

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 1 mg (jako ester kyseliny boronové s mannitolem).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku bortezomibum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až šedobílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VELCADE je v monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo jsou pro tuto transplantaci nevhodní.

VELCADE je v kombinaci s melfalanem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

VELCADE je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

VELCADE je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s chemoterapeutickými látkami. Rekonstituci přípravku VELCADE musí provádět zdravotnický pracovník.

Dávkování v léčbě progresivního mnohočetného myelomu (pacienti, kteří dostávali minimálně jednu předchozí terapii)

Monoterapie

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí, doporučená dávka je 1,3 mg/m² tělesného povrchu, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Doporučuje se, aby pacienti podstoupili 2 léčebné cykly s přípravkem VELCADE po potvrzení kompletní odpovědi. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise,

podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s přípravkem VELCADE. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin

Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba přípravkem VELCADE musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie, jak je uvedeno níže (viz také bod 4.4). Jakmile projevy toxicity ustoupí, může být léčba přípravkem VELCADE znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m² snížit na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² snížit na 0,7 mg/m²). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o vysazení léčby přípravkem VELCADE, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevyšuje riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objevila neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni, jak uvádí Tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s již existující závažnou neuropatií mohou být léčeni přípravkem VELCADE pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika/přínosu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování bortezomibu v souvislosti s neuropatií*

Závažnost neuropatie	Úprava dávkování
Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestzie) bez bolesti nebo ztráty funkce	Žádná
Stupeň 1 s bolestí nebo stupeň 2 [středně závažné příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living = ADL)**]	Snížit přípravek VELCADE na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim přípravku VELCADE na 1,3 mg/m ² jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (závažné příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu přípravkem VELCADE, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu přípravkem VELCADE dávkou sníženou na 0,7 mg/m ² .
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Vysadit léčbu přípravkem VELCADE

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na post-marketingové zkušenosti. Stupnice podle NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0;

** *Instrumentální ADL*: vztahuje se k přípravě pokrmů, nákupu potravin nebo oděvů, používání telefonu, zacházení s penězi apod.;

*** *Sebeobslužné ADL*: vztahuje se ke koupání, oblékání a svlékání, konzumaci potravy, použití toalety, užívání léků, nikoli k upoutání na lůžko.

Kombinovaná léčba s pegylovaným liposomálním doxorubicinem

VELCADE 1 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou nitrožilní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² ve 4. den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE ve formě jednohodinové intravenózní infuze podávané po injekci přípravku VELCADE. Této kombinované léčby se může podat až 8 cyklů, pokud pacient neprogredoval a toleroval léčbu. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní odpovědi, mohou pokračovat v léčbě nejméně 2 cykly po prvním zaznamenání kompletní odpovědi, i když to vyžaduje léčbu delší než 8 cyklů. Pacienti, kterým se hladiny paraproteinů po 8 cyklech nadále snižují, mohou také pokračovat, pokud tolerují léčbu a nadále na ní odpovídají.

Podrobnější informace o pegylovaném liposomálním doxorubicinu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Kombinace s dexamethasonem

VELCADE 1 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou nitrožilní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, v 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin

Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE. Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvíce po další 4 cykly. Podrobnější informace o dexamethasonu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy dávkování kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem

Při úpravách dávkování přípravku VELCADE při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávkování, které jsou uvedené v případě monoterapie výše.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisonem

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisonem tak, jak je uvedeno v Tabulce 2. Za jeden léčebný cyklus se považuje 6týdenní období. Je podáváno devět léčebných cyklů přípravku VELCADE. V cyklech 1 – 4 se VELCADE podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5 – 9 se VELCADE podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin

Jak melfalan tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého cyklu. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro VELCADE v kombinaci s melfalanem a prednisonem

VELCADE dvakrát týdně (cykly 1 - 4)												
Týden	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	Den 4	Den 8	Den 11	přest ávka	Den 22	Den 25	Den 29	Den 32	přest ávka
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	--	přest ávka	--	--	--	--	přest ávka
VELCADE jednou týdně (cykly 5 - 9)												
Týden	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	--	Den 8		přest ávka	Den 22		Den 29		přest ávka
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	De n 3	Den 4	--		přest ávka	--		--		přest ávka

Vc = VELCADE; m = melfalan; p = prednison

Úprava dávkování během léčby a nového zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisonem

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Počet krevních destiček má být $\geq 70 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů má být $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Tabulka 3: Úprava dávkování během následujících cyklů přípravku VELCADE v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	Úprava nebo odložení dávkování
<i>Hematologická toxicita během cyklu:</i> • V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu	Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu.

• V případě počtu krevních destiček $\leq 30 \times 10^9/l$ nebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v den dávkování přípravku VELCADE (jiný než den 1)	Léčbu přípravkem VELCADE vynechat.
• V případě vynechání více dávek přípravku VELCADE v cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně)	Dávku přípravku VELCADE je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Stupeň nehematologických toxicit ≥ 3</i>	Léčba přípravkem VELCADE se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání přípravku VELCADE s dávkou o jednu úroveň nižší (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s přípravkem VELCADE buď dávku zachovat a/nebo ji modifikovat, jak je uvedeno v Tabulce 1.

Další informace týkající se melfalanu a prednisonu jsou uvedeny v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (indukční terapie)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11; během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Podávají se čtyři cykly léčby přípravku VELCADE. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku VELCADE.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11; během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku VELCADE.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14 a je-li snášen, dávka se poté zvýší na 100 mg denně ve dnech 15 – 28, a může se poté dále zvyšovat na 200 mg denně od 2. cyklu (viz tabulka 4).

Podávají se čtyři cykly této kombinace. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin

Tabulka 4: Dávkování přípravku VELCADE v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Vc+ Dx	Cykly 1 až 4			
	Týden	1	2	3
	Vc ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-

Vc+Dx+T	Cyklus 1				
	Týden	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 50 mg	Denně	Denně	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 až 4 ^b				
	Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 200 mg ^a	Denně	Denně	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=VELCADE; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Dávka thalidomidu se zvýší na 100 mg od týdne 3 cyklu 1, pouze pokud je tolerována dávka 50 mg, a na 200 mg od cyklu 2, pouze pokud je tolerována dávka 100 mg.

^b Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování přípravku VELCADE u neuropatie viz Tabulka 1.

Je-li VELCADE podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, je dále v případě toxicity nutno zvážit snížení dávky těchto léčivých přípravků podle doporučení v souhrnu údajů o přípravku.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP)

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus.

Doporučuje se šest cyklů léčby přípravkem VELCADE, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby přípravkem VELCADE. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí uplynout nejméně 72 hodin.

1. den každého 3týdenního léčebného cyklu přípravkem VELCADE se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk:

Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty krevních destiček musí být $\geq 100\ 000$ buněk/ μ l a absolutní počty neutrofilů (ANC) musí být ≥ 1.500 buněk/ μ l
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty krevních destiček $\geq 75\ 000$ buněk/ μ l
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity musí být zlepšeny na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související s přípravkem VELCADE stupně 3 a vyššího (kromě neuropatie) nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 3 a vyššího (viz také bod 4.4). Ohledně úpravy dávkování viz tabulka 5 uvedená dále.

Při hematologických toxicitách lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je nutno k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi krevních destiček.

Tabulka 5: Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk

Toxicita	Úprava nebo odklad dávkování
<i>Hematologická toxicita</i>	
Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty krevních destiček < 10 000 buněk/μl	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit na dobu až 2 týdnů dokud pacient nebude mít $ANC \geq 750$ buněk/μl a počty krevních destiček $\geq 25\,000$ buněk/μl. - Pokud se po pozastavení podávání přípravku VELCADE toxicita nevyřeší, jak je definováno výše, musí se léčba přípravkem VELCADE ukončit. - Pokud se toxicita vyřeší, tj. pacient má $ANC \geq 750$ buněk/μl a počty krevních destiček $\geq 25\,000$ buněk/μl, lze přípravek VELCADE znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² nebo z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).
Jsou-li v den podávání přípravku VELCADE (kromě 1. dne každého cyklu) počty krevních destiček < 25 000 buněk/μl nebo $ANC < 750$ buněk/μl	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit
<i>Nehematologické toxicity, o nichž se má za to, že souvisí s přípravkem VELCADE</i>	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze přípravek VELCADE znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² nebo z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii souvisejících s přípravkem VELCADE, podávání přípravku VELCADE pozastavte a/nebo modifikujte podle tabulky 1.

Navíc, pokud se přípravek VELCADE podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, je nutno v případě toxicity zvážit příslušné snížení dávek těchto léčivých přípravků, a to podle doporučení v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Speciální populace

Starší pacienti

Neexistují údaje, které by nasvědčovaly nutnosti úpravy dávkování u pacientů nad 65 let věku s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z plášťových buněk.

Neexistují studie o užití přípravku VELCADE u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. Proto nelze pro tuto populaci uvést žádné doporučení pro dávkování.

Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z plášťových buněk bylo přípravku VELCADE vystaveno 42,9 % a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a ≥ 75 let, v uvedeném pořadí. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy jak VcR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování a léčí se doporučenou dávkou. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou přípravku VELCADE 0,7 mg/m² v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na 1,0 mg/m² nebo další snížení na 0,5 mg/m² (viz Tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky přípravku VELCADE u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	Hladina bilirubinu	Hladina AST	Modifikace počáteční dávky
Mírná	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žádná
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Žádná
Středně závažná	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Snižte dávku přípravku VELCADE na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvním léčebném cyklu. Podle snášenlivosti pacienta zvažte v dalších cyklech zvýšení dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo další snížení dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	

Zkratky: AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

* Založeno na klasifikaci NCI Organ Dysfunction Working Group pro kategorizaci poruchy funkce jater (mírná, středně závažná, závažná).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno VELCADE podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE u dětí mladších 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). K dispozici nejsou dostupné údaje.

Způsob podání

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání.

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

VELCADE se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Intravenózní injekce

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání. Rekonstituovaný roztok se podává jako 3 – 5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katétre s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami přípravku VELCADE musí být odstup alespoň 72 hodin.

Pokud se přípravek VELCADE podává v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, pokyny k jejich podávání naleznete v souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.

Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba se odkázat na jejich souhrny údajů o přípravcích pro další kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba konzultovat jejich souhrny údajů o přípravcích před tím, než bude zahájena léčba přípravkem VELCADE. Pokud je užíván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornosti testování těhotenství a jeho předcházení (viz bod 4.6).

Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání přípravku VELCADE došlo k úmrtím. VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání. Přípravek VELCADE se nesmí podávat intratekálně.

Gastrointestinální toxicita

Při léčbě přípravkem VELCADE je velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy ileu (viz bod 4.8). Proto by pacienti, kteří trpí zácpou, měli být pečlivě sledováni.

Hematologická toxicita

Léčba přípravkem VELCADE je velmi často provázena hematologickou toxicitou (trombocytopenií, neutropenií a anemií). Ve studiích u pacientů s recidivujícím mnohočetným myelomem, léčených přípravkem VELCADE, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty krevních destiček byly nejnížší 11. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE a obvykle se do příští kúry vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu destiček činila ve studiích léčby mnohočetného myelomu jediným léčivem přibližně 40 % výchozí hodnoty a ve studii léčby lymfomu z plášťových buněk to bylo 50 %. U pacientů s pokročilým myelomem souvisela závažnost trombocytopenie s počtem destiček před zahájením léčby; při výchozí hodnotě počtu destiček < 75 000/μl, 90 % z 21 pacientů mělo během studie počet ≤ 25 000/μl, včetně 14 % < 10 000/μl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu destiček > 75 000/μl, pouze 14 % z 309 pacientů mělo během studie počet destiček ≤ 25 000/μl.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené přípravkem VELCADE (VcR-CAP) v porovnání se skupinou přípravkem VELCADE neléčenou (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison [R-CHOP]) vyšší incidence (56,7 % versus 5,8 %) trombocytopenie stupně 3 a vyššího. Tyto dvě léčebné skupiny si byly podobné, pokud jde o celkovou incidenci krvácivých příhod všech stupňů (6,3 % ve skupině VcR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (VcR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině VcR-CAP dostalo transfuzi krevních destiček 22,5 % pacientů v porovnání se 2,9 % pacientů ve skupině R-CHOP.

V souvislosti s léčbou přípravkem VELCADE bylo hlášeno gastrointestinální a intracerebrální krvácení. Proto je před každou aplikací přípravku VELCADE nutno stanovit počet destiček. Pokud je počet destiček < 25 000/μl nebo, v případě kombinace s melfalanem a prednisonem, pokud je počet destiček ≤ 30 000/μl, léčba přípravkem VELCADE by měla být zastavena (viz bod 4.2). Potenciální přínos léčby musí být pečlivě posouzen proti rizikům, zvláště v případě středně závažné až závažné trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení.

V průběhu léčby přípravkem VELCADE musí být často sledován kompletní krevní obraz a diferenciál včetně počtu krevních destiček. Pokud je to klinicky vhodné, je nutno zvážit transfuzi krevních destiček (viz bod 4.2).

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofily byly nejnížší 11. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Ve studii LYM-3002 byla podávána podpora pomocí kolonie stimulujících faktorů 78 % pacientů v rameni VcR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi, je nutno je sledovat na známky a příznaky infekce a bezodkladně léčit. Granulocytární kolonie stimulující faktory lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe. Použití granulocytární kolonie stimulujících faktorů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených přípravkem VELCADE se doporučuje antivirová profylaxe. Ve studii fáze III u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem byl celkový výskyt reaktivace viru herpes zoster častější ve skupině pacientů léčených kombinací VELCADE + melfalan + prednison ve srovnání s kombinací melfalan + prednison (14 % vs. 4 %).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni VcR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) a infekce tímto virem

Pokud se v kombinaci s přípravkem VELCADE používá rituximab, musí se u pacientů ohrožených infekcí HBV před zahájením léčby vždy provést screening na HBV. Přenašeči hepatitidy B a pacienti s hepatitidou B v anamnéze musí být během kombinované léčby rituximabem a přípravkem VELCADE a po ní pečlivě sledováni na klinické a laboratorní známky aktivní infekce HBV. Je nutno zvážit antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených přípravkem VELCADE byly velmi vzácně hlášeny případy infekce John Cunninghamovým virem (JC) s neznámou kauzalitou, které vedly k PML a úmrtí. Pacienti s diagnostikovanou PML dostávali dříve nebo současně imunosupresivní léčbu. Většina případů PML byla diagnostikována během 12 měsíců po podání první dávky přípravku VELCADE. U pacientů je nutno v pravidelných intervalech monitorovat jakékoli nové nebo zhoršení stávajících neurologických příznaků nebo znaků, které mohou ukazovat na PML jako součást diferenciální diagnostiky problémů CNS. Je-li podezření na diagnózu PML, je nutno pacienty předat specialistovi na PML a zahájit příslušnou diagnostiku PML. Je-li diagnostikována PML, léčbu přípravkem VELCADE ukončete.

Periferní neuropatie

Léčba přípravkem VELCADE je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně senzorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou senzorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje v počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu.

Doporučuje se, aby pacienti byli pečlivě sledováni pro možné projevy neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypestezie, parestezie, nepříjemné pocity, neuropatická bolest nebo slabost.

U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie by mělo být provedeno neurologické vyšetření a může být nutná změna dávky nebo režimu podávání přípravku VELCADE (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s neuropatií (např. thalidomid), je nutno zvážit včasné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie spojené s léčbou spolu s neurologickým zhodnocením, případně příslušné snížení dávky nebo ukončení léčby.

K rozvoji některých nežádoucích účinků, k nimž patří posturální hypotenze a závažná zácpa s ileem, by kromě periferní neuropatie mohla přispívat i autonomní neuropatie. Informace o autonomní neuropatii a jejím podílu na těchto nežádoucích účincích jsou omezené.

Záchvaty

Méně často byly hlášeny záchvaty u pacientů bez předchozího výskytu záchvatů nebo epilepsie. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče.

Hypotenze

Léčba přípravkem VELCADE je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného charakteru a byla pozorována v celém průběhu léčby. U pacientů, u kterých se během léčby (intravenózně podaným) přípravkem VELCADE objevila ortostatická hypotenze, nebyla ortostatická hypotenze pozorována před léčbou přípravkem VELCADE. U většiny pacientů bylo nutné ortostatickou hypotenzi léčit. U menšiny pacientů

s ortostatickou hypotenzí se objevily synkopy. Ortostatická/posturální hypotenze s podáním bolusu přípravku VELCADE bezprostředně nesouvisela. Mechanismus této příhody není znám, ačkoli jedním z důvodů může být autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie může souviset s bortezomibem nebo bortezomib může zhoršit základní onemocnění jako je diabetická nebo amyloidózní neuropatie. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s anamnézou synkop při podávání léků, u kterých je známa souvislost s hypotenzí, nebo u dehydratovaných pacientů s recidivujícími průjmy nebo zvracením. Zvládnutí ortostatické/posturální hypotenze může vyžadovat úpravu dávkování antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti by měli být informováni o tom, že v případě výskytu závratí, točení hlavy nebo mdloby musejí vyhledat lékaře.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

U pacientů léčených přípravkem VELCADE byly hlášeny případy PRES. PRES je vzácný, často reverzibilní, rychle se vyvíjející neurologický stav, který se může projevit záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Pro potvrzení diagnózy se používá zobrazení mozku, preferenčně magnetická rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se objeví PRES, by měla být léčba přípravkem VELCADE ukončena.

Srdeční selhání

V průběhu léčby bortezomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerbace městnavého srdečního selhání a/nebo nový pokles ejekční frakce levé komory. Predisponujícím faktorem pro příznaky a projevy srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávající srdeční chorobou by měli být pečlivě sledováni.

Vyšetření elektrokardiogramu

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prolongace QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy

U pacientů léčených přípravkem VELCADE (viz bod 4.8) byla vzácně hlášena akutní difúzní infiltrativní choroba plicní neznámé etiologie jako např. pneumonitida, intersticiální pneumonie, plicní infiltrace a syndrom akutní respirační tísně (ARDS). Některé z těchto příhod byly fatální. Před zahájením léčby se doporučuje provést radiologické vyšetření hrudníku, aby se určil výchozí stav pro potenciální změny na plicích po léčbě.

Při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe) by měla být neprodleně stanovena diagnóza a pacienti by měli podstoupit vhodnou léčbu. Před pokračováním léčby přípravkem VELCADE je nutno zhodnotit poměr prospěch/riziko.

Dva pacienti, kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m^2 za den) nepřetržitou 24hodinovou infúzí společně s daunorubicinem a přípravkem VELCADE k léčbě relapsu akutní myeloidní leukémie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim současného podávání vysoké dávky cytarabinu (2 g/m^2 za den) nepřetržitou 24hodinovou infúzí se proto nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné pacienty s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bortezomib je metabolizován jaterními enzymy. Expozice bortezomibu se u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater zvyšuje; tyto pacienty je nutno léčit sníženými dávkami přípravku VELCADE a pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k rozvoji toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byl podáván VELCADE a souběžné léčivé přípravky, a kteří byli ve vážném zdravotním stavu, byly hlášeny vzácné případy jaterního selhání. K dalším hlášeným jaterním

nežádoucím účinkům patří zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinemie a hepatitida. Tyto změny mohou být po vysazení bortezomibu reverzibilní (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Vzhledem ke skutečnosti, že bortezomib je cytotoxická látka a může rychle ničit maligní plazmatické buňky a buňky lymfomu z pláštěvých buněk, může se jako komplikace objevit syndrom nádorového rozpadu. K pacientům s rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s rozsáhlou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

Současné podávání některých léčiv

Pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 by měli být pečlivě sledováni. Při kombinaci bortezomibu se substráty CYP3A4 nebo CYP2C19 (viz bod 4.5) je zapotřebí postupovat opatrně.

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky by měly být potvrzeny normální jaterní funkce a pacientům by měla být věnována zvýšená pozornost (viz bod 4.5).

Reakce potenciálně zprostředkované imunokomplexy

Méně často byly hlášeny nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, jako např. sérová choroba, polyartritida s vyrážkou a proliferativní glomerulonefritida. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, bortezomib by měl být vysazen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* naznačují, že bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Na základě omezeného podílu (7 %) isoenzymu CYP2D6 na metabolismu bortezomibu nelze očekávat, že by slabý metabolický fenotyp CYP2D6 ovlivnil celkový metabolismus bortezomibu.

Studie interakcí léčivo - léčivo, která posuzovala účinek ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu, ukázala, že u bortezomibu (podávaného intravenózně) došlo ke střednímu zvýšení hodnoty AUC 35 % (CI_{90%} [1,032 až 1,772]); bylo to založeno na údajích od 12 pacientů. Proto by pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem) měli být pečlivě sledováni.

Ve studii interakcí léčivo - léčivo, která posuzovala účinek omeprazolu, účinného inhibitoru CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), se neprokázal významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu; bylo to založeno na údajích od 17 pacientů.

Studie interakcí léčivo – léčivo hodnotící vliv rifampicinu, účinného induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), ukázala na základě údajů od 6 pacientů průměrné snížení AUC bortezomibu o 45 %. Současné užívání bortezomibu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou) se tedy nedoporučuje, protože může být snížena účinnost.

V téže studii interakcí léčivo – léčivo byl hodnocen účinek dexamethasonu, slabšího induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaný intravenózně). Na základě údajů od 7 pacientů nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie interakcí léčivo – léčivo hodnotící účinek melfalanu – prednisonu na farmakokinetiku bortezomibu ukázala 17% zvýšení střední AUC bortezomibu (podávaného intravenózně) na základě údajů od 21 pacientů. Toto není považováno za klinicky významné.

V průběhu klinického hodnocení byly u pacientů s diabetem, kteří užívali perorální antidiabetika, méně často a často hlášeny případy hypoglykemie a hyperglykemie. U pacientů, kteří užívají perorální antidiabetika a jsou léčení přípravkem VELCADE, je nutné pečlivě sledovat hladinu krevního cukru a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci po dobu léčby a další 3 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Pro bortezomib neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Teratogenní potenciál bortezomibu nebyl plně prozkoumán.

V neklinickém hodnocení nevykazoval bortezomib vliv na embryonální/fetální vývoj u laboratorních potkanů a králíků po podání nejvyšších dávek tolerovaných matkou. Studie se zvířaty zaměřené na vliv bortezomibu na průběh porodu a postnatální vývoj nebyly provedeny (viz bod 5.3). VELCADE by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu přípravkem VELCADE.

Jestliže je přípravek VELCADE podáván během těhotenství nebo pokud žena během léčby tímto lékem otěhotní, je nutno ji seznámit s možnými riziky pro plod. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu Celgene prevence početí pro thalidomid. Pacienti léčení přípravkem VELCADE v kombinaci s thalidomidem, by měli dodržovat program prevence těhotenství thalidomidu. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku thalidomidu.

Kojení

Není známo, zda je bortezomib vylučován do mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků přípravku VELCADE pro kojene dítě je nutno v průběhu léčby přípravkem VELCADE ukončit kojení.

Fertilita

S přípravkem VELCADE nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VELCADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Užívání přípravku VELCADE může souviset velmi často s únavou, často se závratěmi, méně často se synkopami a ortostatickou/posturální hypotenzí nebo často s neostrým viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Mezi závažné nežádoucí účinky, které byly při léčbě přípravkem VELCADE hlášeny méně často, patří srdeční selhání, syndrom lýzy nádoru, plicní hypertenze, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, akutní difúzní infiltrativní postižení plic a vzácně autonomní neuropatie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem VELCADE jsou nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně senzorické), bolest hlavy, parestezie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, pásový opar a bolest svalů.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Mnohočetný myelom

Nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 7 mají podle hodnocení zkoušejících přinejmenším možný nebo pravděpodobný příčinný vztah k léčbě přípravkem VELCADE. Tyto nežádoucí účinky jsou odvozeny ze sloučených údajů od 5476 pacientů, z nichž 3996 pacientů bylo léčeno přípravkem VELCADE v dávce 1,3 mg/m² a jsou zahrnuty v Tabulce 7.

Celkem byl VELCADE podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 7 byla vytvořena s použitím verze 14.1 MedDRA.

Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh, které nebyly pozorovány v klinických studiích.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem VELCADE v monoterapii nebo v kombinaci

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Pásový opar (vč. diseminovaného a očního), pneumonie*, infekce*, opar*, mykotické infekce*
	Méně časté	Infekce*, bakteriální infekce*, virová infekce*, sepse (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida [#] , bakteriémie (vč. stafylokokové), hordeolum, chřipka, celulitida, infekce spojené se zdravotnickým zařízením, infekce kůže*, infekce ucha*, stafylokoková infekce*, zubní infekce*
	Vzácné	Meningitida (vč. bakteriální), infekce virem Epstein-Barrové, genitální opar, angína, mastoiditis, únavový syndrom po virové infekci
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligní neoplasma, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní neoplasma*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*
	Časté	Leukopenie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anemie [#]
	Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha krevních destiček NOS, trombocytopenická purpura*, poruchy krve NOS, hemoragická diatéza, lymfocytická infiltrace
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Vzácné	Anafylaktický šok, amyloidóza, reakce typu III zprostředkovaná imunitními komplexy
Endokrinní poruchy	Méně časté	Cushingův syndrom*, hypertyreóza*, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
	Vzácné	Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Dehydratace, hypokalemie*, hyponatremie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hypokalcemie*, enzymové abnormality*
	Méně časté	Syndrom lýzy nádoru, neprospívání*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, nerovnováha elektrolytů*, měštnání tekutin, hypochloremie*, hyperfosfatemie*, hypovolemie, hyperchloremie, metabolické poruchy, deficiencie vitaminů řady B, deficiencie vitaminu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu

Psychiatrické poruchy	Časté	Porucha a narušení nálady*, úzkostná porucha*, porucha a narušení spánku*
	Méně časté	Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha*, zmatenost*, neklid
	Vzácné	Sebevražedné myšlenky*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysesthesie*, neuralgie*
	Časté	Periferní motorická neuropatie, ztráta vědomí (vč. synkopy), bolest hlavy*, závratě*, dysgeusie*, letargie, bolest hlavy*
	Méně časté	Třes, periferní sensorimotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie#, porucha rovnováhy, neurotoxická, křečové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischias, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie
	Vzácné	Nitrolební krvácení (vč. subarachnoidálního)*, otok mozku, transitorní ischemická ataka, porucha autonomního nervového systému, autonomní neuropatie, paréza hlavových nervů*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndrom mozku kmene, cerebrovaskulární porucha, léze nervových kořenů, psychomotorická hyperaktivita, míšní komprese, kognitivní porucha NOS, motorická dysfunkce, porucha nervového systému NOS, radikulitida, slinění, hypotonie
Poruchy oka	Časté	Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida*
	Méně časté	Krvácení oka*, infekce očních víček*, zánět oka*, diplopie, suché oko*, podráždění oka*, bolest oka, zvýšená tvorba slz, výtok z oka
	Vzácné	Korneální léze*, exoftalmus, retinitida, skotom, porucha oka (vč. očních víček) NOS, získaná dakryoadenitida, fotofobie, fotopsie, optická neuropatie#, různé stupně poškození zraku (až po slepotu)*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo*
	Méně časté	Dysakuze (vč. tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), dysakuze*, bolest ucha*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha NOS
Srdeční poruchy		
	Méně časté	Srdeční tamponáda#, kardio-pulmonární zástava*, srdeční fibrilace (vč. síní), srdeční selhání (vč. levého a pravého ventrikulárního)*, arytmie*, tachykardie*, palpitace, angina pectoris, perikarditida (vč. perikardiální efuze)*, kardiomyopatie*, ventrikulární dysfunkce*, bradykardie
	Vzácné	Flutter síní, srdeční infarkt*, atrioventrikulární blokáda*, kardiovaskulární porucha (vč. kardiogenního šoku), Torsade de pointes, nestabilní angina pectoris, poruchy srdečních chlopní*, nedostatečnost koronárních arterií, selhání levé komory, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda#, hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (vč. povrchové), oběhové selhání (vč. hypovolemického šoku), flebitida, návaly*, hematom (vč. periferního)*, špatná periferní cirkulace*, vaskulitida, hyperemie (vč. oční)*
	Vzácné	Periferní embolie, lymfedém, bledost, erytromelalgie, vazodilatace, změna zbarvení žil, žilní insuficience

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe*, epistaxe, infekce horních/dolních cest dýchacích*, kašel*
	Méně časté	Plicní embolie, pleurální efuze, plicní otok (vč. akutního), bronchospasmus, plicní alveolární krvácení [#] , chronická obstrukční plicní nemoc*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rinorea, dysfonie, chrapt
	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, porucha průdušek*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece do horních cest dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Příznaky nauzey a zvracení*, průjem*, zácpa
	Časté	Krvácení do gastrointestinálního traktu (vč. mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, distenze břicha, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (vč. gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (vč. chronické)*, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (vč. obstrukce tenkého střeva, ileu)*, abdominální diskomfort, ulcerace v ústech*, enteritida*, gastritida*, krvácení dásní, gastroesofageální reflux*, zánět gastrointestinálního traktu*, kolitida (vč. kolitidy způsobené clostridium difficile)*, ischemická kolitida [#] , gastrointestinální zánět*, dysfagie, dráždivý tračník, porucha gastrointestinálního traktu NOS, povlak jazyka, porucha motility gastrointestinálního traktu*, porucha slinných žláz*
	Vzácné	Akutní pankreatitida, peritonitida*, otok jazyka*, ascites, esofagitida, cheilitida, inkontinence stolice, gastrointestinální ulcerace a perforace*, atonie análního svěrače, megakolon, únik stolice, puchýře v orofaryngu*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změna vyprazdňovacích návyků, proktalgie, abnormální stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální hodnoty jaterních enzymů*
	Méně časté	Hepatotoxicita (vč. poruchy jater), hepatitida*, cholestáza
	Vzácné	Selhání jater, hepatomegalie, Budd-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá kůže
	Méně časté	Erythema multiforme, kopřivka, akutní febrilní neutrofilová dermatóza, toxické kožní erupce, toxická epidermální nekrolýza [#] , Stevens-Johnsonův syndrom [#] , dermatitida*, porucha vlasů*, petechie, ekchymóza, kožní léze, purpura, kožní noduly*, psoriáza, hyperhidróza, noční pocení, dekubitus [#] , akné*, puchýře, porucha pigmentace*
	Vzácné	Kožní reakce, Jessnerova lymfocytární infiltrace, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, podkožní krvácení, livedo reticularis, zatvrdnutí kůže, papuly, fotosensitivní reakce, seborea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest končetin, svalová slabost
	Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy

	Vzácné	Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistule, kloubní efuze, bolest čelisti, kostní porucha, infekce a zánět svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*, synoviální cysta
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha ledvin*
	Méně časté	Akutní selhání ledvin, chronické selhání ledvin*, infekce močových cest*, hematurie*, retence moči, známky a příznaky v močových cestách*, porucha mikce*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakisurie
	Vzácné	Podrážděný močový měchýř
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení, bolest genitálu*, erektilní dysfunkce
	Vzácné	Porucha varlat*, prostatitida, onemocnění prsů u žen, citlivost nadvarlat, epididymitida, bolest pánve, ulcerace vulvy
Vrozené, familiální a genetické vady	Vzácné	Aplazie, gastrointestinální malformace, ichthyóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Otok (vč. periferního), zimnice, bolest*, pocit nemoci*
	Méně časté	Narušení celkového fyzického zdraví*, otok obličeje*, reakce v místě injekce*, porucha sliznic*, bolest na hrudi, porucha chůze, pocit chladu, extravazace*, komplikace spojené se zavedením katetru*, změna pocitu žízně, pocit tíhy na hrudi, pocit změny tělesné teploty*, bolest v místě injekce*
	Vzácné	Úmrtí (vč. náhlého), multiorgánové selhání, krvácení v místě injekce*, hernie (vč. hiátu)*, špatné hojení*, zánět, flebitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katetru, pocit cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální analýza proteinů*, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy*, zvýšení C-reaktivního proteinu
	Vzácné	Abnormální krevní plyny*, abnormality EKG (vč. prodloužení QT)*, abnormální INR*, snížení pH žaludku, zvýšení agregace krevních destiček, zvýšení troponinu I, virová identifikace a sérologie*, abnormální analýza moči*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Pád, zhmoždění
	Vzácné	Transfuzní reakce, zlomeniny*, rigor*, poranění obličeje, poranění kloubů, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

NOS = není dále specifikováno

* Zahrnutí více než jednoho preferovaného termínu MedDRA

Post-marketingové hlášení nežádoucího účinku

Lymfom z pláštěvých buněk

Bezpečnostní údaje u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk byly hodnoceny u 240 pacientů léčených přípravkem VELCADE v doporučené dávce 1,3 mg/m² v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP) v porovnání s 242 pacienty léčenými rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem [R-CHOP] byly relativně konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s mnohočetným myelomem, přičemž hlavní rozdíly jsou popsány dále. Dalšími zjištěnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním kombinované léčby (VcR-CAP) byla infekce virem hepatitidy B (< 1 %) a ischemie myokardu (1,3 %). Podobné incidence těchto příhod v obou léčebných ramenech naznačily, že nežádoucí účinky nelze přisoudit přípravku VELCADE samotnému. Zaznamenávanými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o

≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorické neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitidy a poruchy ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni VcR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni VcR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni VcR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možná nebo pravděpodobně příčinně související s přípravkem VELCADE.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 8 byla vytvořena s použitím MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených VcR-CAP

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie*
	Časté	Sepse (včetně septického šoku)*, herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), infekce herpetickým virem*, bakteriální infekce*, infekce horních/dolních cest dýchacích*, plísňové infekce*, herpes simplex*
	Méně časté	infekce virem hepatitidy B*, bronchopneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, febrilní neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita*
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Hypokalemie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hyponatremie*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Méně časté	Syndrom lýzy tumoru
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení spánku*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní senzorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní sensorimotorická neuropatie, točení hlavy*, dysgeusie*, autonomní neuropatie
	Méně časté	Nerovnováha autonomního nervového systému
Poruchy oka	Časté	Abnormální vidění*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Dysakuse (včetně tinnitu)*
	Méně časté	Vertigo*, zhoršení sluchu (až do a včetně hluchoty)
Srdeční poruchy	Časté	srdeční fibrilace (včetně síňové), arytmie*, srdeční selhání (včetně selhání levé a pravé komory)*, ischemie myokardu, komorová dysfunkce*
	Méně časté	Kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku)
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze*, hypotenze*, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost*, kašel*, škytavka
	Méně časté	Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie, pneumonitida, plicní hypertenze, plicní edém (včetně akutního)

Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Symptomy nauzey a zvracení*, průjem*, stomatitida*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně slizničního)*, abdominální distenze, dyspepsie, orofaryngeální bolesti*, gastritida*, vředy v ústech*, abdominální dyskomfort, dysfagie, gastrointestinální zánět*, bolesti břicha (včetně gastrointestinálních bolestí a bolestí sleziny)*, orální poruchy*
	Méně časté	Kolitida (včetně Clostridium difficile)*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch)
	Méně časté	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Poruchy ochlupení *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spasmy*, muskuloskeletální bolesti*, bolesti v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, slabost
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, reakce v místě injekce*, celkový pocit nemoci*
Vyšetření	Časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální výsledky analýz proteinů*, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

* Sloučení více preferovaných termínů MedDRA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace viru herpes zoster

Mnohočetný myelom

Antivirová profylaxe byla podávána 26 % pacientů v rameni Vc+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině Vc+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z plášťových buněk

V rameni VcR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni VcR-CAP byla 10,7 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe nepodávala, v porovnání s 3,6 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe podávala (viz bod 4.4).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Lymfom z plášťových buněk

Infekce HBV s fatálními důsledky se objevila u 0,8 % (n=2) pacientů ve skupině neléčené přípravkem VELCADE (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 % (n=1) pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených VcR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % vs 1,2 %, v uvedeném pořadí).

Periferní neuropatie u kombinovaných režimů

Mnohočetný myelom

Incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů ze studií, kde byl VELCADE podáván jako indukční léčba v kombinaci s dexamethasonem (studie IFM-2005-01) a dexamethasonem - thalidomidem (studie MMY-3010), je uvedena v následující tabulce:

Tabulka 9: Incidence periferní neuropatie během indukční léčby podle toxicity a ukončení léčby kvůli periferní neuropatii

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	VcDx (N = 239)	TDx (N = 126)	VcTDx (N = 130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45

≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupeň 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VcDx = VELCADE, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

Poznámka: Periferní neuropatie zahrnuje preferované termíny: neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, a polyneuropatie.

Lymfom z pláštěvých buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl přípravek VELCADE podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CAP), je incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů uvedena v následující tabulce:

Tabulka 10: incidence periferní neuropatie ve studii LYM-3002 podle toxicity a ukončení léčby v důsledku periferní neuropatie

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidence PN (%)		
PN všech stupňů	30	29
PN stupně 2 a vyššího	18	9
PN stupně 3 a vyššího	8	4
Ukončení kvůli PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=VELCADE, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison; R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; PN=periferní neuropatie

Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní sensorická neuropatie, neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z pláštěvých buněk

V rameni VcR-CAP bylo 42,9% a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a ≥ 75 let, v uvedeném pořadí. I když u pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimy jak VcR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině VcR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

Opětovná léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

Ve studii, ve které byl VELCADE podáván jako opětovná léčba u 130 pacientů s recidivujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující VELCADE obsahující režim, nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25% pacientů byli trombocytopenie (55 %), neuropatie (40 %), anémie (37 %), průjem (35 %), a zácpa (28 %). Periferní neuropatie všech stupňů byla pozorována u 40 % pacientů a periferní neuropatie ≥ 3 stupně byla pozorována u 8,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázáno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními důsledky (Předklinické studie kardiovaskulární bezpečnosti, viz bod 5.3).

Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování by měly být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpůrná terapie k udržení krevního tlaku (např. tekutiny, hypertenziva, a/nebo inotropní látky) a tělesné teploty (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX32.

Mechanismus účinku

Bortezomib je proteazomový inhibitor. Byl specificky navržen tak, aby inhiboval chymotrypsinu podobnou aktivitu proteazomu 26S savčích buněk. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubiquitní proteiny. Ubiquitní-proteazomový metabolismus hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, jejímž konečným výsledkem je odumření nádorových buněk.

Bortezomib je vysoce selektivní pro proteazom. Při koncentraci 10 μM bortezomib neinhibuje žádný ze širokého spektra sledovaných receptorů a proteáz a je více než 1 500krát selektivnější pro proteazom než pro další preferovaný enzym. Kinetika inhibice proteazomu byla hodnocena *in vitro* a bylo zjištěno, že bortezomib disociuje z proteazomu s $t_{1/2}$ 20 minut, což prokazuje, že inhibice proteazomu bortezomibem je reverzibilní.

Inhibice proteazomu vyvolaná bortezomibem ovlivňuje nádorové buňky mnoha způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na alteraci regulačních proteinů, které kontrolují progresi buněčného cyklu a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF-kB). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripční faktor, jehož aktivace je vyžadována pro mnoho aspektů tumorogeneze, včetně buněčného růstu a přežívání, angiogeneze, interakcí mezi buňkami a tvorby metastáz. U myelomu ovlivňuje bortezomib schopnost myelomových buněk interagovat s mikroprostředím kostní dřeně.

Experimenty ukázaly, že bortezomib je cytotoxický pro různé druhy nádorových buněk a že nádorové buňky jsou citlivější na proapoptotický účinek proteazomové inhibice než buňky normální. Bortezomib vyvolává snížení růstu nádorů *in vivo* u mnoha modelových nádorů používaných v preklinice včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro*, *ex-vivo* a zvířecích modelů s bortezomibem naznačují, že bortezomib zvyšuje diferenciaci a aktivitu osteoblastů a inhibuje funkci osteoklastů. Tyto účinky byly pozorovány u pacientů s mnohočetným myelomem při pokročilém osteolytickém onemocnění a léčbě bortezomibem.

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem

Prospektivní mezinárodní randomizovaná (1 : 1) otevřená klinická studie (MMY -3002 VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání přípravku VELCADE (1,3 mg/m² intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) ke zlepšení času do progresu (time to progression = TTP). Léčba byla podávána po maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Střední věk pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a střední hodnota výkonnostního stavu podle Karnofského byla 80. Pacienti trpěli myelomem IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem krevních destiček 221,5x 10⁹/l. Podobný podíl pacientů měl clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (3 % v každém rameni).

V předem specifikované době průběžné analýzy bylo dosaženo primárního cílového parametru, doby do progresu, a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba Vc+M+P. Střední doba dalšího sledování byla 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po střední době dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky signifikantní přínos u přežití ve skupině Vc+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na přípravku

VELCADE. Medián přežití pro skupinu léčenou Vc+M+P byl 56,4 měsíce ve srovnání s 43,1 měsíce ve skupině M+P. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti po konečném vyhodnocení přežití ve studii VISTA

Cílový parametr účinnosti	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
Doba dogrese –		
Příhody n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
poměr rizika ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
hodnota p ^c	0,000002	
Přežití bezgrese		
Příhody n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
hodnota p ^c	0,00001	
Celkové přežití*		
Příhody (úmrť) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
hodnota p ^c	0,00043	
Poměr odpovědí	n = 337	n = 331
populace ^e n = 668		
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
hodnota p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Snížení sérového M-proteinu	n = 336	n = 331
populace ^g n = 667		
> = 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Doba do první odezvy u CR + PR		
Medián	1,4 mo	4,2 mo
Střední^a trvání odezvy		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Doba do další léčby		
Příhody n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)

Poměr rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)
hodnota p ^c	≤ 0,000001

^a odhad podle Kaplan-Meiera.

^b Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β_2 -mikroglobulin, albumin a území. Poměr rizika menší než 1 naznačuje výhodu pro VMP

^c Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β_2 -mikroglobulin, albumin a území

^d hodnota p pro poměr odpovědí (CR+PR) z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

^e Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

^f CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

^g Všichni randomizovaní pacienti se sekreторickým onemocněním

* Aktualizace přežití je založena na střední době dalšího sledování 60,1 měsíce

mo: měsíce

CI = interval spolehlivosti

Pacienti, u nichž je vhodná transplantace kmenových buněk

K průkazu bezpečnosti a účinnosti přípravku VELCADE ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci s dalšími cytostatiky byly provedeny dvě randomizované otevřené multicentrické studie fáze III (IFM-2005-01, MMY-3010) u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem v indukční léčbě před transplantací kmenových buněk.

Ve studii IFM-2005-01 byl VELCADE v kombinaci s dexamethasonem (VcDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s VcDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z přípravku VELCADE (1,3 mg/m² podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a dexamethasonu (40 mg/den ve dnech 1 až 4 a ve dnech 9 až 12 v 1. a 2. cyklu a ve dnech 1 až 4 ve 3. a 4. cyklu).

Autologní transplantáty kmenových buněk byly přijaty u 198 (82 %) pacientů ve skupině VDDx a 208 (87 %) pacientů ve skupině VcDx, velká většina pacientů podstoupila jednu transplantační proceduru. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve studii byl 57 let, 55 % byli muži a 48 % pacientů mělo vysoce rizikovou cytogenetiku. Medián trvání léčby byl 13 týdnů u skupiny s VDDx a 11 týdnů u skupiny s VcDx. Průměrný počet podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním výstupem účinnosti studie byl poměr odpovědí CR + nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s přípravkem VELCADE v kombinaci s dexamethasonem. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly podíl odpovědí (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ze studie IFM-2005-01

Výstupy	VcDx	VDDx	OR; 95% CI; hodnota p ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populace)	N = 242 (ITT populace)	
<i>RR (Po indukci)</i>			
*CR + nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>RR (Po transplantaci)^b</i>			
CR + nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= intent to treat; RR=poměr odpovědí; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

* Primární výstup

^a OR pro podíl odpovědí založený na Mantel-Haenszel stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.

^b Poměr odpovědí po druhé transplantaci u subjektů, kteří dostali druhou transplantaci (42/240 [18%] u VcDx skupiny a 52/242 [21%] u skupiny VDDx).

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Vc.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba přípravkem VELCADE v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (VcTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s VxTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z přípravku VELCADE (1,3 mg/m² podávaného dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11 s následným 17denním obdobím klidu ode dne 12 do dne 28), dexamethasonu (40 mg podávaných perorálně ve dnech 1 až 4 a dnech 8 až 11) a thalidomidu (podávaného perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14, se zvýšením na 100 mg ve dnech 15 – 28 a dále na 200 mg denně).

Jednorázová autologní transplantace kmenových buněk byla podána 105 (81 %) pacientům ve skupině s VcTDx a 78 (61 %) pacientům ve skupině s TDx. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián pacientů ve skupině s VcTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s VcTDx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce riziková oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.

Primárním výstupem účinnosti studie byl poměr odpovědí po indukci a po transplantaci (CR + nCR). Statisticky významný rozdíl (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s přípravkem VELCADE v kombinaci s dexamethasonem a thalidomidem. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

Výstupy	VcTDx	TDx	OR; 95% CI; P hodnota ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populace)	N = 127 (ITT populace)	
<i>*RR (po indukci)</i>			
CR + nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (po transplantaci)</i>			
CR + nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT=intent to treat; RR=poměr odpovědí; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason;

PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

* Primární výstup

^a OR pro podíl odpovědí založený na Mantel-Haenszel stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Vc.

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem

Bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE (podaného intravenózně) byly hodnoceny ve dvou studiích při doporučené dávce 1,3 mg/m²: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů v relapsu nebo s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 – 3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů v relapsu a s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresse onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba přípravkem VELCADE k prodloužení doby do progresse onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila poměr odpovědí ve srovnání s léčbou dexamethasonem (viz Tabulka 14) u všech pacientů včetně pacientů, kteří obdrželi jednu předchozí léčbu. Dle výsledku předem plánované průběžné analýzy bylo na doporučení monitorovací komise uzavřeno rameno s dexamethasonem a všem pacientům zařazeným do skupiny s dexamethasonem

byla nabídnuta léčba přípravkem VELCADE bez ohledu na stav jejich onemocnění. Z důvodů této časné změny byl medián trvání dalšího sledování (follow-up) žijících pacientů 8,3 měsíce. U obou skupin pacientů, jak u těch, kteří nereagovali na svou poslední předcházející léčbu, tak i těch, kteří byli citliví k léčbě, bylo celkové přežití významně delší a podíl odpovědi na léčbu byl významně vyšší v rameni pacientů, kteří dostávali VELCADE.

Z 669 pacientů zařazených do studie bylo 245 (37 %) ve věku 65 let nebo starších. Nezávisle na věku byly parametry odpovědi i TTP významně lepší u přípravku VELCADE. Bez ohledu na výchozí hladiny β_2 -mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresu, celková doba přežití i poměr odpovědi) významně zlepšeny v rameni s přípravkem VELCADE.

U refrakterní populace pacientů studie fáze II byly odpovědi hodnoceny nezávislou hodnotitelskou komisí podle kritérií Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně, European Bone Marrow Transplant Group. Medián přežití všech zařazených pacientů byl 17 měsíců (rozmezí < 1 až 36+ měsíců). Tato doba přežití byla delší než medián 6 až 9 měsíců předpokládaný pro stejnou populaci pacientů konzultanty zkoušejících. Multivariační analýzou bylo zjištěno, že poměr odpovědi byl nezávislý na typu myelomu, stavu onemocnění, stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl poměr odpovědi 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl poměr odpovědi 31 % (21/67).

Tabulka 14: Souhrn výsledků onemocnění ze studií fáze III (APEX) a fáze II

	Fáze III		Fáze III		Fáze III		Fáze II
	Všichni pacienti		1 předchozí léčba		> 1 předchozí léčba		≥ 2 předchozí léčby
Události závislé na čase	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, dny [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
přežití 1 rok % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Nejllepší odpověď (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) _b	56 (18) _b	57 (45) _d	29 (26) ^d	64 (34) _b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvání Dny (měsíce)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*

Doba do odpovědi CR + PR (dny)	43	43	44	46	41	27	38*
---	----	----	----	----	----	----	-----

^a populace se záměrem léčení (Intent to treat - ITT)

^b hodnota p ze stratifikovaného log-rank testu; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu p < 0,0001

^c reagující populace, včetně pacientů, kteří měli patrně onemocnění na začátku léčby a obdrželi alespoň 1 dávku sledovaného léčivého přípravku

^d hodnota p z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu

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

NA = neuplatňuje se, NE = nestanoveno

TTP = doba do progresu

CI = interval spolehlivosti

Vc = VELCADE; Dex = dexamethason

CR = úplná odpověď; nCR = téměř úplná odpověď

PR = částečná odpověď; MR = minimální odpověď

Ve studii fáze II mohli pacienti, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi při samostatné léčbě přípravkem VELCADE, dostat vysokou dávku dexamethasonu společně s přípravkem VELCADE. Protokol dovozoval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně přípravkem VELCADE dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s přípravkem VELCADE dostávalo celkem 74 hodnocených pacientů. Při kombinované léčbě vykázalo nebo dosáhlo zlepšení odpovědi 18 % pacientů [MR (11 %) nebo PR (7 %)].

Kombinovaná léčba přípravkem VELCADE s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (klinické hodnocení DOXIL MMY-3001)

Bylo provedeno randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, do něhož bylo zařazeno 646 pacientů. V tomto klinickém hodnocení se porovnávala bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin a monoterapie přípravku VELCADE u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu, a u nichž nedocházelo k progresi při léčbě na bázi antracyklinů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla TTP, sekundární cílové parametry účinnosti byly OS a ORR (CR+PR) za použití kritérií European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Evropská skupina pro transplantace krve a kostní dřeně).

Na základě předběžné analýzy definované protokolem (po výskytu 249 příhod TTP) bylo přistoupeno k předčasnému ukončení klinického hodnocení z důvodu účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45% (95% CI; 29-57%, p<0,0001) u pacientů s kombinovanou léčbou přípravkem VELCADE a pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Medián TTP byl 6,5 měsíců v případě pacientů na monoterapii přípravkem VELCADE, v porovnání s 9,3 měsíci u pacientů s kombinovanou terapií přípravkem VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.

Závěrečná analýza u OS byla provedena při mediánu doby sledování 8,6 roku a neprokázala významný rozdíl v OS mezi oběma léčebnými rameny. Medián OS byl 30,8 měsíců (95% CI; 25,2-36,5 měsíců) u pacientů na monoterapii přípravkem VELCADE a 33,0 měsíců (95% CI; 28,9-37,1 měsíců) s kombinovanou terapií přípravkem VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin.

Kombinovaná léčba přípravkem VELCADE s dexamethasonem

Za nepřítomnosti přímého srovnání přípravku VELCADE a přípravku VELCADE v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene přípravku VELCADE v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií přípravku VELCADE z různých randomizovaných klinických hodnocení fáze III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) při stejné indikaci provedena statistická analýza párové shody.

Analýza párové shody je statistická metoda, jejímž prostřednictvím se dosáhne srovnatelnosti pacientů v léčebné skupině (např. přípravek VELCADE v kombinaci s dexamethasonem) a pacientů ve

srovnávací skupině (např. přípravek VELCADE) vůči matoucím faktorům, a sice prostřednictvím spárování studijních subjektů. Tím dojde k minimalizaci vlivu pozorovaných matoucích faktorů při odhadu účinků léčby za použití nerandomizovaných dat.

Bylo identifikováno sto dvacet sedm párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (odds ratio [relativní riziko] 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio [poměr rizik] 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pro VELCADE v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií přípravku VELCADE.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relapsu mnohočetného myelomu. přípravkem VELCADE. Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby přípravkem VELCADE. Sto třicet pacientů (≥ 18 let věku) s mnohočetným myelomem, kteří již dříve měli alespoň částečnou odpověď na VELCADE, bylo opakovaně léčeno až do progresu. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě, byla zahájena léčba přípravkem VELCADE na poslední tolerované dávce 1,3 mg/m² (n = 93) nebo $\leq 1,0$ g/m² (n = 37), ve dnech 1, 4, 8 a 11 každé 3 týdny pro maximálně 8 cyklů buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s dexamethasonem dle standardu péče. Dexamethason byl podáván v kombinaci s přípravkem VELCADE až 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávali dexamethason v průběhu opakovaných cyklů léčby přípravkem VELCADE.

Primárním endpointem byla nejlepší odpověď na opakovanou léčbu podle hodnocení EMBT kritérií. Celková nejlepší odpověď (CR + PR) na opakovanou léčbu u 130 pacientů byla 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinická účinnost u dosud neléčeného lymfomu z plášťových buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace přípravku VELCADE, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (VcR-CAP; n=243) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP; n=244) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (stádia II, III nebo IV). Pacienti v rameni VcR-CAP dostávali přípravek VELCADE (1,3 mg/m²; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m² i.v. 1. den; cyklofosamid 750 mg/m² i.v. 1. den; doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1. den a prednison 100 mg/m² perorálně 1. až 5. den 21denního léčebného cyklu přípravkem VELCADE. Pacientům s odpovědí poprvé doloženou v 6. cyklu byly podány dva další cykly.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progresu nemoci, dobu do další protilymfomové léčby, trvání intervalu bez léčby, celkový výskyt odpovědi a výskyt úplné odpovědi, celkové přežití a trvání odpovědi.

Demografické a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyváženy: medián věku pacientů byl 66 let, 74 % byli muži, 66 % byli běloši a 32 % Asiaté, 69 % pacientů mělo pozitivní aspirát kostní dřeně a/nebo pozitivní biopsii kostní dřeně pokud jde o lymfom z plášťových buněk, 54 % pacientů mělo skóre mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index - IPI) ≥ 3 a 76 % mělo nemoc ve stádiu IV. Trvání léčby (medián=17 týdnů) a trvání následného sledování (medián=40 měsíců) byly v obou léčebných ramenech srovnatelné. Pacienti v obou léčebných ramenech dostali léčbu s mediánem 6 cyklů, přičemž 14 % subjektů ve skupině VcR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině VcR-CAP a 82 % ve skupině R-CHOP. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 15:

Tabulka 15: výsledky účinnosti ze studie LYM-3002

Cílový parametr účinnosti	VcR-CAP	R-CHOP	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progresu nemoci (IRC)^a			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50;0,79)
Medián ^c (95% CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	hodnota p ^d < 0,001

Výskyt odpovědi				
n: pacienti vyhodnotitelní na odpověď	229	228		
<i>Celková úplná odpověď</i> (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR ^c (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) hodnota p ^g =0,007	
<i>Celková radiologická odpověď</i> (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^c (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) hodnota p ^g =0,275	

^a Na základě vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí (pouze radiologické údaje).

^b Odhad poměru rizik je založen na Coxově modelu stratifikovaném podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu VcR-CAP.

^c Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).

^d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

^e Použil se Mantel-Haenszelův odhad běžného odds ratio pro stratifikovanou tabulku, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Odds ratio (OR) > 1 ukazuje na výhodu VcR-CAP.

^f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

^g Hodnota p z Cochran-Mentel-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

^h Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

CR=úplná odpověď; CRu=nepotvrzená úplná odpověď; PR=částečná odpověď; CI=interval spolehlivosti, HR=poměr rizik; OR= Odds Ratio; ITT=intent to treat

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině VcR-CAP a 16,1 měsíců ve skupině R-CHOP (poměr rizik [HR]=0,51; $p < 0,001$). Statisticky významný přínos ($p < 0,001$) ve prospěch skupiny léčené VcR-CAP oproti R-CHOP byl pozorován u TTP (medián 30,5 oproti 16,1 měsíců), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 měsíce) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 měsíce). Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině VcR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině VcR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsíce ve skupině R-CHOP. Při mediánu trvání následného sledování 40 měsíců zvýhodňoval medián doby celkového přežití (56,3 měsíce ve skupině R-CHOP a ve skupině VcR-CAP nebyl dosažen) skupinu VcR-CAP, (odhadovaný poměr rizik HR=0,80; $p=0,173$). Byl zde trend k prodlouženému celkovému přežití zvýhodňující skupinu VcR-CAP; odhadovaná míra přežití po 4 letech byla 53,9 % ve skupině R-CHOP a 64,4 % ve skupině VcR-CAP.

Pacienti s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců (AL)

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie fáze I/II, aby se stanovila bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE u pacientů s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců. Během studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika a VELCADE nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 vyhodnotitelných pacientů léčených dávkou 1,6 mg/m² za týden a 1,3 mg/m² dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaná četnost jednoletého přežití byla v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VELCADE u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom a lymfom z pláštěvých buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu v dávce 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 a 112 ng/ml. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m².

Distribuce v organismu

Průměrný distribuční objem (V_d) bortezomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek 1,0 mg/m² nebo 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem. Tyto údaje svědčí o tom, že je bortezomib

významně distribuován do periferních tkání. V koncentracích bortezomibu v rozmezí od 0,01 do 1,0 µg/ml činila vazba na lidské plazmatické proteiny *in vitro* v průměru 82,9 %. Frakce bortezomibu vázaného na plazmatické proteiny nebyla závislá na koncentraci.

Biotransformace

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými izoenzymy cytochromu P450 vzniklými expresí cDNA ukazují, že bortezomib je přednostně oxidativně metabolizován enzymy 3A4, 2C19 a 1A2 cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je deboronace na dva deboronované metabolity, které následně podléhají hydroxylaci na několik metabolitů. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazují aktivitu jako inhibitory proteazomu 26S.

Eliminace z organismu

Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) bortezomibu po opakovaném podání se pohyboval v rozmezí 40 - 193 hodiny. Bortezomib je eliminován rychleji po první dávce ve srovnání s následnými dávkami. Průměrná celková tělesná clearance byla 102 a 112 l/h po první dávce u dávek 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m².

Speciální populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku bortezomibu byl hodnocen ve studii fáze I během prvního léčebného cyklu, do níž bylo zahrnuto 61 pacientů primárně se solidními nádory a různými stupni jaterní poruchy, s dávkami bortezomibu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměnila mírná porucha funkce jater AUC bortezomibu při normalizované dávce. AUC bortezomibu při normalizované dávce však byly u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater zvýšeny o přibližně 60 %. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka a tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat (viz bod 4.2 Tabulka 6).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří byli podle hodnot clearance kreatininu (CrCl) rozděleni do následujících skupin: normální (CrCl $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mírná porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3), byla provedena farmakokinetická studie. Do této studie byla zahrnuta také skupina dialyzovaných pacientů, kterým byl přípravek podáván po dialýze (n = 8). Pacientům byl podáván VELCADE intravenózně v dávkách 0,7 až 1,3 mg/m² dvakrát týdně. Expozice přípravku VELCADE (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bortezomib vykazoval pozitivní klastogenní účinek (strukturální chromozomální aberace) při *in vitro* stanovení chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínských křečků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 µg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenicity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleolárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryo-fetální letalitu při toxických dávkách pro matku, avšak nikoli přímou embryo-fetální toxicitu při dávkách nižších než dávkách toxických pro matku. Studie fertility nebyly provedeny, ale hodnocení reprodukčních tkání bylo provedeno při obecných studiích toxicity. V 6měsíční studii s laboratorními potkany bylo pozorováno degenerativní působení na testes i na ovaria. Je proto pravděpodobné, že by bortezomib mohl mít vliv na samčí i samičí fertilitu. Peri a postnatální vývojové studie nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání s laboratorními potkany a opicemi patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt s výsledným zvracením a/nebo průjmem,

hematopoetická a lymfatická tkáň s výslednou cytopenií v periferní krvi, atrofií lymfatické tkáně a hematopoetickou hypocelularitou kostní dřeně, periferní neuropatie (pozorovaná u opic, myši a psů) postihující senzorická nervová zakončení a mírné změny v ledvinách. Po skončení léčby bylo možné u všech těchto cílových orgánů pozorovat částečnou až úplnou regeneraci.

Na základě studií u zvířat se prostup bortezomibu hematoencefalickou bariérou zdá být omezený, pokud k němu vůbec dochází, a význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti na opicích a psech ukazují, že intravenózní dávky přibližně dva až třikrát vyšší než doporučené klinické dávky (vztaženo na mg/m^2) jsou provázené zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzí a smrtí. Snížení srdeční kontraktility a hypotenze u psů odpovídaly na akutní léčbu pozitivně inotropními látkami nebo hypertenzivou. U psů byl však pozorován mírný vzestup korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Dusík

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Roztok po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok by měl být použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chemická a fyzikální stabilita však byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C při uchovávání v originální injekční lahvičce a/nebo stříkačce. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku nesmí přesáhnout 8 hodin před aplikací.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 5 ml ze skla typu 1 s šedou brombutylovou zátkou a hliníkovým pertlem se zeleným krytem obsahující 1 mg bortezomibu.

Injekční lahvička je v průhledném blistru, který sestává z podložky s víčkem. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Bortezomib je cytotoxická látka. Z tohoto důvodu by měla být při manipulaci a přípravě přípravku VELCADE dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

Při manipulaci s přípravkem VELCADE musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervansy.

Při neúmyslném intratekálním podání přípravku VELCADE došlo k fatálním případům. VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je pro intravenózní nebo subkutánní podání. VELCADE se nesmí podávat intratekálně.

Návod pro rekonstituci

Rekonstituci přípravku VELCADE musí provádět zdravotnický pracovník.

Každá 5ml lahvička přípravku VELCADE musí být rekonstituována 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného na injekci. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zbarvení. Při zbarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Likvidace

VELCADE je určen pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/274/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 10. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 3,5 mg (jako ester kyseliny boronové s mannitolem).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml subkutánního injekčního roztoku bortezomibum 2,5 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku bortezomibum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až šedobílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VELCADE je v monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo jsou pro tuto transplantaci nevhodní.

VELCADE je v kombinaci s melfalanem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

VELCADE je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a tahlidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk.

VELCADE je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dohledem kvalifikovaného lékaře se zkušenostmi s chemoterapeutickými látkami. Rekonstituci přípravku VELCADE musí provádět zdravotnický pracovník.

Dávkování v léčbě progresivního mnohočetného myelomu (pacienti, kteří dostávali minimálně jednu předchozí terapii)

Monoterapie

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí s doporučenou dávkou 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus.

Doporučuje se, aby pacienti s potvrzenou kompletní odpovědí podstoupili 2 léčebné cykly s přípravkem VELCADE. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise, podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s přípravkem VELCADE. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba přípravkem VELCADE musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie, jak je uvedeno níže (viz také bod 4.4). Jakmile projevy toxicity ustoupí, může být léčba přípravkem VELCADE znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m² snížit na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² snížit na 0,7 mg/m²). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o vysazení léčby přípravkem VELCADE, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevyšuje riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objevila neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni, jak uvádí Tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s již existující závažnou neuropatií mohou být léčeni přípravkem VELCADE pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika/přínosu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování bortezomibu v souvislosti s neuropatií*

Závažnost neuropatie	Úprava dávkování
Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestzie) bez bolesti nebo ztráty funkce	Žádná
Stupeň 1 s bolestí nebo stupeň 2 [středně závažné příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života (Activities of Daily Living = ADL)**]	Snížit přípravek VELCADE na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim přípravku VELCADE na 1,3 mg/m ² jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (závažné příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu přípravkem VELCADE, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu přípravkem VELCADE dávkou sníženou na 0,7 mg/m ² .
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Vysadit léčbu přípravkem VELCADE

* Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na post-marketingové zkušenosti. Stupnice podle NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0;

** *Instrumentální ADL*: vztahuje se k přípravě pokrmů, nákupu potravin nebo oděvů, používání telefonu, zacházení s penězi apod.;

*** *Sebeobslužné ADL*: vztahuje se ke koupání, oblékání a svlékání, konzumaci potravy, použití toalety, užívání léků, nikoli k upoutání na lůžko.

Kombinovaná léčba s pegylovaným liposomálním doxorubicinem

VELCADE 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou nitrožilní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² ve 4. Den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE ve formě jednodinové intravenózní infuze podávané po injekci přípravku VELCADE. Této kombinované léčby se může podat až 8 cyklů, pokud pacient neprogredoval a toleroval léčbu. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní odpovědi, mohou pokračovat v léčbě nejméně 2 cykly po prvním zaznamenání kompletní odpovědi, i když to vyžaduje léčbu delší než 8 cyklů. Pacienti, kterým se hladiny paraproteinů po 8 cyklech nadále snižují, mohou také pokračovat, pokud tolerují léčbu a nadále na ní odpovídají.

Podrobnější informace o pegylovaném liposomálním doxorubicinu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Kombinace s dexamethasonem

VELCADE 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou nitrožilní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, v 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin

Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE. Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvíce po další 4 cykly. Podrobnější informace o dexamethasonu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy dávkování kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem

Při úpravách dávkování přípravku VELCADE při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávkování, které jsou uvedené v případě monoterapie výše.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisonem

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisonem tak, jak je uvedeno v Tabulce 2. Za jeden léčebný cyklus se považuje 6týdenní období. Je podáváno devět léčebných cyklů přípravku VELCADE. V cyklech 1 – 4 se VELCADE podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5 – 9 se VELCADE podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Jak melfalan tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého cyklu. Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro VELCADE v kombinaci s melfalanem a prednisonem

VELCADE dvakrát týdně (cykly 1 - 4)												
Týden	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	Den 4	Den 8	Den 11	přest ávka	Den 22	Den 25	Den 29	Den 32	přest ávka
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	--	přest ávka	--	--	--	--	přest ávka
VELCADE jednou týdně (cykly 5 - 9)												
Týden	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1	--	--	--	Den 8		přest ávka	Den 22		Den 29		přest ávka
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Den 1	Den 2	De n 3	Den 4	--		přest ávka	--		--		přest ávka

Vc = VELCADE; m = melfalan; p = prednison

Úprava dávkování během léčby a nového zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisonem

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Počet krevních destiček má být $\geq 70 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů má být $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Tabulka 3: Úprava dávkování během následujících cyklů přípravku VELCADE v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	Úprava nebo odložení dávkování
<i>Hematologická toxicita během cyklu:</i> • V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu	Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu.

• V případě počtu krevních destiček $\leq 30 \times 10^9/l$ nebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v den dávkování přípravku VELCADE (jiný než den 1)	Léčbu přípravkem VELCADE vynechat.
• V případě vynechání více dávek přípravku VELCADE v cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně)	Dávku přípravku VELCADE je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Stupeň nehematologických toxicit ≥ 3	Léčba přípravkem VELCADE se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání přípravku VELCADE s dávkou o jednu úroveň nižší (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s přípravkem VELCADE buď dávku zachovat a/nebo ji modifikovat, jak je uvedeno v Tabulce 1.

Další informace týkající se melfalanu a prednisonu jsou uvedeny v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (indukční léčba)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11; během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Podávají se čtyři cykly léčby přípravkem VELCADE. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku VELCADE.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí v doporučené dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně po dva týdny ve dnech 1, 4, 8 a 11; během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4 a ve dnech 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku VELCADE.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14 a je-li snášen, dávka se poté zvýší na 100 mg denně od 2. cyklu (viz tabulka 4).

Podávají se čtyři cykly této kombinace. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí činit nejméně 72 hodin.

Tabulka 4: Dávkování přípravku VELCADE v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Vc+ Dx	Cykly 1 až 4			
	Týden	1	2	3
	Vc ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-
Vc+Dx+T	Cyklus 1			

Týden	1	2	3	4
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
T 50 mg	Denně	Denně	-	-
T 100 mg ^a	-	-	Denně	Denně
Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-
Cyklus 2 až 4^b				
Vc (1,3 mg/m ²)	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
T 200 mg ^a	Denně	Denně	Denně	Denně
Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=VELCADE; Dx=dexamethason; T=thalidomid

^a Dávka thalidomidu se zvýší na 100 mg od týdne 3 cyklu 1, pouze pokud je tolerována dávka 50 mg, a na 200 mg od cyklu 2, pouze pokud je tolerována dávka 100 mg.

^b Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování přípravku VELCADE u neuropatie viz Tabulka 1.

Je-li VELCADE podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, je dále v případě toxicity nutno zvážit snížení dávky těchto léčivých přípravků podle doporučení v souhrnu údajů o přípravku.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP)

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Doporučuje se šest cyklů léčby přípravkem VELCADE, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby přípravkem VELCADE. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami přípravku VELCADE musí uplynout nejméně 72 hodin.

1. den každého 3týdenního léčebného cyklu přípravkem VELCADE se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk:

Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty krevních destiček musí být $\geq 100\,000$ buněk/ μ l a absolutní počty neutrofilů (ANC) musí být ≥ 1.500 buněk/ μ l
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty krevních destiček $\geq 75\,000$ buněk/ μ l
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity musí být zlepšeny na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související s přípravkem VELCADE stupně 3 a vyššího (kromě neuropatie) nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 3 a vyššího (viz také bod 4.4). Ohledně úpravy dávkování viz tabulka 5 uvedená dále.

Při hematologických toxicitách lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je nutno k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi krevních destiček.

Tabulka 5: Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk

Toxicita	Úprava nebo odklad dávkování
<i>Hematologická toxicita</i>	
Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty krevních destiček < 10 000 buněk/μl	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit na dobu až 2 týdnů dokud pacient nebude mít $ANC \geq 750$ buněk/μl a počty krevních destiček $\geq 25\,000$ buněk/μl. - Pokud se po pozastavení podávání přípravku VELCADE toxicita nevyřeší, jak je definováno výše, musí se léčba přípravkem VELCADE ukončit. - Pokud se toxicita vyřeší, tj. pacient má $ANC \geq 750$ buněk/μl a počty krevních destiček $\geq 25\,000$ buněk/μl, lze přípravek VELCADE znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$).
Jsou-li v den podávání přípravku VELCADE (kromě 1. dne každého cyklu) počty krevních destiček < 25 000 buněk/μl nebo $ANC < 750$ buněk/μl	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit
<i>Nehematologické toxicity, o nichž se má za to, že souvisí s přípravkem VELCADE</i>	Léčbu přípravkem VELCADE je nutno vysadit dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze přípravek VELCADE znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii souvisejících s přípravkem VELCADE, podávání přípravku VELCADE pozastavte a/nebo modifikujte podle tabulky 1.

Navíc, pokud se přípravek VELCADE podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, je nutno v případě toxicit zvážit příslušné snížení dávek těchto léčivých přípravků, a to podle doporučení v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Speciální populace

Starší pacienti

Neexistují údaje, které by nasvědčovaly nutnosti úpravy dávkování u pacientů nad 65 let věku s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z plášťových buněk.

Neexistují studie o užití přípravku VELCADE u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. Proto nelze pro tuto populaci uvést žádné doporučení pro dávkování.

Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z plášťových buněk bylo přípravku VELCADE vystaveno 42,9 % a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a ≥ 75 let, v uvedeném pořadí. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy jak VcR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování a léčí se doporučenou dávkou. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou přípravku VELCADE $0,7\text{ mg/m}^2$ v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na $1,0\text{ mg/m}^2$ nebo další snížení na $0,5\text{ mg/m}^2$ (viz Tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky přípravku VELCADE u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	Hladina bilirubinu	Hladina AST	Modifikace počáteční dávky
Mírná	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žádná
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Žádná
Středně závažná	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Snižte dávku přípravku VELCADE na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvním léčebném cyklu. Podle snášenlivosti pacienta zvažte v dalších cyklech zvýšení dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo další snížení dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	

Zkratky: AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

* Založeno na klasifikaci NCI Organ Dysfunction Working Group pro kategorizaci poruchy funkce jater (mírná, středně závažná, závažná).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno VELCADE podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE u dětí mladších 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). K dispozici nejsou dostupné údaje.

Způsob podání

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání.

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání.

VELCADE se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Intravenózní injekce

Rekonstituovaný roztok přípravku VELCADE 3,5 mg se podává jako 3 – 5sekundový bolus intravenózní injekcí periférním nebo centrálním intravenózním katetrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami přípravku VELCADE musí být odstup alespoň 72 hodin.

Subkutánní injekce

Rekonstituovaný roztok přípravku VELCADE 3,5 mg se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se vstříkne subkutánně pod úhlem 45 - 90°. Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

Objeví-li se po subkutánní injekci přípravku VELCADE lokální reakce, lze buď podat subkutánně roztok přípravku VELCADE o nižší koncentraci (VELCADE 3,5 mg se rekonstruuje na 1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) nebo se doporučuje přejít k intravenózní injekci.

Pokud se přípravek VELCADE podává v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, pokyny k jejich podávání naleznete v souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.

Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba se odkázat na jejich souhrny údajů o přípravcích pro další kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba konzultovat jejich souhrny údajů o přípravcích předtím, než bude zahájena léčba přípravkem VELCADE. Pokud je užíván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornosti testování těhotenství a jeho předcházení (viz bod 4.6).

Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání přípravku VELCADE došlo k úmrtím. VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání. Přípravek VELCADE se nesmí podávat intratekálně.

Gastrointestinální toxicita

Při léčbě přípravkem VELCADE je velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy ileu (viz bod 4.8). Proto by pacienti, kteří trpí zácpou, měli být pečlivě sledováni.

Hematologická toxicita

Léčba přípravkem VELCADE je velmi často provázena hematologickou toxicitou (trombocytopenií, neutropenií a anemií). Ve studiích u pacientů s recidivujícím mnohočetným myelomem, léčených přípravkem VELCADE, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty krevních destiček byly nejnižší 11. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE a obvykle se do příští kúry vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu destiček činila ve studiích léčby mnohočetného myelomu jediným léčivem přibližně 40 % výchozí hodnoty a ve studii léčby lymfomu z plášťových buněk to bylo 50 %. U pacientů s pokročilým myelomem souvisela závažnost trombocytopenie s počtem destiček před zahájením léčby; při výchozí hodnotě počtu destiček < 75 000/μl, 90 % z 21 pacientů mělo během studie počet ≤ 25 000/μl, včetně 14 % < 10 000/μl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu destiček > 75 000/μl, pouze 14 % z 309 pacientů mělo během studie počet destiček ≤ 25 000/μl.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené přípravkem VELCADE (VcR-CAP) v porovnání se skupinou přípravkem VELCADE neléčenou (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison [R-CHOP]) vyšší incidence (56,7 % versus 5,8 %) trombocytopenie stupně 3 a vyššího. Tyto dvě léčebné skupiny si byly podobné, pokud jde o celkovou incidenci krvácivých příhod všech stupňů (6,3 % ve skupině VcR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (VcR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině VcR-CAP dostalo transfuzi krevních destiček 22,5 % pacientů v porovnání se 2,9 % pacientů ve skupině R-CHOP.

V souvislosti s léčbou přípravkem VELCADE bylo hlášeno gastrointestinální a intracerebrální krvácení. Proto je před každou aplikací přípravku VELCADE nutno stanovit počet destiček. Pokud je počet destiček < 25 000/μl nebo, v případě kombinace s melfalanem a prednisonem, pokud je počet destiček ≤ 30 000/μl, léčba přípravkem VELCADE by měla být zastavena (viz bod 4.2). Potenciální přínos léčby musí být pečlivě posouzen proti rizikům, zvláště v případě středně závažné až závažné trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení.

V průběhu léčby přípravkem VELCADE musí být často sledován kompletní krevní obraz a diferenciál včetně počtu krevních destiček. Pokud je to klinicky vhodné, je nutno zvážit transfuzi krevních destiček (viz bod 4.2).

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofily byly nejnižší

11. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Ve studii LYM-3002 byla podávána podpora pomocí kolonie stimulujících faktorů 78 % pacientů v rameni VcR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi, je nutno je sledovat na známky a příznaky infekce a bezodkladně léčit. Granulocytární kolonie stimulující faktory lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe. Použití granulocytární kolonie stimulujících faktorů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených přípravkem VELCADE se doporučuje antivirová profylaxe. Ve studii fáze III u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem byl celkový výskyt reaktivace viru herpes zoster častější ve skupině pacientů léčených kombinací VELCADE + melfalan + prednison ve srovnání s kombinací melfalan + prednison (14 % vs. 4 %).

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni VcR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV) a infekce tímto virem

Pokud se v kombinaci s přípravkem VELCADE používá rituximab, musí se u pacientů ohrožených infekcí HBV před zahájením léčby vždy provést screening na HBV. Přenašeči hepatitidy B a pacienti s hepatitidou B v anamnéze musí být během kombinované léčby rituximabem a přípravkem VELCADE a po ní pečlivě sledováni na klinické a laboratorní známky aktivní infekce HBV. Je nutno zvážit antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Ve studii u pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) se infekce HBV se smrtelnými důsledky objevila u 0,8 % (n=2) pacientů ve skupině neléčené přípravkem VELCADE (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 % (n=1) pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených VcR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % vs 1,2 %, v uvedeném pořadí).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených přípravkem VELCADE byly velmi vzácně hlášeny případy infekce John Cunninghamovým virem (JC) s neznámou kauzalitou, které vedly k PML a úmrtí. Pacienti s diagnostikovanou PML dostávali dříve nebo současně imunosupresivní léčbu. Většina případů PML byla diagnostikována během 12 měsíců po podání první dávky přípravku VELCADE. U pacientů je nutno v pravidelných intervalech monitorovat jakékoli nové nebo zhoršení stávajících neurologických příznaků nebo znaků, které mohou ukazovat na PML jako součást diferenciální diagnostiky problémů CNS. Je-li podezření na diagnózu PML, je nutno pacienty předat specialistovi na PML a zahájit příslušnou diagnostiku PML. Je-li diagnostikována PML, léčbu přípravkem VELCADE ukončete.

Periferní neuropatie

Léčba přípravkem VELCADE je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně senzorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou senzorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje v počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu.

Doporučuje se, aby pacienti byli pečlivě sledováni pro možné projevy neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypostezie, parestezie, nepříjemné pocity, neuropatická bolest nebo slabost.

Ve studii fáze III srovnávající VELCADE podávaný intravenózně oproti subkutánnímu podání byla incidence příhod periferní neuropatie stupně ≥ 2 24 % u skupiny se subkutánní injekcí a 41 % u skupiny s intravenózní injekcí ($p = 0,0124$). Periferní neuropatie stupně ≥ 3 se vyskytla u 6 % pacientů ve skupině se subkutánní léčbou ve srovnání s 16 % ve skupině s intravenózní léčbou ($p = 0,0246$). Výskyt všech stupňů periferní neuropatie po podání přípravku VELCADE intravenózně byl v dřívějších studiích s přípravkem VELCADE nižší než ve studii MMY-3021.

U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie by mělo být provedeno neurologické vyšetření a může být nutná změna dávky, režimu podávání nebo způsobu podání na subkutánní (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s neuropatií (např. thalidomid), je nutno zvážit včasné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie spojené s léčbou spolu s neurologickým zhodnocením, případně příslušné snížení dávky nebo ukončení léčby.

K rozvoji některých nežádoucích účinků, k nimž patří posturální hypotenze a závažná zácpa s ileem, by kromě periferní neuropatie mohla přispívat i autonomní neuropatie. Informace o autonomní neuropatii a jejím podílu na těchto nežádoucích účincích jsou omezené.

Záchvaty

Méně často byly hlášeny záchvaty u pacientů bez předchozího výskytu záchvatů nebo epilepsie. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče.

Hypotenze

Léčba přípravkem VELCADE je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. Většina nežádoucích účinků je mírného až středně závažného charakteru a byla pozorována v celém průběhu léčby. U pacientů, u kterých se během léčby (intravenózně podaným) přípravkem VELCADE objevila ortostatická hypotenze, nebyla ortostatická hypotenze pozorována před léčbou přípravkem VELCADE. U většiny pacientů bylo nutné ortostatickou hypotenzí léčit. U menšiny pacientů s ortostatickou hypotenzí se objevily synkopy. Ortostatická/posturální hypotenze s podáním bolusu přípravku VELCADE bezprostředně nesouvisela. Mechanismus této příhody není znám, ačkoli jedním z důvodů může být autonomní neuropatie. Autonomní neuropatie může souviset s bortezomibem nebo bortezomib může zhoršit základní onemocnění jako je diabetická nebo amyloidózní neuropatie. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s anamnézou synkop při podávání léků, u kterých je známa souvislost s hypotenzí, nebo u dehydratovaných pacientů s recidivujícími průjmy nebo zvracením. Zvládnutí ortostatické/posturální hypotenze může vyžadovat úpravu dávkování antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti by měli být informováni o tom, že v případě výskytu závratí, točení hlavy nebo mdloby musejí vyhledat lékaře.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

U pacientů léčených přípravkem VELCADE byly hlášeny případy PRES. PRES je vzácný, často reverzibilní, rychle se vyvíjející neurologický stav, který se může projevit záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Pro potvrzení diagnózy se používá zobrazení mozku, preferenčně magnetická rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se objeví PRES, by měla být léčba přípravkem VELCADE ukončena.

Srdeční selhání

V průběhu léčby bortezomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerpace městnavého srdečního selhání a/nebo nový pokles ejekční frakce levé komory. Predisponujícím faktorem pro příznaky a projevy srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávající srdeční chorobou by měli být pečlivě sledováni.

Vyšetření elektrokardiogramu

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prolongace QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy

U pacientů léčených přípravkem VELCADE (viz bod 4.8) byla vzácně hlášena akutní difúzní infiltrativní choroba plicní neznámé etiologie jako např. pneumonitida, intersticiální pneumonie, plicní infiltrace a syndrom akutní respirační tísně (ARDS). Některé z těchto příhod byly fatální. Před zahájením léčby se doporučuje provést radiologické vyšetření hrudníku, aby se určil výchozí stav pro potenciální změny na plicích po léčbě.

Při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe) by měla být neprodleně stanovena diagnóza a pacienti by měli podstoupit vhodnou léčbu. Před pokračováním léčby přípravkem VELCADE je nutno zhodnotit poměr prospěch/riziko.

Dva pacienti, kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a přípravkem VELCADE k léčbě relapsu akutní myeloidní leukémie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim současného podávání vysoké dávky cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí se proto nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné pacienty s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bortezomib je metabolizován jaterními enzymy. Expozice bortezomibu se u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater zvyšuje; tyto pacienty je nutno léčit sníženými dávkami přípravku VELCADE a pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k rozvoji toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byl podáván VELCADE a souběžné léčivé přípravky, a kteří byli ve vážném zdravotním stavu, byly hlášeny vzácné případy jaterního selhání. K dalším hlášeným jaterním nežádoucím účinkům patří zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinémie a hepatitida. Tyto změny mohou být po vysazení bortezomibu reverzibilní (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Vzhledem ke skutečnosti, že bortezomib je cytotoxická látka a může rychle ničit maligní plazmatické buňky a buňky lymfomu z plášťových buněk, může se jako komplikace objevit syndrom nádorového rozpadu. K pacientům s rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s rozsáhlou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

Současné podávání některých léčiv

Pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 by měli být pečlivě sledováni. Při kombinaci bortezomibu se substráty CYP3A4 nebo CYP2C19 (viz bod 4.5) je zapotřebí postupovat opatrně.

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky by měly být potvrzeny normální jaterní funkce a pacientům by měla být věnována zvýšená pozornost (viz bod 4.5).

Reakce potenciálně zprostředkované imunokomplexy

Méně často byly hlášeny nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, jako např. sérová choroba, polyartritida s vyrážkou a proliferativní glomerulonefritida. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, bortezomib by měl být vysazen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* naznačují, že bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Na základě omezeného podílu (7 %) isoenzymu CYP2D6 na metabolismu bortezomibu nelze očekávat, že by slabý metabolický fenotyp CYP2D6 ovlivnil celkový metabolismus bortezomibu.

Studie interakcí léčivo - léčivo, která posuzovala účinek ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu, ukázala, že u bortezomibu (podávaného intravenózně) došlo ke střednímu zvýšení hodnoty AUC 35 % (CI_{90%} [1,032 až 1,772]); bylo to založeno na údajích od 12 pacientů. Proto by pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem) měli být pečlivě sledováni.

Ve studii interakcí léčivo - léčivo, která posuzovala účinek omeprazolu, účinného inhibitoru CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), se neprokázal významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu; bylo to založeno na údajích od 17 pacientů.

Studie interakcí léčivo - léčivo hodnotící vliv rifampicinu, účinného induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), ukázala na základě údajů od 6 pacientů průměrné snížení AUC bortezomibu o 45 %. Současné užívání bortezomibu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou) se tedy nedoporučuje, protože může být snížena účinnost.

V téže studii interakcí léčivo – léčivo byl hodnocen účinek dexamethasonu, slabšího induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaný intravenózně). Na základě údajů od 7 pacientů nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie interakcí léčivo – léčivo hodnotící účinek melfalanu – prednisonu na farmakokinetiku bortezomibu ukázala 17% zvýšení střední AUC bortezomibu (podávaného intravenózně) na základě údajů od 21 pacientů. Toto není považováno za klinicky významné.

V průběhu klinického hodnocení byly u pacientů s diabetem, kteří užívali perorální antidiabetika, méně často a často hlášeny případy hypoglykemie a hyperglykemie. U pacientů, kteří užívají perorální antidiabetika a jsou léčeni přípravkem VELCADE, je nutné pečlivě sledovat hladinu krevního cukru a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci po dobu léčby a další 3 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Pro bortezomib neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Teratogenní potenciál bortezomibu nebyl plně prozkoumán.

V neklinickém hodnocení nevykazoval bortezomib vliv na embryonální/fetální vývoj u laboratorních potkanů a králíků po podání nejvyšších dávek tolerovaných matkou. Studie se zvířaty zaměřené na vliv bortezomibu na průběh porodu a postnatální vývoj nebyly provedeny (viz bod 5.3). VELCADE by neměl být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu přípravkem VELCADE.

Jestliže je přípravek VELCADE podáván během těhotenství nebo pokud žena během léčby tímto lékem otěhotní, je nutno ji seznámit s možnými riziky pro plod.

Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu Celgene prevence početí pro thalidomid. Pacienti léčení přípravkem VELCADE v kombinaci s thalidomidem, by měli dodržovat program prevence těhotenství thalidomidu. Viz Souhrn údajů o přípravku thalidomid pro další informace.

Kojení

Není známo, zda je bortezomib vylučován do mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků přípravku VELCADE pro kojené dítě je nutno v průběhu léčby přípravkem VELCADE ukončit kojení.

Fertilita

S přípravkem VELCADE nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VELCADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Užívání přípravku VELCADE může souviset velmi často s únavou, často se závratěmi, méně často se synkopami a ortostatickou/posturální hypotenzí nebo často s neostrým viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Mezi závažné nežádoucí účinky, které byly při léčbě přípravkem VELCADE hlášeny méně často, patří srdeční selhání, syndrom lýzy nádoru, plicní hypertenze, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, akutní difúzní infiltrativní postižení plic a vzácně autonomní neuropatie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem VELCADE jsou nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně senzorické), bolest hlavy, parestezie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, pásový opar a bolest svalů.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Mnohočetný myelom

Nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 7 mají podle hodnocení zkoušejících přinejmenším možný nebo pravděpodobný příčinný vztah k léčbě přípravkem VELCADE. Tyto nežádoucí účinky jsou odvozeny ze sloučených údajů od 5476 pacientů, z nichž 3996 pacientů bylo léčeno přípravkem VELCADE v dávce 1,3 mg/m² a jsou zahrnuty v Tabulce 7.

Celkem byl VELCADE podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 7 byla vytvořena s použitím verze 14.1 MedDRA.

Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh, které nebyly pozorovány v klinických studiích.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem VELCADE v monoterapii nebo v kombinaci

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Pásový opar (vč. diseminovaného a očního), pneumonie*, infekce*, opar*, mykotické infekce*
	Méně časté	Infekce*, bakteriální infekce*, virová infekce*, seps (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida [#] , bakteriemie (vč. stafylokokové), hordeolum, chřipka, celulitida, infekce spojené se zdravotnickým zařízením, infekce kůže*, infekce ucha*, stafylokoková infekce*, zubní infekce*
	Vzácné	Meningitida (vč. bakteriální), infekce virem Epstein-Barrové, genitální opar, angína, mastoiditis, únavový syndrom po virové infekci
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Maligní neoplasma, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní neoplasma*
Poruchy krve a	Velmi časté	Trombocytopenie*, neutropenie*, anemie*

lymfatického systému	Časté	Leukopenie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anemie [#]
	Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha krevních destiček NOS, trombocytopenická purpura*, poruchy krve NOS, hemoragická diatéza, lymfocytická infiltrace
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém [#] , hypersenzitivita*
	Vzácné	Anafylaktický šok, amyloidóza, reakce typu III zprostředkovaná imunitními komplexy
Endokrinní poruchy	Méně časté	Cushingův syndrom*, hypertyreóza*, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
	Vzácné	Hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Dehydratace, hypokalemie*, hyponatremie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hypokalcemie*, enzymové abnormality*
	Méně časté	Syndrom lýzy nádoru, neprospívání*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Vzácné	Hypermagnesemie*, acidóza, nerovnováha elektrolytů*, městnnání tekutin, hypochloremie*, hyperfosfatemie*, hypovolemie, hyperchloremie, metabolické poruchy, deficience vitaminů řady B, deficience vitaminu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu
Psychiatrické poruchy	Časté	Porucha a narušení nálady*, úzkostná porucha*, porucha a narušení spánku*
	Méně časté	Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha*, zmatenost*, neklid
	Vzácné	Sebevražedné myšlenky*, psychotická porucha*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysesthesie*, neuralgie*
	Časté	Periferní motorická neuropatie, ztráta vědomí (vč. synkopy), závrat*, dysgeusie*, letargie, bolest hlavy*
	Méně časté	Třes, periferní sensorimotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti (včetně demence)*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie [#] , porucha rovnováhy, neurotoxita, křečové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischias, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie
	Vzácné	Nitrolební krvácení (vč. subarachnoidálního)*, otok mozku, transitorní ischemická ataka, porucha autonomního nervového systému, autonomní neuropatie, paréza hlavových nervů*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndrom mozkového kmene, cerebrovaskulární porucha, léze nervových kořenů, psychomotorická hyperaktivita, míšní komprese, kognitivní porucha NOS, motorická dysfunkce, porucha nervového systému NOS, radikulitida, slinění, hypotonie
Poruchy oka	Časté	Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida*,
	Méně časté	Krvácení oka*, infekce očních víček*, zánět oka*, diplopie, suché oko*, podráždění oka*, bolest oka, zvýšená tvorba slz, výtok z oka

	Vzácné	Korneální léze*, exoftalmus, retinitida, skotom, porucha oka (vč. očních víček) NOS, získaná dakryoadenitida, fotofobie, fotopsie, optická neuropatie#, různé stupně poškození zraku (až po slepotu)*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo*
	Méně časté	Dysakuze (vč. tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), dysakuze*, bolest ucha*
	Vzácné	Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha NOS
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční tamponáda#, kardio-pulmonární zástava*, srdeční fibrilace (vč. síní), srdeční selhání (vč. levého a pravého ventrikulárního)*, arytmie*, tachykardie*, palpitace, angina pectoris, perikarditida (vč. perikardiální efuze)*, kardiomyopatie*, ventrikulární dysfunkce*, bradykardie
	Vzácné	Flutter síní, srdeční infarkt*, atrioventrikulární blokáda*, kardiovaskulární porucha (vč. kardiogenního šoku), Torsade de pointes, nestabilní angina pectoris, poruchy srdečních chlopní*, nedostatečnost koronárních arterií, selhání levé komory, sinusová zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze*
	Méně časté	Cerebrovaskulární příhoda#, hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (vč. povrchové), oběhové selhání (vč. hypovolemického šoku), flebitida, návaly*, hematom (vč. periferního)*, špatná periferní cirkulace*, vaskulitida, hyperemie (vč. oční)*
	Vzácné	Periferní embolie, lymfedém, bledost, erytromelalgie, vazodilatace, změna zbarvení žil, žilní insuficience
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe*, epistaxe, infekce horních/dolních cest dýchacích*, kašel*
	Méně časté	Plicní embolie, pleurální efuze, plicní otok (vč. akutního), bronchospasmus, plicní alveolární krvácení#, chronická obstrukční plicní nemoc*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rhinorea, dysfonie, chrapt
	Vzácné	Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, porucha průdušek*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece do horních cest dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Příznaky nauzey a zvracení*, průjem*, zácpa
	Časté	Krvácení do gastrointestinálního traktu (vč. mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, distenze břicha, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (vč. gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence
	Méně časté	Pankreatitida (vč. chronické)*, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (vč. obstrukce tenkého střeva, ileu)*, abdominální diskomfort, ulcerace v ústech*, enteritida*, gastritida*, krvácení dásní, gastroesofageální reflux*, zánět gastrointestinálního traktu*, kolitida (vč. kolitidy způsobené clostridium difficile)*, ischemická kolitida#, gastrointestinální zánět*, dysfagie, dráždivý tračník, esofagitida, porucha gastrointestinálního traktu NOS, povlak jazyka, porucha motility gastrointestinálního traktu*, porucha slinných žláz*

	Vzácné	Akutní pankreatitida, peritonitida*, otok jazyka*, ascites, esofagitida, cheilitida, inkontinence stolice, gastrointestinální ulcerace a perforace*, atonie análního svěrače, megakolon, únik stolice, puchýře v orofaryngu*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změna vyprazdňovacích návyků, proktalgie, abnormální stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Abnormální hodnoty jaterních enzymů*
	Méně časté	Hepatotoxicita (vč. poruchy jater), hepatitida*, cholestáza
	Vzácné	Selhání jater, hepatomegalie, Budd-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá kůže
	Méně časté	Erythema multiforme, kopřivka, akutní febrilní neutrofilová dermatóza, toxické kožní erupce, toxická epidermální nekrolýza [#] , Stevens-Johnsonův syndrom [#] , dermatitida*, porucha vlasů*, petechie, ekchymóza, kožní léze, purpura, kožní noduly*, psoriáza, hyperhidróza, noční pocení, dekubitus [#] , akné*, puchýře, porucha pigmentace*
	Vzácné	Kožní reakce, Jessnerova lymfocytární infiltrace, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, podkožní krvácení, livedo reticularis, zatvrdnutí kůže, papuly, fotosensitivní reakce seborea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest končetin, svalová slabost
	Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy
	Vzácné	Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistule, kloubní efuze, bolest čelisti, porucha kostí, infekce a zánět svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*, synoviální cysta
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Porucha ledvin*
	Méně časté	Akutní selhání ledvin, chronické selhání ledvin*, infekce močových cest*, známky a příznaky v močových cestách*, porucha mikce*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakisurie
	Vzácné	Podrážděný močový měchýř
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení, bolest genitálu*, erektilní dysfunkce
	Vzácné	Porucha varlat*, prostatitida, onemocnění prsů u žen, citlivost nadvarlat, epididymitida, bolest pánve, ulcerace vulvy
Vrozené, familiální a genetické vady	Vzácné	Aplazie, gastrointestinální malformace, ichtyóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Otok (vč. periferního), zimnice, bolest*, pocit nemoci*
	Méně časté	Narušení celkového fyzického zdraví*, otok obličeje*, reakce v místě injekce*, porucha sliznic*, bolest na hrudi, porucha chůze, pocit chladu, extravazace*, komplikace spojené se zavedením katetru*, změna pocitu žízně, pocit tíhy na hrudi, pocit změny tělesné teploty*, bolest v místě injekce*
	Vzácné	Úmrtí (vč. náhlého), multiorgánové selhání, krvácení v místě injekce*, hernie (vč. hiátu)*, špatné hojení*, zánět, felbitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katetru, pocit cizího tělesa
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální analýza proteinů*, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy*, zvýšení C-reaktivního proteinu

	Vzácné	Abnormální krevní plyny*, abnormality EKG (vč. prodloužení QT)*, abnormální INR*, snížení pH žaludku, zvýšení agregace krevních destiček, zvýšení troponinu I, virová identifikace a sérologie, abnormální analýza moči*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Pád, zhmoždění
	Vzácné	Transfuzní reakce, zlomeniny*, rigor*, poranění obličeje, poranění kloubů, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození*
Chirurgické a léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

NOS = není dále specifikováno

* Zahmutí více než jednoho preferovaného termínu MedDRA

Post-marketingové hlášení nežádoucího účinku

Lymfom z plášťových buněk

Bezpečnostní údaje u pacientů s lymfomem z plášťových buněk byly hodnoceny u 240 pacientů léčených přípravkem VELCADE v doporučené dávce 1,3 mg/m² v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP) v porovnání s 242 pacienty léčenými rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem [R-CHOP] byly relativně konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s mnohočetným myelomem, přičemž hlavní rozdíly jsou popsány dále. Dalšími zjištěnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním kombinované léčby (VcR-CAP) byla infekce virem hepatitidy B (< 1 %) a ischemie myokardu (1,3 %). Podobné incidence těchto příhod v obou léčebných ramenech naznačily, že nežádoucí účinky nelze přisoudit přípravku VELCADE samotnému. Zaznamenávanými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z plášťových buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o ≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorké neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitidy a poruchy ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni VcR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni VcR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni VcR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možná nebo pravděpodobně příčinně související s přípravkem VELCADE.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 8 byla vytvořena s použitím MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z plášťových buněk léčených VcR-CAP

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie*
	Časté	Sepse (včetně septického šoku)*, herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), infekce herpetickým virem*, bakteriální infekce*, infekce horních/dolních cest dýchacích*, plísňové infekce*, herpes simplex*
	Méně časté	infekce virem hepatitidy B*, bronchopneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, febrilní neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita*
	Méně časté	Anafylaktická reakce
Poruchy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu

metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hyponatremie*, diabetes mellitus*, retence tekutin
	Méně časté	Syndrom lýzy tumoru
Psychiatrické poruchy	Časté	Poruchy a narušení spánku*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní senzorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie*
	Časté	Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní sensorimotorická neuropatie, točení hlavy*, dysgeusie*, autonomní neuropatie
	Méně časté	Nerovnováha autonomního nervového systému
Poruchy oka	Časté	Abnormální vidění*
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Dysakuse (včetně tinnitu)*
	Méně časté	Vertigo*, zhoršení sluchu (až do a včetně hluchoty)
Srdeční poruchy	Časté	srdeční fibrilace (včetně síníové), arytmie*, srdeční selhání (včetně selhání levé a pravé komory)*, ischemie myokardu, komorová dysfunkce*
	Méně časté	Kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku)
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze*, hypotenze*, ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost*, kašel*, škytavka
	Méně časté	Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie, pneumonitida, plicní hypertenze, plicní edém (včetně akutního)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Symptomy nauzey a zvracení*, průjem*, stomatitida*, zácpa
	Časté	Gastrointestinální krvácení (včetně slizničního)*, abdominální distenze, dyspepsie, orofaryngeální bolesti*, gastritida*, vředy v ústech*, abdominální dyskomfort, dysfagie, gastrointestinální zánět*, bolesti břicha (včetně gastrointestinálních bolestí a bolestí sleziny)*, orální poruchy*
	Méně časté	Kolitida (včetně Clostridium difficile)*
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch)
	Méně časté	Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Poruchy ochlupení *
	Časté	Svědění*, dermatitida*, vyrážka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spasmy*, muskuloskeletální bolesti*, bolesti v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, slabost
	Časté	Edém (včetně periferního), zimnice, reakce v místě injekce*, celkový pocit nemoci*
Vyšetření	Časté	Hyperbilirubinemie*, abnormální výsledky analýz proteinů*, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

* Sloučení více preferovaných termínů MedDRA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace viru herpes zoster

Mnohočetný myelom

Antivirová profylaxe byla podávána 26 % pacientů v rameni Vc+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině Vc+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z pláštěvých buněk

V rameni VcR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni VcR-CAP byla 10,7 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe nepodávala, v porovnání s 3,6 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe podávala (viz bod 4.4).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Lymfom z plášťových buněk

Infekce HBV s fatálními důsledky se objevila u 0,8 % (n=2) pacientů ve skupině neléčené přípravkem VELCADE (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 % (n=1) pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (VcR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených VcR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % vs 1,2 %, v uvedeném pořadí)

Periferní neuropatie u kombinovaných režimů

Mnohočetný myelom

Incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů ze studií, kde byl VELCADE podáván jako indukční léčba v kombinaci s dexamethasonem (studie IFM-2005-01) a dexamethasonem - thalidomidem (studie MMY-3010), je uvedena v následující tabulce:

Tabulka 9: Incidence periferní neuropatie během indukční léčby podle toxicity a ukončení léčby kvůli periferní neuropatii

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	VcDx (N = 239)	TDx (N = 126)	VcTDx (N = 130)
Incidence PN (%)				
Všechny stupně PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupeň 3 PN	< 1	5	0	5
Ukončení kvůli PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VcDx = VELCADE, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

Poznámka: Periferní neuropatie zahrnuje preferované termíny: neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, a polyneuropatie.

Lymfom z plášťových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl přípravek VELCADE podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CAP), je incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů uvedena v následující tabulce:

Tabulka 10: incidence periferní neuropatie ve studii LYM-3002 podle toxicity a ukončení léčby v důsledku periferní neuropatie

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidence PN (%)		
PN všech stupňů	30	29
PN stupně 2 a vyššího	18	9
PN stupně 3 a vyššího	8	4
Ukončení kvůli PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=VELCADE, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison; R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; PN=periferní neuropatie

Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní sensorická neuropatie, neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z plášťových buněk

V rameni VcR-CAP bylo 42,9% a 10,4 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a ≥ 75 let, v uvedeném pořadí. I když u pacientů ve věku ≥75 let byly oba režimy jak VcR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině VcR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

Zaznamenané rozdíly v profilu bezpečnosti přípravku VELCADE podaného subkutánně oproti intravenóznímu podání u monoterapie

Pacienti, kteří dostávali VELCADE ve studii fáze III subkutánně, měli ve srovnání s intravenózním podáním o 13 % nižší celkový výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou stupně 3 nebo vyššího a

o 5 % nižší výskyt ukončení léčby přípravkem VELCADE. Celkový výskyt průjmu, gastrointestinální bolesti a bolesti břicha, astenie, infekce horních cest dýchacích a periferní neuropatie byl o 12 % - 15 % nižší ve skupině se subkutánním podáním než u intravenózního podání. Dále byl výskyt periferní neuropatie stupně 3 nebo vyššího o 10 % nižší a podíl ukončení léčby kvůli periferní neuropatii byl o 8 % nižší u subkutánního podání než u intravenózního podání.

U šesti procent pacientů byly po subkutánním podání hlášeny lokální nežádoucí účinky, většinou zarudnutí. Případy se vrátily k normálu za střední dobu 6 dní; u 2 pacientů bylo nutno změnit dávku. U dvou (1 %) pacientů byly hlášeny závažné reakce; v 1 případě pruritus a v 1 případě zarudnutí.

Výskyt úmrtí během léčby byl 5 % u subkutánního podání a 7 % u intravenózního podání. Incidence úmrtí kvůli progresi onemocnění byla 18 % u subkutánního podání a 9 % u intravenózního podání.

Opětovná léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

Ve studii, ve které byl VELCADE podáván jako opětovná léčba u 130 pacientů s recidivujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující VELCADE, nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25% pacientů byli trombocytopenie (55 %), neuropatie (40 %), anemie (37 %), průjem (35 %), a zácpa (28 %). Periferní neuropatie všech stupňů byla pozorována u 40 % pacientů a periferní neuropatie ≥ 3 stupně byla pozorována u 8,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázeno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními důsledky (Předklinické studie kardiiovaskulární bezpečnosti, viz bod 5.3).

Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování by měly být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpůrná terapie k udržení krevního tlaku (např. tekutiny, hypertenziva, a/nebo inotropní látky) a tělesné teploty (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX32.

Mechanismus účinku

Bortezomib je proteazomový inhibitor. Byl specificky navržen tak, aby inhiboval chymotrypsinu podobnou aktivitu proteazomu 26S savčích buněk. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubiquitní proteiny. Ubiquitní-proteazomový metabolismus hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabraňuje cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, jejímž konečným výsledkem je odumření nádorových buněk.

Bortezomib je vysoce selektivní pro proteazom. Při koncentraci 10 μ M bortezomib neinhibuje žádný ze širokého spektra sledovaných receptorů a proteáz a je více než 1 500krát selektivnější pro proteazom než pro další preferovaný enzym. Kinetika inhibice proteazomu byla hodnocena *in vitro* a

bylo zjištěno, že bortezomib disociuje z proteazomu s $t_{1/2}$ 20 minut, což prokazuje, že inhibice proteazomu bortezomibem je reverzibilní.

Inhibice proteazomu vyvolaná bortezomibem ovlivňuje nádorové buňky mnoha způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na alteraci regulačních proteinů, které kontrolují progresi buněčného cyklu a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF- κ B je transkripční faktor, jehož aktivace je vyžadována pro mnoho aspektů tumorigeneze, včetně buněčného růstu a přežívání, angiogeneze, interakcí mezi buňkami a tvorby metastáz. U myelomu ovlivňuje bortezomib schopnost myelomových buněk interagovat s mikroprostředím kostní dřeně.

Experimenty ukázaly, že bortezomib je cytotoxický pro různé druhy nádorových buněk a že nádorové buňky jsou citlivější na proapoptotický účinek proteazomové inhibice než buňky normální. Bortezomib vyvolává snížení růstu nádorů *in vivo* u mnoha modelových nádorů používaných v preklinice včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro*, *ex-vivo* a zvířecích modelů s bortezomibem naznačují, že bortezomib zvyšuje diferenciaci a aktivitu osteoblastů a inhibuje funkci osteoklastů. Tyto účinky byly pozorovány u pacientů s mnohočetným myelomem při pokročilém osteolytickém onemocnění a léčbě bortezomibem.

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem

Prospektivní mezinárodní randomizovaná (1 : 1) otevřená klinická studie (MMY-3002VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání přípravku VELCADE (1,3 mg/m² intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) ke zlepšení času do progresce (time to progression = TTP). Léčba byla podávána po maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progresce onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Střední věk pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a střední hodnota výkonnostního stavu podle Karnofského byla 80. Pacienti trpěli myelomem IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem krevních destiček 221,5x 10⁹/l. Podobný podíl pacientů měl clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (3 % v každém rameni).

V předem specifikované době průběžné analýzy bylo dosaženo primárního cílového parametru, doby do progresce, a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba Vc+M+P. Střední doba dalšího sledování byla 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po střední době dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky signifikantní přínos u přežití ve skupině Vc+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na přípravku VELCADE. Medián přežití pro skupinu léčenou Vc+M+P byl 56,4 měsíce ve srovnání s 43,1 měsíce ve skupině M+P. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti po konečném vyhodnocení přežití ve studii VISTA

Cílový parametr účinnosti	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
Doba do progresce –		
Příhody n (%)	101 (29)	152 (45)
Medián ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
poměr rizika ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
hodnota p ^c	0,000002	
Přežití bez progresce		
Příhody n (%)	135 (39)	190 (56)
Medián ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)

Poměr rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
hodnota p ^c	0.00001	
Celkové přežití* Příhody (úmrtí) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián^a (95% CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
hodnota p ^c	0,00043	
Poměr odpovědí populace ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
hodnota p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Snížení sérového M-proteinu populace ^g n = 667	n = 336	n = 331
> = 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Doba do první odezvy u CR + PR		
Medián	1,4 mo	4,2 mo
Střední^{ra} trvání odezvy		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Doba do další léčby		
Příhody n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Poměr rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
hodnota p ^c	< 0,000001	

^a odhad podle Kaplan-Meiera.

^b Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β_2 -mikroglobulin, albumin a území. Poměr rizika menší než 1 naznačuje výhodu pro VMP

^c Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β_2 -mikroglobulin, albumin a území

^d hodnota p pro poměr odpovědí (CR + PR) z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

^e Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

^f CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

^g Všichni randomizovaní pacienti se sekreторickým onemocněním

* Aktualizace přežití je založena na střední době dalšího sledování 60,1 měsíce

mo: měsíce

CI = interval spolehlivosti

Pacienti, u nichž je vhodná transplantace kmenových buněk

K průkazu bezpečnosti a účinnosti přípravku VELCADE ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci s dalšími cytostatiky byly provedeny dvě randomizované otevřené multicentrické studie fáze III (IFM-2005-01, MMY-3010) u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem v indukční léčbě před transplantací kmenových buněk.

Ve studii IFM-2005-01 byl VELCADE v kombinaci s dexamethasonem (VcDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s VcDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z přípravku VELCADE (1,3 mg/m² podávaného

intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a dexamethasonu (40 mg/den ve dnech 1 až 4 a ve dnech 9 až 12 v 1. a 2. cyklu a ve dnech 1 až 4 ve 3. a 4. cyklu).

Autologní transplantáty kmenových buněk byly přijaty u 198 (82 %) pacientů ve skupině VDDx a 208 (87 %) pacientů ve skupině VcDx, velká většina pacientů podstoupila jednu transplantaci proceduru. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve studii byl 57 let, 55 % byli muži a 48 % pacientů mělo vysoce rizikovou cytogenetiku. Medián trvání léčby byl 13 týdnů u skupiny s VDDx a 11 týdnů u skupiny s VcDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly.

Primárním výstupem účinnosti studie byl poměr odpovědí CR + nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s přípravkem VELCADE v kombinaci s dexamethasonem. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly podíl odpovědí (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ze studie IFM-2005-01

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

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT = intent to treat; RR = poměr odpovědí; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio

* Primární výstup

^a OR pro podíl odpovědí založený na Mantel-Haenszel stanovení poměr rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.

^b Poměr odpovědí po druhé transplantaci u subjektů, kteří dostali druhou transplantaci (42/240 [18%] u VcDx skupiny a 52/242 [21%] u skupiny VDDx).

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Vc.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba přípravkem VELCADE v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (VcTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s VxTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z přípravku VELCADE (1,3 mg/m² podávaného dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11 s následným 17denním obdobím klidu ode dne 12 do dne 28), dexamethasonu (40 mg podávaných perorálně ve dnech 1 až 4 a dnech 8 až 11) a thalidomidu (podávaného perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14, se zvýšením na 100 mg ve dnech 15 – 28 a dále na 200 mg denně).

Jednorázová autologní transplantace kmenových buněk byla podána 105 (81 %) pacientům ve skupině s VcTDx a 78 (61 %) pacientům ve skupině s TDx. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve skupině s VcTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s VcTDx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce riziková oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6 a byl konzistentní ve všech léčebných skupinách.

Primárním výstupem účinnosti studie byl poměr odpovědí po indukci a po transplantaci (CR + nCR). Statisticky významný rozdíl (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s přípravkem VELCADE v kombinaci s dexamethasonem a thalidomidem. Druhotné výstupy účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

Výstupy	VcTDx	TDx	OR; 95% CI; P hodnota ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populace)	N = 127 (ITT populace)	
<i>*RR (po indukci)</i>			
CR + nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (po transplantaci)</i>			
CR + nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT=intenton to treat; RR=poměr odpovědí; Vc = VELCADE; VcTDx = VELCADE, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason;

PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

* Primární výstup

^a OR pro podíl odpovědí založený na Mantel-Haenszel stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochran Mantel-Haenszelova testu.

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující Vc.

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem

Bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE (podaného intravenózně) byly hodnoceny ve dvou studiích při doporučené dávce 1,3 mg/m²: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů v relapsu nebo s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 – 3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů v relapsu a s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresse onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba přípravkem VELCADE k prodloužení doby do progresse onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila poměr odpovědí ve srovnání s léčbou dexamethasonem (viz Tabulka 14) u všech pacientů včetně pacientů, kteří obdrželi jednu předchozí léčbu. Dle výsledku předem plánované průběžné analýzy bylo na doporučení monitorovací komise uzavřeno rameno s dexamethasonem a všem pacientům zařazeným do skupiny s dexamethasonem byla nabídnuta léčba přípravkem VELCADE bez ohledu na stav jejich onemocnění. Z důvodů této časné změny byl medián trvání dalšího sledování (follow-up) žijících pacientů 8,3 měsíce. U obou skupin pacientů, jak u těch, kteří nereagovali na svou poslední předcházející léčbu, tak i těch, kteří byli citliví k léčbě, bylo celkové přežití významně delší a podíl odpovědí na léčbu byl významně vyšší v rameni pacientů, kteří dostávali VELCADE.

Z 669 pacientů zařazených do studie bylo 245 (37 %) ve věku 65 let nebo starších. Nezávisle na věku byly parametry odpovědi i TTP významně lepší u přípravku VELCADE. Bez ohledu na výchozí hladiny β_2 -mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresse, celková doba přežití i poměr odpovědí) významně zlepšeny v rameni s přípravkem VELCADE.

U refrakterní populace pacientů studie fáze II byly odpovědi hodnoceny nezávislou hodnotitelskou komisí podle kritérií Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně, European Bone Marrow Transplant Group. Medián přežití všech zařazených pacientů byl 17 měsíců (rozmezí < 1 až 36+ měsíců). Tato doba přežití byla delší než medián 6 až 9 měsíců předpokládaný pro stejnou populaci pacientů konzultanty zkoušejících. Multivariační analýzou bylo zjištěno, že poměr odpovědí byl nezávislý na typu myelomu, stavu onemocnění, stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl poměr odpovědí 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl poměr odpovědí 31 % (21/67).

Tabulka 14: Souhrn výsledků onemocnění ze studií fáze III (APEX) a fáze II

	Fáze III		Fáze III		Fáze III		Fáze II
	Všichni pacienti		1 předchozí léčba		> 1 předchozí léčba		≥ 2 předchozí léčby
Události závislé na čase	Vc n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, dny [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
přežití 1 rok % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Nejlepší odpověď (%)	Vc n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vc n=128	Dex n=110	Vc n=187	Dex n=202	Vc n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) _b	56 (18) _b	57 (45) _d	29 (26) ^d	64 (34) _b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medián trvání Dny (měsíce)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Doba do odpovědi CR + PR (dny)	43	43	44	46	41	27	38*

^a populace se záměrem léčení (Intent to treat - ITT)

^b hodnota p ze stratifikovaného log-rank testu; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu p < 0,0001

^c reagující populace, včetně pacientů, kteří měli patrné onemocnění na začátku léčby a obdrželi alespoň 1 dávku sledovaného léčivého přípravku

^d hodnota p z Cochran-Mentel-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu

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

NA = neuplatňuje se, NE = nestanoveno

TTP = doba do progresu

CI = interval spolehlivosti

Vc = VELCADE; Dex = dexamethason

CR = úplná odpověď; nCR = téměř úplná odpověď

PR = částečná odpověď; MR = minimální odpověď

Ve studii fáze II mohli pacienti, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi při samostatné léčbě přípravkem VELCADE, dostat vysokou dávku dexamethasonu společně s přípravkem VELCADE. Protokol dovoloval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně přípravkem VELCADE dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s přípravkem VELCADE dostávalo celkem 74 hodnocených pacientů. Při kombinované léčbě vykázalo nebo dosáhlo zlepšení odpovědi 18 % pacientů [MR (11 %) nebo PR (7 %)].

Klinická účinnost přípravku VELCADE po subkutánním podání u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem

Účinnost a bezpečnost subkutánního podání přípravku VELCADE oproti intravenóznímu podání srovnávala otevřená randomizovaná non-inferiorní studie fáze III. Tato studie zahrnovala 222 pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 tak, že dostávali 1,3 mg/m² přípravku VELCADE buď subkutánně, nebo intravenózně po dobu 8 cyklů.

U pacientů, u kterých nedošlo po 4 cyklech k optimální odpovědi [nižší než kompletní odpověď (Complete response = CR)] na léčbu samotným přípravkem VELCADE, bylo povoleno užívat dexamethason v dávce 20 mg denně v den podání přípravku VELCADE a následující den. Vyloučení byli pacienti s výchozí periferní neuropatií stupně ≥ 2 nebo počtem krevních destiček < 50 000/μl. Odpověď bylo možné vyhodnotit u 218 pacientů.

Tato studie dosáhla primárního cíle non-inferiority odpovědi (CR + PR) po 4 cyklech monoterapie přípravkem VELCADE jak u subkutánního tak i intravenózního podání, 42 % v obou skupinách. Také sekundární cílové parametry účinnosti související s odpovědí na léčbu a dobou do příhody byly konzistentní pro subkutánní a intravenózní podání (Tabulka 15).

Tabulka 15: Souhrn analýzy účinnosti srovnávající subkutánní a intravenózní podání přípravku VELCADE

	VELCADE intravenózní rameno n = 73	VELCADE subkutánní rameno n = 145
Populace s hodnotitelnou odpovědí		
Podíl léčebných odpovědí po 4 cyklech n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-hodnota ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Podíl léčebných odpovědí po 8 cyklech n (%)		
ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
p-hodnota ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populace Intent to Treat^b	n = 74	n = 148
TTP, měsíce	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6;10,6)	(8,5;11,7)
poměr rizika (95% CI) ^c	0,839 (0,564;1,249)	
p-hodnota ^d	0,38657	
Přežití bez progresu, měsíce	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7;9,8)	(8,1;10,8)
Poměr rizika (95% CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-hodnota ^d	0,295	
Celkové jednoleté přežití (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-hodnota je pro non-inferioritní hypotézu, že rameno s.c. udrží alespoň 60 % odpovědi ramene i.v.

^b Studie se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno přípravkem VELCADE.

^c Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^d Log rank test přizpůsobený pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^e Střední doba sledování je 11,8 měsíce.

Kombinovaná léčba přípravkem VELCADE s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (klinické hodnocení DOXIL MMY-3001)

Bylo provedeno randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, do něhož bylo zařazeno 646 pacientů. V tomto klinickém hodnocení se porovnávala bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin a monoterapie přípravku VELCADE u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu, a u nichž nedocházelo k progresi při léčbě na bázi antracyklinů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla TTP, sekundární cílové parametry účinnosti byly OS a ORR (CR+PR) za použití kritérií European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Evropská skupina pro transplantace krve a kostní dřeně).

Na základě předběžné analýzy definované protokolem (po výskytu 249 příhod TTP) bylo přistoupeno k předčasnému ukončení klinického hodnocení z důvodu účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45% (95% CI; 29-57%, p<0,0001) u pacientů s kombinovanou léčbou přípravkem VELCADE a pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Medián TTP byl 6,5 měsíců v

případě pacientů na monoterapii přípravkem VELCADE, v porovnání s 9,3 měsíci u pacientů s kombinovanou terapií přípravkem VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.

Závěrečná analýza u OS byla provedena při mediánu doby sledování 8,6 roku a neprokázala významný rozdíl v OS mezi oběma léčebnými rameny. Medián OS byl 30,8 měsíců (95% CI; 25,2-36,5 měsíců) u pacientů na monoterapii přípravkem VELCADE a 33,0 měsíců (95% CI; 28,9-37,1 měsíců) s kombinovanou terapií přípravkem VELCADE plus pegylovaný liposomální doxorubicin.

Kombinovaná léčba přípravkem VELCADE s dexamethasonem

Za nepřítomnosti přímého srovnání přípravku VELCADE a přípravku VELCADE v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene přípravku VELCADE v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií přípravku VELCADE z různých randomizovaných klinických hodnocení fáze III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) při stejné indikaci provedena statistická analýza párové shody.

Analýza párové shody je statistická metoda, jejímž prostřednictvím se dosáhne srovnatelnosti pacientů v léčebné skupině (např. přípravek VELCADE v kombinaci s dexamethasonem) a pacientů ve srovnávací skupině (např. přípravek VELCADE) vůči matoucím faktorům, a sice prostřednictvím spárování studijních subjektů. Tím dojde k minimalizaci vlivu pozorovaných matoucích faktorů při odhadu účinků léčby za použití nerandomizovaných dat.

Bylo identifikováno sto dvacet sedm párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (odds ratio [relativní riziko] 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio [poměr rizik] 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pro VELCADE v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií přípravku VELCADE

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relapsu mnohočetného myelomu. přípravkem VELCADE. Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby přípravkem VELCADE. Sto třicet pacientů (≥ 18 let věku) s mnohočetným myelomem, kteří již dříve měli alespoň částečnou odpověď na VELCADE, bylo opakovaně léčeno až do progresu. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě, byla zahájena léčba přípravkem VELCADE na poslední tolerované dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) nebo $\leq 1,0 \text{ g/m}^2$ ($n = 37$), ve dnech 1, 4, 8 a 11 každé 3 týdny pro maximálně 8 cyklů buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s dexamethasonem dle standardu péče. Dexamethason byl podáván v kombinaci s přípravkem VELCADE až 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávali dexamethason v průběhu VELCADE opakovaných cyklů léčby přípravkem VELCADE. Primárním endpointem byla nejlepší odpověď na opakovanou léčbu podle hodnocení EMBT kritérií. Celková nejlepší odpověď (CR + PR) na opakovanou léčbu u 130 pacientů byla 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinická účinnost u dosud neléčeného lymfomu z pláštěvých buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace přípravku VELCADE, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (VcR-CAP; $n=243$) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP; $n=244$) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (stadia II, III nebo IV). Pacienti v rameni VcR-CAP dostávali přípravek VELCADE ($1,3 \text{ mg/m}^2$; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m^2 i.v. 1. den; cyklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. 1. den; doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. 1. den a prednison 100 mg/m^2 perorálně 1. až 5. den 21denního léčebného cyklu přípravkem VELCADE. Pacientům s odpovědí poprvé doloženou v 6. cyklu byly podány dva další cykly.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progresu nemoci, dobu do další protilymfomové léčby, trvání intervalu bez léčby, celkový výskyt odpovědi a výskyt úplné odpovědi, celkové přežití a trvání odpovědi.

Demografické a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyvážené: medián věku pacientů byl 66 let, 74 % byli muži, 66 % byli běloši a 32 % Asiaté, 69 % pacientů mělo pozitivní aspirát kostní dřeně a/nebo pozitivní biopsii kostní dřeně pokud jde o lymfom z plášťových buněk, 54 % pacientů mělo skóre mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index - IPI) ≥ 3 a 76 % mělo nemoc ve stadiu IV. Trvání léčby (medián=17 týdnů) a trvání následného sledování (medián=40 měsíců) byly v obou léčebných ramenech srovnatelné. Pacienti v obou léčebných ramenech dostali léčbu s mediánem 6 cyklů, přičemž 14 % subjektů ve skupině VcR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině VcR-CAP a 82 % ve skupině R-CHOP.

Ve skupině VcR-CAP bylo v porovnání se skupinou R-CHOP (medián=14,4 měsíce) pozorováno 59% zlepšení primárního kritéria hodnocení přežití bez progresu nemoci (poměr rizik [HR]=0,63; $p < 0,001$) (medián=24,7 měsíce). Statisticky významný přínos ve prospěch léčebné skupiny VcR-CAP byl pozorován ohledně doby do progresu nemoci, doby do další protilymfomové léčby, trvání intervalu bez léčby a celkové míry úplné odpovědi. Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině VcR-CAP (42,1 měsíce) v porovnání se skupinou R-CHOP (18 měsíců) více než dvojnásobný a trvání celkové odpovědi bylo ve skupině VcR-CAP o 21,4 měsíce delší. Při mediánu trvání následného pozorování 40 měsíců zvýhodňoval medián doby celkového přežití (56,3 měsíce ve skupině R-CHOP a ve skupině VcR-CAP nebyl dosažen) skupinu VcR-CAP, (odhadovaný poměr rizik HR=0,80; $p=0,173$). Byl zde trend k prodloužení celkovému přežití zvýhodňující skupinu VcR-CAP; odhadovaná míra přežití po 4 letech byla 53,9 % ve skupině R-CHOP a 64,4 % ve skupině VcR-CAP. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 16:

Tabulka 16: výsledky účinnosti ze studie LYM-3002

Cílový parametr účinnosti	VcR-CAP	R-CHOP	
n: všichni zařazení pacienti (ITT)	243	244	
Přežití bez progresu nemoci (IRC)^a			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^{db} (95% CI)=0,63 (0,50;0,79)
Medián ^c (95% CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	hodnota $p^d < 0,001$
Výskyt odpovědi			
n: pacienti vyhodnotitelní na odpověď	229	228	
Celková úplná odpověď ^e (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95(41,7 %)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) hodnota $p^g=0,007$
Celková radiologická odpověď ^e (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) hodnota $p^g=0,275$

^a Na základě vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí (pouze radiologické údaje).

^b Odhad poměru rizik je založen na Coxově modelu stratifikovaném podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu VcR-CAP.

^c Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).

^d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

^e Použil se Mantel-Haenszelův odhad běžného odds ratio pro stratifikované tabulky, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Odds ratio (OR) > 1 ukazuje na výhodu VcR-CAP.

^f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

^g Hodnota p z Cochran-Mentel-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

^h Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

CR=úplná odpověď; CRu=nepotvrzená úplná odpověď; PR=částečná odpověď; CI=interval spolehlivosti, HR=poměr rizik; OR= Odds Ratio; ITT=intent to treat

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině VcR-CAP a 16,1 měsíců ve skupině R-CHOP (poměr rizik [HR]=0,51; $p < 0,001$). Statisticky významný přínos ($p < 0,001$) ve prospěch skupiny léčené VcR-CAP oproti R-CHOP byl pozorován u TTP (medián 30,5 oproti 16,1 měsíců), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 měsíce) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 měsíce). Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině VcR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině VcR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsíce ve skupině R-CHOP. Při mediánu trvání následného sledování 40 měsíců

zvýhodňoval medián doby celkového přežití (56,3 měsíce ve skupině R-CHOP a ve skupině VcR-CAP nebyl dosažen) skupinu VcR-CAP, (odhadovaný poměr rizik $HR=0,80$; $p=0,173$). Byl zde trend k prodlouženému celkovému přežití zvýhodňující skupinu VcR-CAP; odhadovaná míra přežití po 4 letech byla 53,9 % ve skupině R-CHOP a 64,4 % ve skupině VcR-CAP.

Pacienti s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců (AL)

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie fáze I/II, aby se stanovila bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE u pacientů s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců. Během studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika a VELCADE nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 vyhodnotitelných pacientů léčených dávkou $1,6 \text{ mg/m}^2$ za týden a $1,3 \text{ mg/m}^2$ dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaná četnost jednoletého přežití byla v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VELCADE u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom a lymfom z pláštěvých buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu v dávce $1,0 \text{ mg/m}^2$ a $1,3 \text{ mg/m}^2$ 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 a 112 ng/ml . Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku $1,0 \text{ mg/m}^2$ a od 89 do 120 ng/ml pro dávku $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky $1,3 \text{ mg/m}^2$ pacientům s mnohočetným myelomem ($n = 14$ v intravenózní skupině, $n = 17$ v subkutánní skupině) byla celková systémová expozice po opakovaném podání (AUC_{last}) stejná pro subkutánní i intravenózní podání. C_{max} po s.c. podání ($20,4 \text{ ng/ml}$) byla nižší než po i.v. (223 ng/ml). Geometrický průměr AUC_{last} byl 0,99 a 90% CI byl 80,18 % - 122,80 %.

Distribuce v organismu

Průměrný distribuční objem (V_d) bortezomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo $1,3 \text{ mg/m}^2$ pacientům s mnohočetným myelomem. Tyto údaje svědčí o tom, že je bortezomib významně distribuován do periferních tkání. V koncentracích bortezomibu v rozmezí od 0,01 do $1,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ činila vazba na lidské plazmatické proteiny *in vitro* v průměru 82,9 %. Frakce bortezomibu vázaného na plazmatické proteiny nebyla závislá na koncentraci.

Biotransformace

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými izoenzymy cytochromu P450 vzniklými expresí cDNA ukazují, že bortezomib je přednostně oxidativně metabolizován enzymy 3A4, 2C19 a 1A2 cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je deboronace na dva deboronované metabolity, které následně podléhají hydroxylaci na několik metabolitů. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazují aktivitu jako inhibitory proteazomu 26S.

Eliminace z organismu

Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) bortezomibu po opakovaném podání se pohyboval v rozmezí 40 - 193 hodiny. Bortezomib je eliminován rychleji po první dávce ve srovnání s následnými dávkami. Průměrná celková tělesná clearance byla 102 a 112 l/h po první dávce u dávek $1,0 \text{ mg/m}^2$ a $1,3 \text{ mg/m}^2$ a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách $1,0 \text{ mg/m}^2$ a $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Speciální populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku bortezomibu byl hodnocen ve studii fáze I během prvního léčebného cyklu, do níž bylo zahrnuto 61 pacientů primárně se solidními nádory a různými stupni jaterní poruchy, s dávkami bortezomibu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměnila mírná porucha funkce jater AUC bortezomibu při normalizované dávce. AUC bortezomibu při normalizované dávce však byly u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater zvýšeny o přibližně 60 %. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka a tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat (viz bod 4.2 Tabulka 6).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří byli podle hodnot clearance kreatininu (CrCl) rozděleni do následujících skupin: normální (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mírná porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3), byla provedena farmakokinetická studie. Do této studie byla zahrnuta také skupina dialyzovaných pacientů, kterým byl přípravek podáván po dialýze (n = 8). Pacientům byl podáván VELCADE intravenózně v dávkách 0,7 až 1,3 mg/m² dvakrát týdně. Expozice přípravku VELCADE (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bortezomib vykazoval pozitivní klastogenní účinek (strukturální chromozomální aberace) při *in vitro* stanovení chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínských křečků (CHO) v nízkých koncentracích jako je 3,125 µg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenicity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleolárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryo-fetální letalitu při toxických dávkách pro matku, avšak nikoli přímou embryo-fetální toxicitu při dávkách nižších než dávkách toxických pro matku. Studie fertility nebyly provedeny, ale hodnocení reprodukčních tkání bylo provedeno při obecných studiích toxicity. V 6měsíční studii s laboratorními potkany bylo pozorováno degenerativní působení na testes i na ovaria. Je proto pravděpodobné, že by bortezomib mohl mít vliv na samčí i samičí fertilitu. Peri a postnatální vývojové studie nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání s laboratorními potkany a opicemi patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt s výsledným zvracením a/nebo průjmem, hematopoetická a lymfatická tkáň s výslednou cytopenií v periferní krvi, atrofií lymfatické tkáně a hematopoetickou hypocelularitou kostní dřeně, periferní neuropatie (pozorovaná u opic, myši a psů) postihující senzorická nervová zakončení a mírné změny v ledvinách. Po skončení léčby bylo možné u všech těchto cílových orgánů pozorovat částečnou až úplnou regeneraci.

Na základě studií u zvířat se prostup bortezomibu hematoencefalickou bariérou zdá být omezený, pokud k němu vůbec dochází, a význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti na opicích a psech ukazují, že intravenózní dávky přibližně dva až třikrát vyšší než doporučené klinické dávky (vztaheno na mg/m²) jsou provázené zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzí a smrtí. Snížení srdeční kontraktility a hypotenze u psů odpovídaly na akutní léčbu pozitivně inotropními látkami nebo hypertenzivou. U psů byl však pozorován mírný vzestup korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Dusík

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Roztok po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok by měl být použit okamžitě po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chemická a fyzikální stabilita však byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C při uchovávání v originální injekční lahvičce a/nebo stříkačce. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku nesmí přesáhnout 8 hodin před aplikací.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 10 ml ze skla typu 1, s šedou brombutylovou zátkou a hliníkovým pertlem s modrým krytem obsahující 3,5 mg bortezomibu.

Injekční lahvička je v průhledném blistru, který sestává z podložky s víčkem. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Bortezomib je cytotoxická látka. Z tohoto důvodu by měla být při manipulaci a přípravě přípravku VELCADE dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

Při manipulaci s přípravkem VELCADE musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervansy.

Při neúmyslném intratekálním podání přípravku VELCADE došlo k fatálním případům. VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní podání, zatímco VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok je pro intravenózní nebo subkutánní podání. VELCADE se nesmí podávat intratekálně.

Návod pro rekonstituci

Rekonstituci přípravku VELCADE musí provádět zdravotnický pracovník.

Intravenózní injekce

Každá 10ml lahvička přípravku VELCADE musí být rekonstituována 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekci. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Subkutánní injekce

Každá 10ml injekční lahvička přípravku VELCADE musí být rekonstituována 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekci. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do 2 minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Likvidace

VELCADE je určen pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/04/274/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 10. ledna 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

V každém členském státě nechá držitel rozhodnutí o registraci (MAH) odsouhlasit příslušnou kompetentní národní autoritou obsah a formu vzdělávacího materiálu.

MAH zajistí, že všichni odborní zdravotníci pracovníci, kteří předepisují, vydávají přípravek VELCADE, zacházejí s ním nebo jej podávají, obdrží vzdělávací materiál.

Vzdělávací materiál se skládá z následujícího:

- SPC;
- Příručka k rekonstituci, dávkování a podání;
- Leták o rekonstituci;
- Kartička s pravidly dávkování;

- Graf indukce transplantačních režimů.

Příručka k rekonstituci, dávkování a podání zahrne následující důležité informace:

- VELCADE 3,5 mg lze podávat jak intravenózně tak i subkutánně, zatímco VELCADE 1 mg lze podávat pouze intravenózně;
- různé požadavky pro rekonstituci pro intravenózní (i.v.) nebo subkutánní (s.c.) použití;
- instrukce pro dávkování a příklady: jak se počítá povrch těla pacienta a objem rekonstituovaného přípravku VELCADE (jak k i.v. tak i k s.c. použití) požadovaný pro různé povrchy těla (s odkazem na Kartičku s pravidly dávkování);
- pokyny pro podání i.v. i s.c., včetně potřeby střídání míst injekce pro s.c. podání;
- podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku;
- potenciální rizika chyb při podání, včetně předávkování, poddávkování a upozornění, že neúmyslné intratekální podání vedlo k úmrtí;
- nutnost hlásit jakýkoli nežádoucí účinek nebo chybu v medikaci po podání přípravku VELCADE 3,5 mg.

Leták o rekonstituci zahrne následující důležité informace:

- různé požadavky pro rekonstituci pro i.v. nebo s.c. použití přípravku VELCADE 3,5 mg
- potřebu zacházet s léčivým přípravkem za sterilních podmínek;
- podmínky uchovávání rekonstituovaného roztoku;
- doporučení, jak snížit riziko záměny stříkaček rekonstituovaných pro i.v. a s.c. podání;
- upozornění, že VELCADE se podává pouze i.v. nebo s.c. injekcí; žádné jiné způsoby podání nejsou povoleny;
- poučení, že VELCADE 1 mg je pouze pro i.v. použití.
- nutnost hlásit jakýkoli nežádoucí účinek nebo chybu v medikaci po podání přípravku VELCADE 3,5 mg.

Kartička s pravidly dávkování zahrne následující důležité informace:

- pomůcku pro výpočet dávky, která umožní předepisujícímu lékaři použít pacientovu výšku a tělesnou hmotnost tak, aby mohl spočítat jeho tělesný povrch a tím určit správnou dávku přípravku VELCADE
- různé požadavky pro rekonstituci pro i.v. nebo s.c. použití;
- instrukce pro dávkování a příklady: jak se počítá povrch těla pacienta a objem rekonstituovaného přípravku VELCADE (jak k i.v. tak i k s.c. použití) požadovaný pro různé povrchy těla.

Graf indukce transplantačních režimů musí obsahovat následující klíčové prvky:

- pokyny pro předepisování a podávání včetně délky cyklu a počtu cyklů, minimalizace rizika chyb léky a dávkování potenciálně vyvolané existencí dvou různých bortezomibů kombinace režimů v prostředí indukční transplantace (přípravek VELCADE plus dexamethason a přípravek VELCADE s dexamethasonem a thalidomid).
- při připomínají, že Pacienti užívající přípravek VELCADE v kombinaci s thalidomid by měl dodržovat program prevence těhotenství thalidomid, na základě hodnocení thalidomid pro další informace.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL, VELCADE 1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg bortezomibu (jako esteru kyseliny boronové s mannitolem).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421), dusík

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím přečtěte příbalovou informaci.

Pouze intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové použití.

Nepodávejte jinou cestou.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 1 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ. Zvláštní pokyny pro zacházení.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/274/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA VELCADE 1 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum
Pouze intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL, VELCADE 3,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako esteru kyseliny boronové s mannitolem).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E421), dusík

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím přečtěte příbalovou informaci.

Pouze subkutánní nebo intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové použití.

Nepodávejte jinou cestou.

Subkutánní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 2,5 mg/ml přidejte 1,4 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 3,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ. Zvláštní pokyny pro zacházení.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/274/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA VELCADE 3,5 mg ROZKLÁDACÍ NÁLEPKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok
bortezomibum
Pouze subkutánní nebo intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3,5 mg

6. JINÉ

Pro jednorázové použití.
Nepodávejte jinou cestou.

Subkutánní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 2,5 mg/ml přidejte 1,4 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

Intravenózní podání: Pro dosažení výsledné koncentrace 1 mg/ml přidejte 3,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

Uchovávejte při teplotě do 30° C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zde odlepte.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

VELCADE 1 mg prášek pro injekční roztok Bortezomibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je VELCADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VELCADE používat
3. Jak se VELCADE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak VELCADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je VELCADE a k čemu se používá

VELCADE obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají významnou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může zabíjet nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

VELCADE se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádor kostní dřeně) u pacientů starších než 18 let:

- samostatně nebo společně s dexamethasonem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem u nemocných, jejichž onemocnění se zhoršuje (progreduje) po minimálně jedné předchozí léčbě a u kterých transplantace krevních kmenových buněk nebyla úspěšná nebo není vhodná.
- v kombinaci s léčivými přípravky melfalanem a prednisonem u pacientů, jejichž onemocnění nebylo dosud léčeno a kteří nejsou vhodní pro vysokodávkovou chemoterapii s transplantací krevních kmenových buněk.
- v kombinaci s léčivými přípravky buď dexamethasonem nebo společně s dexamethasonem a thalidomidem u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni a před podáním vysokodávkové chemoterapie s transplantací krevních kmenových buněk (indukční léčba).

Přípravek VELCADE se používá k léčbě lymfomu z plášťových buněk (typ rakoviny postihující lymfatické uzliny) u pacientů ve věku 18 let a starších v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem, u pacientů, jejichž nemoc dosud nebyla léčena a u kterých je transplantace krevních kmenových buněk nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VELCADE používat

Nepoužívejte VELCADE

- jestliže jste alergický(á) na bortezomib, bór, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte problémy s plícemi nebo srdcem.

Upozornění a opatření

Informujte lékaře, pokud máte cokoli z dále uvedeného:

- nízký počet červených nebo bílých krvinek;
- problémy s krvácením a/nebo nízký počet krevních destiček;

- průjem, zácpu, pocit na zvracení nebo zvracení;
- mdloby, závrať nebo točení hlavy v minulosti;
- onemocnění ledvin;
- středně závažná až závažná porucha funkce jater;
- pocit necitlivosti, pocitu brnění nebo bolesti rukou nebo nohou (neuropatie) v minulosti;
- problémy se srdcem nebo krevním tlakem;
- dušnost nebo kašel;
- křeče;
- pásový opar (lokalizovaný v okolí očí nebo šířící se po celém těle);
- příznaky pozvolného ustupování nádoru, jako jsou svalové křeče, svalová slabost, zmatek, ztráta nebo poruchy zraku nebo potíže s dechem a dušnost;
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo ztráta zraku. Může se jednat o příznaky závažné infekce mozku a Váš lékař může nařídít další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby přípravkem VELCADE a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z plášťových buněk a spolu s přípravkem VELCADE Vám je podáván rituximab, musíte svého lékaře informovat:

- pokud se domníváte, že nyní trpíte infekcí hepatitidy nebo že jste ji měl(a) v minulosti. V několika případech mohou být pacienti, kteří měli hepatitidu B, postiženi opakovaným výskytem hepatitidy, která může být smrtelná. Pokud máte infekci virem hepatitidy B v anamnéze, Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat pro příznaky aktivní hepatitidy B.

Přečtěte si pozorně příbalové informace všech léčivých přípravků, které budete užívat v kombinaci s přípravkem VELCADE o informacích vztahujících se k těmto přípravkům před zahájením léčby přípravkem VELCADE. Pokud je užíván thalidomid, je zapotřebí zvláštní pozornosti testování těhotenství a preventivních opatření týkajících se těhotenství (viz bod Těhotenství a kojení v této části).

Děti a dospívající

VELCADE by se neměl používat u dětí a mladistvých, protože není známo, jaký na ně bude mít tento léčivý přípravek vliv.

Další léčivé přípravky a VELCADE

Prosím informujte svého lékaře, nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Zejména informujte lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- ketokonazol používaný při léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný při léčbě infekcí HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital užívané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) užívaná na deprese nebo jiné stavy
- perorální antidiabetika (přípravky na léčbu cukrovky).

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, neměla byste VELCADE užívat, pokud to není nezbytně nutné.

Jak muži, tak i ženy léčení přípravkem VELCADE musí během léčby a ještě 3 měsíce po jejím ukončení užívat účinnou antikoncepci. Pokud i přes tato opatření dojde k otěhotnění, oznamte to ihned svému lékaři.

Během léčby přípravkem VELCADE byste neměla kojit. Porad'te se s ošetřujícím lékařem, kdy je po ukončení léčby vhodné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

VELCADE může vyvolat únavu, závrať, mdlobu nebo neostře vidění. Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, nesmíte řídit motorová vozidla nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje; i když tyto účinky nepociťujete, měl(a) byste být opatrný(á).

3. Jak se VELCADE používá

Lékař zvolí dávku přípravku VELCADE podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (tělesného povrchu). Obvyklá počáteční dávka přípravku VELCADE činí $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně. Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu některých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. jaterních potíží).

Progresivní mnohočetný myelom

Pokud je VELCADE podáván samostatně, dostanete 4 dávky přípravku VELCADE intravenózně (nitrožilně) 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 10denní „období odpočinku“ bez léčby. Trvání jednoho léčebného cyklu je 21 dní (3 týdny). Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Přípravek VELCADE Vám rovněž může být podáván společně s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem.

Pokud je přípravek VELCADE podáván spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně jako léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m^2 se podává 4. den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE trvající 21 dní formou nitrožilní infuze po podání injekce přípravku VELCADE. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud je přípravek VELCADE podáván spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethasonem v dávce 20 mg se podá perorálně 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den cyklu s přípravkem VELCADE trvající 21 dní. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Dříve neléčený mnohočetný myelom

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) na mnohočetný myelom a **není u Vás** vhodná transplantace krevních kmenových buněk, budete přípravek VELCADE dostávat nitrožilně spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky; melfalanem a prednisonem.

V tomto případě je trvání léčebného cyklu 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

- V cyklech 1 až 4 se VELCADE podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32.
- V cyklech 5 až 9 se VELCADE podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29.

Melfalan (9 mg/m^2) a prednison (60 mg/m^2) se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 prvního týdne každého cyklu.

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) na mnohočetný myelom a **je u Vás** vhodná transplantace krevních kmenových buněk, bude Vám přípravek VELCADE podáván ve formě nitrožilní injekce společně s přípravky dexamethasonem nebo dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

Pokud je podáván VELCADE spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason 40 mg se podává perorálně 1., 2., 3. 4., 8., 9., 10, a 11. den během, 21denního léčebného cyklu. Budete dostávat 4 cykly (12 týdnů).

Pokud je podáván VELCADE spolu s thalidomidem a dexamethasonem, je trvání léčebného cyklu 28 dní (4 týdny).

Dexametashon 40 mg se podává perorálně v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 během 28denního léčebného cyklu přípravku VELCADE a thalidomid se podává perorálně jednou denně, v dávce 50 mg, až do dne 14 prvního cyklu, a pokud je snášen, dávka podávaná ve dnech 15-28 se zvýší na 100 mg a poté může být ještě dále zvýšena na 200 mg denně od druhého cyklu dále. Může Vám být podáno nejvýše 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z plášťových buněk

Pokud jste dosud nebyl(a) na lymfom z plášťových buněk léčen(a), bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem.

Přípravek VELCADE se podává nitrožilně 1., 4., 8. a 11. den, poté následuje „období klidu“ bez léčby. Trvání léčebného cyklu je 21 dní (3 týdny). Může Vám být podáno až 8 cyklů (24 týdnů).

1. den každého 21denního léčebného cyklu přípravkem VELCADE se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léčivé přípravky:

rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně (ústí) v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu přípravkem VELCADE.

Jak se VELCADE podává

Tento léčivý přípravek je pouze k nitrožilnímu podání. VELCADE Vám bude podáván pod dohledem lékařského personálu, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků.

Prášek přípravku VELCADE je nutno před podáním rozpustit. To provede odborný zdravotnický pracovník. Výsledný roztok se potom rychle, během 3 až 5 sekund, vstříkne do žíly.

Jestliže Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku VELCADE

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš velké množství. V nepravděpodobném případě předávkování bude lékař sledovat Váš stav pro případ, že by se vyskytly nežádoucí účinky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z plášťových buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků:

- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo poruchy zraku, slepota, záchvaty, bolest hlavy
- dušnost, otok chodidel nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi.

Léčba přípravkem VELCADE může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Před zahájením léčby přípravkem VELCADE a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu. Dále se může dostavit snížení počtu

- krevních destiček, proto můžete být náchylnější k tvorbě modřin nebo krvácení bez zjevného poranění (např. střevní nebo žaludeční krvácení, krvácení z úst a dásní nebo mozkové nebo jaterní krvácení);
- červených krvinek, což může vést k anemii s příznaky jako je únava a bledost;
- bílých krvinek, což Vás učiní náchylnějšími k infekcím nebo příznakům podobným chřipce.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Změny citlivosti, necitlivost, brnění nebo pálení kůže nebo bolest rukou nebo nohou vzhledem k poškození nervů.

- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše).
- Horečka.
- Nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu.
- Zácpa s plynatostí nebo bez plynatosti (může být těžká).
- Průjem: v tomto případě je důležité, abyste pil(a) více vody než obvykle. Lékař Vám může předepsat ještě lék k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti.
- Bolest svalů, bolest kostí.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký krevní tlak, náhlý pokles krevního tlaku po postavení se, který může vést až k mdlobám.
- Vysoký krevní tlak.
- Snížená činnost ledvin.
- Bolest hlavy.
- Celkový pocit nemoci, bolest, závratě, točení hlavy, pocit slabosti nebo ztráta vědomí.
- Třes.
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánět průdušek, plísňové infekce, kašel s hlenem, onemocnění podobné chřipce.
- Pásový opar (ohraňčený včetně výskytu kolem očí nebo rozšířený po těle).
- Bolesti na hrudi nebo dušnost při tělesné námaze.
- Různé typy vyrážek.
- Svědění kůže, bulky na kůži nebo suchá kůže.
- Zrudnutí obličeje nebo praskání drobných vlásečnic.
- Zrudnutí kůže.
- Dehydratace (nedostatek tekutin v těle).
- Pálení žáhy, plynatost, říhání, větry, bolest žaludku, krvácení ze střeva nebo žaludku.
- Změna funkce jater.
- Bolestivá ústa nebo rty, sucho v ústech, vředy v ústech nebo bolest v krku.
- Úbytek tělesné hmotnosti, ztráta chuti.
- Svalové křeče, svalové stahy, svalová slabost, bolest v hýždích.
- Neostré vidění.
- Infekce vnější vrstvy oka a vnitřního povrchu očních víček (zánět spojivek).
- Krvácení z nosu.
- Obtíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změny nálady, depresivní nálada, neklid nebo vzrušení, změny duševního stavu, dezorientace.
- Otok těla zahrnující okolí očí i jiné části těla.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Srdeční selhání, srdeční infarkt, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení tlukotu srdce.
- Selhání ledvin.
- Zánět žil, krevní sraženiny v cévách a plicích.
- Problém se srážlivostí krve.
- Oběhové problémy.
- Zánět vazivového obalu srdce nebo tekutiny okolo srdce.
- Infekce včetně infekcí močových cest, chřipka, infekce herpetickým virem (opary), infekce ucha a celulitida.
- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. úst, pochvy.
- Poruchy cév v mozku.
- Ochrnutí, křeče, pád, poruchy hybnosti, abnormální nebo změněné nebo snížené pocity (dotyku, slyšení, chuti, čichu), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby.
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelisti.

- Problémy týkající se plic, které brání Vašemu tělu získat dostatek kyslíku. Mohou zahrnovat obtížné dýchání, dušnost, dušnost i bez námahy, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástava dýchání, sípání.
- Škytavka, poruchy řeči.
- Zvýšení nebo snížení tvorby moče (vzhledem k poškození ledvin), bolestivé močení nebo krev/bílkovina v moči, zadržování tekutin.
- Změněná úroveň vědomí, zmatenost, poškození paměti nebo ztráta paměti.
- Hypersenzitivita.
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo zvonění v uších, nepříjemné pocity v uchu.
- Hormonální nerovnováha, která může ovlivňovat vstřebávání soli a vody.
- Příliš vysoká činnost štítné žlázy.
- Neschopnost tvořit dostatek insulinu nebo odolnost k normálním hladinám insulinu
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrná vlhkost očí, bolest oka, suché oči, infekce v oku, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka.
- Otoky lymfatických žláz.
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest ve slabínách.
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů.
- Alergické reakce.
- Zarudnutí a bolest v místě injekce.
- Bolest v ústech.
- Infekce nebo zánět úst, vřidky v ústech, jícnu, žaludku a střevech, někdy spojené s bolestí nebo krvácením, špatný pohyb střev (včetně ucpání), bolest břicha nebo jícnu, obtížné polykání, zvracení krve.
- Kožní infekce.
- Bakteriální a virové infekce.
- Infekce zubů.
- Zánět slinivky břišní, neprůchodnost žlučového.
- Bolest genitálu, problémy s erekcí.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Žízeň.
- Zánět jater.
- Obtíže v místě injekce nebo obtíže spojené s injekčním aplikátorem.
- Kožní reakce a problémy (mohou být závažné a život ohrožující), vředy na kůži.
- Modřiny, pády a zranění.
- Zánět nebo krvácení krevních cév, které se mohou projevit jako malé červené tečky (obvykle na dolních končetinách) až velké skvrny podobné modřinám na kůži nebo tkáni.
- Benigní (nezhoubné) cysty.
- Závažný vratný stav mozku, který zahrnuje křeče, vysoký krevní tlak, bolest hlavy, únavu, zmatenost, slepotu nebo jiné problémy se zrakem.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Problémy se srdcem, které zahrnují srdeční infarkt a anginu pectoris.
- Návaly.
- Změna zbarvení žil.
- Zánět míšních nervů.
- Problémy s ušima, krvácení z uší.
- Snížená činnost štítné žlázy.
- Budd-Chiariho syndrom (klinické příznaky způsobené neprůchodností žil v játrech).
- Změna funkce střev nebo nenormální funkce střev.
- Krvácení do mozku.
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka).
- Závažná alergická reakce (anafylaktický šok), jejíž známky mohou zahrnovat obtíže s dýcháním, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závratě/mdlobu, závažné svědění kůže

nebo vznik puchýřů na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může vést k problémům s polykáním, kolaps.

- Onemocnění prsou.
- Výtok z pochvy.
- Otok genitálu.
- Neschopnost snášet alkohol.
- Úbytek tělesné hmotnosti.
- Zvýšení chuti k jídlu.
- Pisklavý hlas.
- Výpotek v kloubech.
- Cysty v kloubních pouzdrech (synoviální cysty).
- Zlomeniny.
- Rozpad svalových vláken vedoucí k dalším problémům.
- Otok jater, jaterní krvácení.
- Rakovina ledvin.
- Změny na kůži podobné lupénce.
- Rakovina kůže.
- Bledost kůže.
- Zvýšení počtu krevních destiček nebo plazmatických buněk (druh bílých krvinek) v krvi.
- Neobvyklá reakce na krevní transfuzi.
- Částečná nebo úplná ztráta zraku.
- Snížení pohlavní touhy.
- Slinění.
- Vyvalené oči.
- Citlivost na světlo.
- Zrychlené dýchání.
- Bolest konečníku.
- Žlučové kameny.
- Kýla.
- Poranění.
- Lámané nebo slabé nehty.
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech.
- Bezvědomí.
- Vředy ve střevech.
- Selhání více orgánů.
- Úmrtí.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván spolu s dalšími léky k léčbě lymfomu z plášťových buněk, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Zápal plic
- Ztráta chuti k jídlu
- Citlivost, necitlivost, mravenčení nebo pálivé pocity na kůži nebo bolesti v rukou a nohou v důsledku poškození nervů
- Pocit na zvracení a zvracení
- Průjem
- Vředy v ústech
- Zácpa
- Bolest svalů, bolest kostí
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů
- Únava, pocit slabosti
- Horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pásový opar (lokalizovaný kolem očí nebo rozšířený po těle)
- Infekce herpetickým virem
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s hlenem, nemoc podobná chřipce
- Plísňové infekce
- Přecitlivělost (alergická reakce)
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulínu nebo rezistence vůči normálním hladinám inzulínu
- Zadržování tekutin
- Potíže se spánkem nebo problematický spánek
- Ztráta vědomí
- Změněná úroveň vědomí, zmatenost
- Pocit točení hlavy, závratě
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení,
- Abnormální vidění, rozmazané vidění
- Srdeční selhání, infarkt myokardu, bolesti na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený tep
- Vysoký nebo nízký krevní tlak
- Náhlý pokles krevního tlaku při napřímení, což může vést k mdlobám
- Dušnost při námaze
- Kašel
- Škytavka
- Zvonění v uších, nepříjemné pocity v uchu
- Krvácení ze střev nebo žaludku
- Pálení žáhy
- Bolest břicha, nadýmání
- Potíže s polykáním
- Infekce nebo zánět žaludku a střev
- Bolest břicha
- Bolavá ústa nebo rty, bolesti v hrdle
- Porucha jaterních funkcí
- Svědění kůže
- Zarudnutí kůže
- Vyrážka
- Svalové křeče
- Infekce močových cest
- Bolest v končetinách
- Otok těla zahrnující oči a další části těla
- Třesavka
- Zarudnutí a bolest v místě injekce
- Celkový pocit nemoci
- Ztráta tělesné hmotnosti
- Nárůst tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zánět jater
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolesti na hrudi nebo tíseň na hrudi a/nebo pocit točení hlavy/mdloby, silné svědění nebo boule na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může způsobit potíže při polykání, kolaps
- Pohybové poruchy, ochrnutí, záškuby
- Závrať
- Ztráta sluchu, hluchota

- Poruchy, které mohou postihnout plíce zabraňující dostatečnému přísunu kyslíku do těla. Některé z nich zahrnují dýchací obtíže, dušnost, klidovou dušnost, dýchání, které se změní v mělké, obtížné nebo se zastaví, sípání
- Krevní sraženiny v plicích
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak VELCADE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na injekční lahvičce a na krabičce za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je nutno použít ihned po přípravě. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Rekonstituovaný roztok je však stabilní 8 hodin před aplikací při teplotě do 25 °C, je-li uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce, celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin.

VELCADE je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co VELCADE obsahuje

- Léčivou látkou je bortezomibum (bortezomib). Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg bortezomibu (jako esteru kyseliny boronové s mannitolem). Po rozpuštění obsahuje 1 ml injekčního roztoku 1 mg bortezomibu.
- Pomocné látky jsou mannitol (E421) a dusík.

Jak VELCADE vypadá a co obsahuje toto balení

VELCADE prášek pro injekční roztok je bílá až šedobílá hmota nebo prášek.

Jedno balení přípravku VELCADE 1 mg, prášku pro injekční roztok obsahuje skleněnou injekční lahvičku se zeleným krytem umístěnou v průhledném blistru.

Držitel rozhodnutí o registraci

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél + 32 14 64 94 11

Lietuva

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5-Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Janssen-Cilag AS.
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE K INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

Poznámka: VELCADE je cytotoxický. Z tohoto důvodu by měla být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S PŘÍPRAVKEM VELCADE MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

- 1.1 **Příprava 1mg injekční lahvičky: Přidejte 1,0 ml** sterilního 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného na injekci do injekční lahvičky obsahující prášek VELCADE. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4 až 7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

- 1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Zkontrolujte koncentraci na injekční lahvičce, abyste se ujistil(a), že je podávána dávka správná pro intravenózní způsob podání (1 mg/ml).
- 1.3 Rekonstituovaný roztok neobsahuje konzervační látky a měl by být aplikován ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě do 25 °C, pokud je přípravek uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k intravenózní aplikaci).
- Roztok aplikujte formou nitrožilního bolusu po dobu 3 – 5 vteřin periferním nebo centrálním žilním katetrem.
- Intravenózní katetr propláchněte sterilním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného.

VELCADE (1 mg prášek pro injekční roztok) JE POUZE PRO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok Bortezomibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je VELCADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VELCADE používat
3. Jak se VELCADE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak VELCADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je VELCADE a k čemu se používá

VELCADE obsahuje léčivou látku bortezomib, tak zvaný „proteazomový inhibitor“. Proteazomy hrají významnou roli v kontrole buněčné funkce a růstu buňky. Bortezomib může zabíjet nádorové buňky zásahem do jejich funkce.

VELCADE se používá k léčbě mnohočetného myelomu (nádor kostní dřeně) u pacientů starších než 18 let:

- samostatně nebo společně s dexamethasonem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem u nemocných, jejichž onemocnění se zhoršuje (progreduje) po minimálně jedné předchozí léčbě a u kterých transplantace krevních kmenových buněk nebyla úspěšná nebo není vhodná.
- v kombinaci s léčivými přípravky melfalanem a prednisonem u pacientů, jejichž onemocnění nebylo dosud léčeno a kteří nejsou vhodní pro vysokodávkovou chemoterapii s transplantací krevních kmenových buněk.
- v kombinaci s léčivými přípravky buď dexamethasonem samotným nebo společně s dexamethasonem a thalidomidem u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni a před podáním vysokodávkové chemoterapie s transplantací krevních kmenových buněk (indukční léčba).

Přípravek VELCADE se používá k léčbě lymfomu z plášťových buněk (typ rakoviny postihující lymfatické uzliny) u pacientů ve věku 18 let a starších v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem, u pacientů, jejichž nemoc dosud nebyla léčena a u kterých je transplantace krevních kmenových buněk nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete VELCADE používat

Nepoužívejte VELCADE

- jestliže jste alergický(á) na bortezomib, bór, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte problémy s plícemi nebo srdcem.

Upozornění a opatření

Informujte lékaře, pokud máte cokoli z dále uvedeného:

- nízký počet červených nebo bílých krvinek;
- problémy s krvácením a/nebo nízký počet krevních destiček;

- průjem, zácpu, pocit na zvracení nebo zvracení;
- mdloby, závrať nebo točení hlavy v minulosti;
- onemocnění ledvin;
- středně závažná až závažná porucha funkce jater;
- pocit necitlivosti, pocitu brnění nebo bolesti rukou nebo nohou (neuropatie) v minulosti;
- problémy se srdcem nebo krevním tlakem;
- dušnost nebo kašel;
- křeče;
- pásový opar (lokalizovaný v okolí očí nebo šířící se po celém těle);
- příznaky pozvolného ustupování nádoru, jako jsou svalové křeče, svalová slabost, zmatek, ztráta nebo poruchy zraku nebo potíže s dechem a dušnost;
- ztráta paměti, problémy s myšlením, obtíže při chůzi nebo ztráta zraku. Může se jednat o příznaky závažné infekce mozku a Váš lékař může nařídít další vyšetření a sledování.

Před zahájením léčby přípravkem VELCADE a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu.

Pokud máte lymfom z plášťových buněk a spolu s přípravkem VELCADE se Vám podává lék rituximab, musíte svého lékaře informovat:

pokud se domníváte, že nyní trpíte infekcí hepatitidy nebo že jste ji měl(a) v minulosti. V několika případech mohou být pacienti, kteří měli hepatitidu B, postiženi opakovaným výskytem hepatitidy, která může být smrtelná. Pokud máte infekci virem hepatitidy B v anamnéze, Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat pro příznaky aktivní hepatitidy B.

Přečtěte si pozorně příbalové informace všech léčivých přípravků, které budete užívat v kombinaci s přípravkem VELCADE o informacích vztahujících se k těmto přípravkům před zahájením léčby přípravkem VELCADE. Pokud je užíván thalidomid, je zapotřebí zvláštní pozornosti testování těhotenství a preventivních opatření týkajících se těhotenství (viz bod Těhotenství a kojení v této části).

Děti a dospívající

VELCADE by se neměl používat u dětí a mladistvých, protože není známo, jaký na ně bude mít tento léčivý přípravek vliv.

Další léčivé přípravky a VELCADE

Prosím informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době.

Zejména informujte lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- ketokonazol používaný při léčbě plísňových infekcí
- ritonavir používaný při léčbě infekcí HIV
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital užívané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) užívaná na deprese nebo jiné stavy
- perorální antidiabetika (přípravky na léčbu cukrovky).

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, neměla byste VELCADE užívat, pokud to není nezbytně nutné.

Jak muži, tak i ženy léčení přípravkem VELCADE musí během léčby a ještě 3 měsíce po jejím ukončení užívat účinnou antikoncepci. Pokud i přes tato opatření dojde k otěhotnění, oznamte to ihned svému lékaři.

Během léčby přípravkem VELCADE byste neměla kojit. Porad'te se s ošetřujícím lékařem, kdy je po ukončení léčby vhodné znovu začít kojit.

Thalidomid způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s thalidomidem, musíte dodržovat program prevence početí pro thalidomid (viz příbalová informace pro thalidomid).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

VELCADE může vyvolat únavu, závrať, mdlobu nebo neostře vidění. Pokud pociťujete tyto nežádoucí účinky, nesmíte řídit motorová vozidla nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje; i když tyto účinky nepociťujete, měl(a) byste být opatrný(á).

3. Jak se VELCADE používá

Lékař zvolí dávku přípravku VELCADE podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti (tělesného povrchu). Obvyklá počáteční dávka přípravku VELCADE činí $1,3 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu dvakrát týdně. Lékař může změnit dávku a celkový počet léčebných cyklů podle Vaší odpovědi na léčbu, podle výskytu některých nežádoucích účinků a podle Vašeho stavu (např. jaterních potíží).

Progresivní mnohočetný myelom

Pokud je VELCADE podáván samostatně, dostanete 4 dávky přípravku VELCADE intravenózně (nitrožilně) nebo subkutánně (podkožně) 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 10denní „období odpočinku“ bez léčby. Trvání jednoho léčebného cyklu je 21 dní (3 týdny). Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Přípravek VELCADE Vám rovněž může být podáván společně s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem.

Pokud je přípravek VELCADE podáván spolu s pegylovaným liposomálním doxorubicinem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně nebo podkožně jako léčebný cyklus trvající 21 dní a pegylovaný liposomální doxorubicin v dávce 30 mg/m^2 se podává 4. den léčebného cyklu s přípravkem VELCADE trvající 21 dní formou nitrožilní infuze po podání injekce přípravku VELCADE.

Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Pokud je přípravek VELCADE podáván spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně nebo podkožně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason v dávce 20 mg se podá perorálně 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den cyklu s přípravkem VELCADE trvající 21 dní. Můžete dostat až 8 cyklů (24 týdnů).

Dříve neléčený mnohočetný myelom

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) na mnohočetný myelom a **není u Vás** vhodná transplantace krevních kmenových buněk, budete přípravek VELCADE dostávat spolu se dvěma dalšími léčivými přípravky; melfalanem a prednisonem.

V tomto případě je trvání léčebného cyklu 42 dní (6 týdnů). Dostanete 9 cyklů (54 týdnů).

- V cyklech 1 až 4 se VELCADE podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32.
- V cyklech 5 až 9 se VELCADE podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29.

Melfalan (9 mg/m^2) a prednison (60 mg/m^2) se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 prvního týdne každého cyklu.

Pokud jste dosud nebyl(a) léčen(a) na mnohočetný myelom a **je u Vás** vhodná transplantace krevních kmenových buněk, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně nebo podkožně společně s přípravky dexamethasonem nebo dexamethasonem a thalidomidem jako indukční léčba.

Pokud je podáván VELCADE spolu s dexamethasonem, bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně nebo podkožně jako 21denní léčebný cyklus a dexamethason 40 mg se podává perorálně 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10., a 11. den během 21denního léčebného cyklu s přípravkem VELCADE. Dostanete 4 cykly (12 týdnů).

Pokud je podáván VELCADE spolu s thalidomidem a dexamethasonem je trvání léčebného cyklu 28 dní (4 týdny).

Dexamethason 40 mg se podává perorálně v den 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu během 28denního léčebného cyklu přípravku VELCADE a thalidomid se podává perorálně jednou denně, v dávce 50 mg, až do dne 14 prvního cyklu, a pokud je snášen, dávka podávaná ve dnech 15-28 se zvýší na 100 mg a poté může být ještě dále zvýšena na 200 mg denně od druhého cyklu dále. Může Vám být podáno nejvýše 6 cyklů (24 týdnů).

Dosud neléčený lymfom z plášťových buněk

Pokud jste dosud nebyl(a) na lymfom z plášťových buněk léčen(a), bude Vám přípravek VELCADE podáván nitrožilně nebo podkožně spolu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem.

Přípravek VELCADE se podává nitrožilně nebo podkožně 1., 4., 8. a 11. den, poté následuje „období klidu“ bez léčby. Trvání léčebného cyklu je 21 dní (3 týdny). Může Vám být podáno až 8 cyklů (24 týdnů).

1. den každého 21denního léčebného cyklu přípravkem VELCADE se ve formě nitrožilní infuze podávají následující léčivé přípravky:

rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosfamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně (ústí) v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den léčebného cyklu přípravkem VELCADE.

Jak se VELCADE podává

Tento léčivý přípravek je k nitrožilnímu nebo subkutánnímu podání. VELCADE Vám bude podáván pod dohledem lékařského personálu, který má zkušenosti s používáním cytotoxických léčivých přípravků.

Prášek přípravku VELCADE je nutno před podáním rozpustit. To provede odborný zdravotnický pracovník. Výsledný roztok se potom vstříkne buď do žíly nebo pod kůži. Injekce do žíly je rychlá, trvající 3 až 5 sekund. Injekce pod kůži se podává buď do stehna nebo do břicha.

Jestliže Vám bylo podáno příliš velké množství přípravku VELCADE

Vzhledem k tomu, že tento přípravek podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že Vám bude podáno příliš velké množství. V nepravděpodobném případě předávkování bude lékař sledovat Váš stav pro případ, že by se vyskytly nežádoucí účinky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být závažné.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván k léčbě mnohočetného myelomu nebo lymfomu z plášťových buněk, neprodleně informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků:

- svalové křeče, svalová slabost
- zmatenost, ztráta nebo poruchy zraku, slepota, záchvaty, bolest hlavy
- dušnost, otok chodidel nebo změny srdečního tepu, vysoký krevní tlak, únava, mdloby
- kašel a potíže s dýcháním nebo tíseň na hrudi.

Léčba přípravkem VELCADE může velmi často způsobit pokles počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Před zahájením léčby přípravkem VELCADE a v jejím průběhu budete muset podstupovat pravidelná vyšetření krevního obrazu. Dále se může dostavit snížení počtu

- krevních destiček, proto můžete být náchylnější k tvorbě modřin nebo krvácení bez zjevného poranění (např. střešní nebo žaludeční krvácení, krvácení z úst a dásní nebo mozkové nebo jaterní krvácení);
- červených krvinek, což může vést k anemii s příznaky jako je únava a bledost;
- bílých krvinek, což Vás učiní náchylnějšími k infekcím nebo příznakům podobným chřipce.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván k léčbě mnohočetného myelomu, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Změny citlivosti, necitlivost, brnění nebo pálení kůže nebo bolest rukou nebo nohou vzhledem k poškození nervů.
- Snížení počtu červených krvinek a/nebo bílých krvinek (viz výše).
- Horečka.
- Nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, ztráta chuti k jídlu.
- Zácpa s plynatostí nebo bez plynatosti (může být těžká).
- Průjem: v tomto případě je důležité, abyste pil(a) více vody než obvykle. Lékař Vám může předepsat ještě lék k léčbě průjmu.
- Únava (vysílení), pocit slabosti.
- Bolest svalů, bolest kostí.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký krevní tlak, náhlý pokles krevního tlaku po postavení se, který může vést až k mdlobám.
- Vysoký krevní tlak.
- Snížená činnost ledvin.
- Bolest hlavy.
- Celkový pocit nemoci, bolest, závratě, točení hlavy, pocit slabosti nebo ztráta vědomí.
- Třes.
- Infekce včetně zánětu plic, infekcí dýchacích cest, zánět průdušek, plísňové infekce, kašel s hlenem, onemocnění podobné chřipce.
- Pásový opar (ohraničený včetně výskytu kolem očí nebo rozšířený po těle).
- Bolesti na hrudi nebo dušnost při tělesné námaze.
- Různé typy vyrážek.
- Svědění kůže, bulky na kůži nebo suchá kůže.
- Zrudnutí obličeje nebo praskání drobných vlásečnic.
- Zrudnutí kůže.
- Dehydratace (nedostatek tekutin v těle).
- Pálení žáhy, plynatost, říhání, bolest žaludku, větry, krvácení ze střeva nebo žaludku, špatný pohyb střev.
- Změna funkce jater.
- Bolestivá ústa nebo rty, sucho v ústech, vředy v ústech nebo bolest v krku.
- Úbytek tělesné hmotnosti, ztráta chuti.
- Svalové křeče, svalové stahy, svalová slabost, bolest v hýždích.
- Neostré vidění.
- Infekce vnější vrstvy oka a vnitřního povrchu očních víček (zánět spojivek).
- Krvácení z nosu.
- Obtíže nebo problémy se spaním, pocení, úzkost, změny nálady, depresivní nálada, neklid nebo vzrušení, změny duševního stavu, dezorientace.
- Otok těla zahrnující okolí očí i jiné části těla.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Srdeční selhání, srdeční infarkt, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlení nebo zpomalení tlukotu srdce.
- Selhání ledvin.
- Zánět žil, krevní sraženiny v cévách a plicích.
- Problém se srážlivostí krve.
- Oběhové problémy.
- Zánět vazivového obalu srdce nebo tekutiny okolo srdce.
- Infekce včetně infekcí močových cest, chřipka, infekce herpetickým virem (opary), infekce ucha a celulitida.

- Krev ve stolici nebo krvácení ze sliznic např. úst, pochvy.
- Poruchy cév v mozku.
- Ochrnutí, křeče, pád, poruchy hybnosti, abnormální nebo změněné nebo snížené pocity (dotyku, slyšení, chuti, čichu), porucha pozornosti, třes, trhavé pohyby.
- Artritida (zánět kloubů), včetně zánětu kloubů na prstech rukou i nohou a čelisti.
- Problémy týkající se plic, které brání Vašemu tělu získat dostatek kyslíku. Mohou zahrnovat obtížné dýchání, dušnost, dušnost i bez námahy, mělké dýchání, ztížené dýchání nebo zástava dýchání, sípání.
- Škytavka, poruchy řeči.
- Zvýšení nebo snížení tvorby moče (vzhledem k poškození ledvin), bolestivé močení nebo krev/bílkovina v moči, zadržování tekutin.
- Změněná úroveň vědomí, zmatenost, poškození paměti nebo ztráta paměti.
- Hypersenzitivita (přecitlivělost).
- Zhoršení sluchu, hluchota nebo zvonění v uších, nepříjemné pocity v uchu.
- Hormonální nerovnováha, která ovlivňuje vstřebávání soli a vody.
- Příliš vysoká činnost štítné žlázy.
- Neschopnost tvořit dostatek insulinu nebo odolnost k normálním hladinám insulinu.
- Podráždění nebo zánět očí, nadměrná vlhkost očí, bolest oka, suché oči, infekce v oku, výtok z očí, nenormální vidění, krvácení z oka.
- Otoky lymfatických žláz.
- Ztuhlost kloubů nebo svalů, pocit tíhy, bolest ve slabinách.
- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů.
- Alergické reakce.
- Zarudnutí a bolest v místě injekce.
- Bolest v ústech.
- Infekce nebo zánět úst, vřidky v ústech, jícnu, žaludku a střevech, někdy spojené s bolestí nebo krvácením, špatný pohyb střev (včetně ucpaní), bolest břicha nebo jícnu, obtížné polykání, zvracení krve.
- Kožní infekce.
- Bakteriální a virové infekce.
- Infekce zubů.
- Zánět slinivky břišní, neprůchodnost žlučového.
- Bolest genitálu, problémy s erekcí.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Žízeň.
- Zánět jater.
- Obtíže v místě injekce nebo obtíže spojené s injekčním aplikátorem.
- Kožní reakce a problémy (mohou být závažné a život ohrožující), vředy na kůži.
- Modřiny, pády a zranění.
- Zánět nebo krvácení krevních cév, které se mohou projevit jako malé červené tečky (obvykle na dolních končetinách) až velké skvrny podobné modřinám na kůži nebo tkáni.
- Benigní (nezhoubné) cysty.
- Závažný vratný stav mozku, který zahrnuje křeče, vysoký krevní tlak, bolest hlavy, únavu, zmatenost, slepotu nebo jiné problémy se zrakem.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Problémy se srdcem, které zahrnují srdeční infarkt a anginu pectoris.
- Návaly.
- Změna zbarvení žil.
- Zánět míšních nervů.
- Problémy s ušima, krvácení z uší.
- Snížená činnost štítné žlázy.
- Budd-Chiariho syndrom (klinické příznaky způsobené neprůchodností žil v játrech).
- Změna funkce střev nebo nenormální funkce střev.

- Krvácení do mozku.
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka).
- Závažná alergická reakce (anafylaktický šok), jejíž známky mohou zahrnovat obtíže s dýcháním, bolest nebo svíravý pocit na hrudi a/nebo závrat'/mdlobu, závažné svědění kůže nebo vznik puchýřů na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může vést k problémům s polykáním, kolaps.
- Onemocnění prsou.
- Výtok z pochvy.
- Otok genitálu.
- Neschopnost snášet alkohol.
- Úbytek tělesné hmotnosti.
- Zvýšení chuti k jídlu.
- Pisklavý hlas.
- Výpotek v kloubech.
- Cysty v kloubních pouzdrech (synoviální cysty).
- Zlomeniny.
- Rozpad svalových vláken vedoucí k dalším problémům.
- Otok jater, jaterní krvácení.
- Rakovina ledvin.
- Změny na kůži podobné lupénce.
- Rakovina kůže.
- Bledost kůže.
- Zvýšení počtu krevních destiček nebo plazmatických buněk (druh bílých krvinek) v krvi.
- Neobvyklá reakce na krevní transfuzi.
- Částečná nebo úplná ztráta zraku.
- Snížení pohlavní touhy.
- Slinění.
- Vyvalené oči.
- Citlivost na světlo.
- Zrychlené dýchání.
- Bolest konečníku.
- Žlučové kameny.
- Kýla.
- Poranění.
- Lá mavé nebo slabé nehty.
- Neobvyklé ukládání bílkovin v životně důležitých orgánech.
- Bezvědomí.
- Vředy ve střevech.
- Selhání více orgánů.
- Úmrtí.

Pokud je Vám přípravek VELCADE podáván spolu s dalšími přípravky k léčbě lymfomu z pláštěvých buněk, jsou nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout, uvedeny dále:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Zápal plic
- Ztráta chuti k jídlu
- Citlivost, necitlivost, mravenčení nebo pálivé pocity na kůži nebo bolesti v ruce a nohou v důsledku poškození nervů
- Pocit na zvracení a zvracení
- Průjem
- Vředy v ústech
- Zácpa
- Bolest svalů, bolest kostí

- Vypadávání vlasů a nenormální struktura vlasů
- Únava, pocit slabosti
- Horečka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pásový opar (lokalizovaný kolem očí nebo rozšířený po těle)
- Infekce herpetickým virem
- Bakteriální a virové infekce
- Infekce dýchacích cest, zánět průdušek, kašel s hlenem, nemoc podobná chřipce
- Plísňové infekce
- Přecitlivělost (alergická reakce)
- Neschopnost vytvářet dostatek inzulínu nebo rezistence vůči normálním hladinám inzulínu
- Zadržování tekutin
- Potíže se spánkem nebo problematický spánek
- Ztráta vědomí
- Změněná úroveň vědomí, zmatenost
- Pocit točení hlavy, závratě
- Zrychlený tep, vysoký krevní tlak, pocení,
- Abnormální vidění, rozmazané vidění
- Srdeční selhání, infarkt myokardu, bolesti na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, zrychlený nebo zpomalený tep
- Vysoký nebo nízký krevní tlak
- Náhlý pokles krevního tlaku při napřímení, což může vést k mdlobám
- Dušnost při námaze
- Kašel
- Škytavka
- Zvonění v uších, nepříjemné pocity v uchu
- Krvácení ze střev nebo žaludku
- Pálení žáhy
- Bolest břicha, nadýmání
- Potíže s polykáním
- Infekce nebo zánět žaludku a střev
- Bolest břicha
- Bolavá ústa nebo rty, bolesti v hrdle
- Porucha jaterních funkcí
- Svědění kůže
- Zarudnutí kůže
- Vyrážka
- Svalové křeče
- Infekce močových cest
- Bolest v končetinách
- Otok těla zahrnující oči a další části těla
- Třesavka
- Zarudnutí a bolest v místě injekce
- Celkový pocit nemoci
- Ztráta tělesné hmotnosti
- Nárůst tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zánět jater
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), jejíž známky mohou zahrnovat potíže s dechem, bolesti na hrudi nebo tíseň na hrudi a/nebo pocit točení hlavy/mdloby, silné svědění nebo boule na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, což může způsobit potíže při polykání, kolaps
- Pohybové poruchy, ochrnutí, záškuby

- Závrať
- Ztráta sluchu, hluchota
- Poruchy, které mohou postihnout plíce, zabraňující dostatečném přísunu kyslíku do těla. Některé z nich zahrnují dýchací obtíže, dušnost, klidovou dušnost, dýchání, které se změní v mělké, obtížné nebo se zastaví, sípání.
- Krevní sraženiny v plicích
- Žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak VELCADE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na injekční lahvičce a na krabičce za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je nutno použít ihned po přípravě. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Rekonstituovaný roztok je však stabilní 8 hodin před aplikací při teplotě do 25 °C, je-li uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce, celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin.

VELCADE je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co VELCADE obsahuje

- Léčivou látkou je bortezomibum (bortezomib). Jedna injekční lahvička obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako esteru kyseliny boronové s mannitolem).
- Pomocné látky jsou mannitol (E421) a dusík.

Rekonstituce pro intravenózní podání:

Po rozpuštění obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro intravenózní podání 1 mg bortezomibu.

Rekonstituce pro subkutánní podání:

Po rozpuštění obsahuje 1 ml injekčního roztoku pro subkutánní podání 2,5 mg bortezomibu.

Jak VELCADE vypadá a co obsahuje toto balení

VELCADE prášek pro injekční roztok je bílá až šedobílá hmota nebo prášek.

Jedno balení přípravku VELCADE 3,5 mg, prášku pro injekční roztok obsahuje 10ml skleněnou injekční lahvičku s modrým krytem umístěnou v průhledném blistru.

Držitel rozhodnutí o registraci

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.,
ul. Hłżecka 24
02-135 Warsaw
Poland
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj
013714 București, ROMANIA

Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE K INTRAVENÓZNÍ INJEKCI

Poznámka: VELCADE je cytotoxický. Z tohoto důvodu by měla být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S PŘÍPRAVKEM VELCADE MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

- 1.1 **Příprava 3,5mg injekční lahvičky: Přidejte 3,5 ml** sterilního 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného na injekci do injekční lahvičky obsahující prášek VELCADE. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 1 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4 až 7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

- 1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro **intravenózní způsob podání** (1 mg/ml).
- 1.3 Rekonstituovaný roztok neobsahuje konzervační látky a měl by být aplikován ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě do 25 °C, pokud je přípravek uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k intravenózní aplikaci).
- Roztok aplikujte formou nitrožilního bolusu po dobu 3 – 5 vteřin periferním nebo centrálním žilním katetrem.
- Intravenózní katetr propláchněte sterilním roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného.

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok JE PRO SUBKUTÁNNÍ NEBO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Subkutánně, jak je popsáno dále, lze podat pouze 3,5mg injekční lahvičku.

1. REKONSTITUCE K SUBKUTÁNNÍ INJEKCI

Poznámka: VELCADE je cytotoxický. Z tohoto důvodu by měla být dodržována zvýšená opatrnost při manipulaci s ním a při přípravě. K ochraně kůže je doporučeno používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

PŘI MANIPULACI S PŘÍPRAVKEM VELCADE MUSÍ BÝT PŘÍSNĚ DODRŽOVÁNY ASEPTICKÉ PODMÍNKY, PROTOŽE PŘÍPRAVEK NEOBSAHUJE ŽÁDNÉ KONZERVAČNÍ LÁTKY.

- 1.1 **Příprava 3,5mg injekční lahvičky: Přidejte 1,4 ml** sterilního 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného na injekci do injekční lahvičky obsahující prášek VELCADE. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno za méně než 2 minuty.

Koncentrace výsledného roztoku bude 2,5 mg/ml. Roztok musí být čirý a bezbarvý, s výsledným pH 4 až 7, pH roztoku není třeba kontrolovat.

- 1.2 Před aplikací zkontrolujte vizuálně, zda roztok neobsahuje částice nebo není zabarven. Jestliže zjistíte jakékoli zabarvení nebo přítomnost částic, roztok zlikvidujte. Ujistěte se, že je podávána dávka správná pro **subkutánní způsob podání** (2,5 mg/ml).
- 1.3 Rekonstituovaný roztok neobsahuje konzervační látky a měl by být aplikován ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím však byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě do 25 °C, pokud je přípravek uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Celková doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný roztok není nutné chránit před světlem.

2. PODÁNÍ

- Po rozpuštění nasajte příslušné množství rekonstituovaného roztoku na základě dávky spočítané podle povrchu těla pacienta.
- Před použitím zkontrolujte dávku a koncentraci v injekční stříkačce (zkontrolujte, zda je injekční stříkačka určena k subkutánní aplikaci).
- Vstříkněte roztok subkutánně pod úhlem 45 - 90°.
- Rekonstituovaný roztok aplikujte subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo břicha (pravé nebo levé části).
- Místa injekce je nutno při následných injekcích střídat.
- Objeví-li se po subkutánním podání přípravku VELCADE reakce v místě injekce, lze podat buď méně koncentrovaný roztok přípravku VELCADE (1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) subkutánně nebo se doporučuje přejít na intravenózní podání.

VELCADE 3,5 mg prášek pro injekční roztok JE PRO SUBKUTÁNNÍ NEBO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ. Nepodávejte jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jedno použití a zbylý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bortezomibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vědecké závěry a zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Za použití standardizovaného dotazníku MedDRA (Standardized MedDra Query, SMQ) v rámci posouzení signálu „střevní obstrukce“ pro bortezomib, provedl držitel rozhodnutí o registraci souhrnné přezkoumání všech případů, kde se v hlášení vyskytly vybrané výrazy související se střevní obstrukcí. Po vyloučení případů ileu, ezofageálních a žaludečních příhod, výzkum ukázal 34 případů, které nebyly zkresleny dalšími faktory. Z těchto případů byl u 13 popsán pozitivní dechallenge a u 1 popsán pozitivní rechallenge. Držitel rozhodnutí o registraci vyhodnotil, že použití bortezomibu u pacientů s mnohočetným myelomem je spojeno s nežádoucím účinkem střevní obstrukce s frekvencí výskytu méně časté. "Gastrointestinální obstrukce (zahrnující ileus)" je již zahrnuta v Souhrnu údajů o přípravku Velcade. Nicméně výbor PRAC je toho názoru, že nežádoucí účinek "gastrointestinální obstrukce", nahlášený v kategorii MedDRA PT, je široký pojem a v Souhrnu údajů o přípravku by mělo být poskytnuto více informací o lokalizaci obstrukce (obstrukce tenkého střeva) Střevní obstrukce je v současné době uvedena v příbalové informaci jako "špatný pohyb střev (včetně ucpání střev)", a proto aktualizace příbalové informace není považována za nutnou.

Proto s ohledem na předložené údaje v hodnocené zprávě PSUR, výbor PRAC považuje změny v Souhrnu údajů o přípravku u přípravků obsahujících bortezomib za oprávněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bortezomibu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku bortezomib je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v rozhodnutí o registraci.