każde po 3%) w grupie leczenia dożylnego.
- **Wcześniej nieleczony chłoniak z komórek płaszczą (MCL):** W badaniu fazy 3 oceniającym bortezomib podawany dożylnie w połączeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (VR CAP), w porównaniu ze stosowaniem winkrystyny, rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizonu (R CHOP), najczęściej zgłaszanymi AR były: neutropenia (odpowiednio 87% i 71%), małopłytkowość (72% i 17%), leukopenia (48% i 36%), niedokrwistość (44% i 29%), limfopenia (28% i 12%), neuropatia obwodowa (30% i 27%), biegunka (25% i 5%), nudności (23% i 12%) i gorączka (20% i 10%).
- **Nawrotowy MM i MCL:** W zintegrowanej analizie obejmującej 1163 pacjentów w badaniach fazy 2 i 3 bortezomibu podawanego dożylnie, najczęściej zgłaszanymi AR były: nudności (49%), biegunka nieokreślona inaczej (46%), uczucie zmęczenia (41%), neuropatia obwodowa niesklasyfikowana inaczej (38%) oraz małopłytkowość (32%). Łącznie u 26% pacjentów wystąpiły poważne AR. Najczęściej zgłaszane poważne AR obejmowały biegunkę, wymioty i gorączkę (każde po 3%), nudności, odwodnienie i małopłytkowość (każde po 2%) oraz zapalenie płuc, duszność, neuropatie obwodowe niesklasyfikowane inaczej i półpasiec (każde po 1%).



Często zadawane pytania

Pyt.: Proszek znajdujący się we fiolce bortezomibu wygląda tak samo w przypadku podania podskórnego i dożylnego. Czy fiolki te są takie same?

Odp.: Tak – fiolek bortezomibu można używać zarówno do podawania podskórnego, jak i dożylnego. Preparat Bortezomib Zentiva jest dostępny w osobnych fiolkach, z których każda zawiera 3,5 mg sproszkowanego produktu. Jednak sporządzenie roztworu do wstrzykiwań bortezomibu wykonuje się inaczej dla wstrzyknięcia podskórnego i inaczej dla wstrzyknięcia dożylnego. Stężenie roztworu preparatu Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań w przypadku podania podskórnego (2,5 mg/ml) jest większe niż stężenie roztworu po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań przeznaczonego do podania dożylnego (1 mg/ml). W kartoniku znajdują się naklejki, których należy używać w celu wskazania drogi podania.

Pyt.: Co należy dodać do fiolki 3,5 mg preparatu Bortezomib Zentiva w celu sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz jego użycia do wstrzyknięcia podskórnego?

Odp.: W celu przygotowania roztworu do podania podskórnego należy dodać 1,4 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu do proszku znajdującego się we fiolce preparatu Bortezomib Zentiva.

Pyt.: Może zdarzyć się, że nie cały roztwór preparatu Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań zostanie zużyty. Czy można przechowywać go w celu późniejszego wykorzystania?

Odp.: Każda fiołka preparatu Bortezomib Zentiva jest przeznaczona wyłącznie do użytku jednorazowego. Preparat Bortezomib Zentiva nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Preparat Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań należy podać w ciągu 8 godzin od chwili przygotowania. Po przeprowadzeniu sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zgodnie z zaleceniami preparat Bortezomib Zentiva można przechowywać w temperaturze 25°C (77°F). Materiał po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań można przechowywać w oryginalnej fiolce i/ lub w strzykawce przed podaniem preparatu. Produkt można przechowywać do 8 godzin w strzykawce; jednak całkowity czas przechowywania materiału po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań nie może przekraczać 8 godzin w przypadku ekspozycji na normalne oświetlenie w pomieszczeniu. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pyt.: Z jakim wyprzedzeniem można wykonać sporządzenie roztworu do wstrzykiwań preparatu Bortezomib Zentiva przeznaczonego do wstrzyknięcia podskórnego?

Odp.: Preparat Bortezomib Zentiva nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Preparat Bortezomib Zentiva po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań należy podać w ciągu 8 godzin od chwili przygotowania.

Pyt.: Jak często występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia w przypadku podskórnego podania preparatu Bortezomib Zentiva?

Odp.: W badaniu klinicznym oceniającym preparat Bortezomib Zentiva podawany we wstrzyknięciach podskórnych miejscowe reakcje, głównie zaczerwienienie, zgłoszono u 6% pacjentów jako zdarzenie niepożądane. Tylko u 2 pacjentów (1%) zgłoszono ciężkie reakcje: 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienienia. Reakcje miejscowe rzadko wymagały zmodyfikowania dawki; wszystkie zdarzenia ustąpiły, a mediana do czasu ich ustąpienia wynosiła 6 dni. W przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu preparatu Bortezomib Zentiva, można podawać podskórnie roztwór preparatu Bortezomib Zentiva o mniejszym stężeniu (1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml). Alternatywnie można rozważyć dożylną drogę podawania

Pyt.: Czy dostępne są jakiekolwiek informacje na temat przypadkowego przedawkowania preparatu Bortezomib Zentiva?

Odp.: W przypadku przedawkowania należy monitorować parametry życiowe pacjenta oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające. Nie jest znana swoista odtrutka, którą można byłoby zastosować w przypadku przedawkowania preparatu Bortezomib Zentiva. Opisywano przypadki śmiertelne po podaniu dawki ponaddwukrotnie przekraczającej zalecaną dawkę terapeutyczną u ludzi; przypadki te były związane z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości.

Pyt.: Czy dostępne są jakiekolwiek informacje na temat stosowania leku w szczególnych populacjach, takich jak osoby w podeszłym wieku?

Odp.: Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi a pacjentami młodszymi otrzymującymi preparat Bortezomib Zentiva, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.



Fiolki produktu leczniczego Bortezomib Zentiva można użyć zarówno do podania podskórnego, jak i dożylnego, jednak sporządzenie roztworu do wstrzykiwań wykonuje się inaczej w każdym z tych przypadków.

- Zalecana dawka początkowa produktu Bortezomib Zentiva wynosi $1,3 \text{ mg/m}^2$, zarówno w przypadku podania podskórnego, jak i dożylnego
- Ponieważ dla każdej drogi podania stosuje się inne stężenie leku po sporządzeniu roztworu do wstrzykiwań, należy zachować ostrożność przy obliczaniu objętości preparatu do podania.
 - Bortezomib Zentiva podaje się **podskórn**ie w stężeniu **2,5 mg/ml**
 - Bortezomib Zentiva podaje się **dożyln**ie w stężeniu **1 mg/ml**, w formie bolusu, przez **3 do 5 sekund**.