

**Bortezomib 3,5 mg, prášek pro injekční roztok
k subkutánnímu (s.c.) a intravenóznímu (i.v.) podání**

Dále jen “bortezomib”

Obsah:

- I. Důležité informace týkající se rekonstituce, dávkování a podávání**
- II. Rekonstituce bortezomibu**
- III. Dávkovací pravítko – pomůcka pro stanovení tělesného povrchu**
- IV. Indukční režimy před transplantací**
- V. Graf indukčních režimů před transplantací**

I. Důležité informace týkající se

REKONSTITUCE, DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

Správná rekonstituce pro s.c. a i.v. podání

Bortezomib 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, lze podávat buď intravenózně, nebo subkutánně, avšak rekonstituce se u těchto způsobů podání liší.

Byly popsány fatální případy po neúmyslném intratekálním podání bortezomibu. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

**Pouze k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání.
Nepodávejte jinými způsoby.
Intratekální podání vedlo k úmrtí.**

Vezměte, prosím, na vědomí, že bortezomib může být též dostupný v jiných silách než 3,5 mg/lahvičku. Návod ke způsobu podání a další informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) příslušného přípravku.

Léčba musí být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře s kvalifikací a zkušenostmi v používání cytostatik. Bortezomib musí být rekonstituován zdravotnickými pracovníky. Po celou dobu zacházení s bortezomibem musí být striktně dodržovány aseptické postupy, protože přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Jak se vyhnout potenciálnímu riziku chyb při podání

Aby se zabránilo chybám v dávkování, je třeba opatrnosti při rekonstituci bortezomibu, protože objem potřebný pro rekonstituci při subkutánním podání je nižší (1,4 ml) než při podání intravenózním (3,5 ml), což vede k vyšší koncentraci naředěného léčiva (detaily jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2).

Jelikož se koncentrace léčiva po rekonstituci pro s.c. a i.v. podání liší, je třeba zvláštní opatrnosti při výpočtu objemu rekonstituovaného léčiva, které má být podáno pacientovi podle předepsané dávky. Příklady dávkování pro odlišné způsoby podání najdete na stranách 6 a 7.

Subkutánní způsob podání

Příprava 3,5 mg lahvičky

1. Jednu 3,5 mg lahvičku bortezomibu rekonstituujte vstříknutím 1,4 ml sterilního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci. Lyofilizovaný prášek se úplně rozpustí do dvou minut.
2. Po rekonstituci je v jednom ml obsaženo 2,5 mg bortezomibu.
3. Rekonstituovaný roztok musí být čirý a bezbarvý. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost nečistot a změnu barvy. Pokud je zpozorována změna barvy a/nebo přítomnost částic, musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Tabulka 1: Rekonstituce roztoku pro s.c. podání bortezomibu 3,5 mg

Způsob podání	Velikost balení	Rekonstituční objem	Výsledná koncentrace
Pouze pro subkutánní podání	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

Rekonstituční objem je menší než při i. v. podání, čímž získáme koncentrovanější injekční roztok.

- Vezměte, prosím, na vědomí: Výsledná koncentrace léčivého přípravku po rekonstituci k s.c. podání (2,5 mg/ml), je 2,5 krát vyšší než pro i.v. podání (1 mg/ml), proto je pro s.c. podání třeba použít menší objem roztoku.
- Po rozpuštění odeberte příslušné množství rekonstituovaného roztoku podle dávky vypočtené na povrch těla pacienta (BSA). Při výpočtu dávky, která má být podána, je třeba opatrnosti.
- Aby se zabránilo chybám při podání, označte stříkačku (např. nálepkou) zamýšleným způsobem podání.

Intravenózní způsob podání

Příprava 3,5 mg lahvičky

1. Jednu 3,5 mg lahvičku bortezomibu rekonstituujete vstříknutím 3,5 ml sterilního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro injekci. Lyofilizovaný prášek se úplně rozpustí do dvou minut.
2. Po rekonstituci je v jednom ml obsažen 1 mg bortezomibu.
3. Rekonstituovaný roztok musí být čirý a bezbarvý. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost nečistot a změnu barvy. Pokud je zpozorována změna barvy a/nebo přítomnost částic, musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Tabulka 1: Rekonstituce roztoku pro i.v. podání bortezomibu 3,5 mg

Způsob podání	Velikost balení	Rekonstituční objem	Výsledná koncentrace
Pouze pro intravenózní podání	3,5 mg	3,5 ml	1,0 mg/ml

Rekonstituční objem je větší než objem použitý při s.c. podání, čímž získáme méně koncentrovaný roztok.

- Po rozpuštění odeberte příslušné množství rekonstituovaného roztoku podle dávky vypočtené na povrch těla pacienta (BSA). **Při výpočtu dávky, která má být podána, je třeba opatrnosti.**
- Aby se zabránilo chybám při podání, označte stříkačku (např. nálepkou) zamýšleným způsobem podání.

Příklady dávkování pro s.c. a i.v. podání

Obecné poznámky:

- Množství bortezomibu (v mg), které má být podáno, vychází z výpočtu povrchu těla (BSA) za použití standardního nomogramu nebo podle zavedených postupů. Povrch těla může být též vypočítán podle dávkovacího pravítka přiloženého k této příručce. Další příklady dávkování jsou uvedeny na tomto pravítku.
- Množství léčivého přípravku obsaženého v jedné lahvičce (3,5 mg) může převyšovat požadovanou dávku. Při výpočtu dávky je třeba opatrnosti, aby se předešlo předávkování.
- Pokud je vypočtený objem pro i.v. podání použit s koncentrací pro s.c. podání, dojde k předávkování pacienta.
- Pokud je vypočtený objem pro s.c. podání použit s koncentrací pro i.v. podání, dojde k poddávkování pacienta.

Příklad 1 BSA: 1,7 m², dávka: 1,3 mg/m²

Intravenózní podání Příklad pacienta (1,7 m ²)	Subkutánní podání Příklad pacienta (1,7 m ²)
Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu	Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu
Obj. rozpoušt.: 3,5 ml roztoku NaCl	Obj. rozpoušt.: 1,4 ml roztoku NaCl
Výsledná koncentrace 1 mg/ml	Výsledná koncentrace 2,5 mg/ml
Dávka: 1,3 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 2,21 mg	Dávka: 1,3 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 2,21 mg
Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 2,2 ml	Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 0,9 ml
Aplikováno i.v. (podání během 3–5 sekund)	Aplikováno s.c.

*Údaj celkového objemu je zaokrouhlen

Příklad 2 BSA: 1,95 m², dávka: 1,3 mg/m²

Intravenózní podání Příklad pacienta (1,95 m ²)	Subkutánní podání Příklad pacienta (1,95 m ²)
Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu Obj. rozpoušt.: 3,5 ml roztoku NaCl	Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu Obj. rozpoušt.: 1,4 ml roztoku NaCl
Výsledná koncentrace 1 mg/ml	Výsledná koncentrace 2,5 mg/ml
Dávka: 1,3 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 2,54 mg	Dávka: 1,3 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 2,54 mg
Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 2,5 ml	Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 1 ml
Aplikováno i.v. (podání během 3–5 sekund)	Aplikováno s.c.

* Údaj celkového objemu je zaokrouhlen

Příklad 3 BSA: 1,6 m², Dávka: 1,0 mg/m²

Intravenózní podání Příklad pacienta (1,6 m ²)	Subkutánní podání Příklad pacienta (1,6 m ²)
Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu Obj. rozpoušt.: 3,5 ml roztoku NaCl	Velikost lahvičky: 3,5 mg lyofilizátu Obj. rozpoušt.: 1,4 ml roztoku NaCl
Výsledná koncentrace 1 mg/ml	Výsledná koncentrace 2,5 mg/ml
Dávka: 1,0 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 1,6 mg	Dávka: 1,0 mg/m ² Celková dávka pro pacienta: 1,6 mg
Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 1,6 ml	Celkový objem* aplikovaný pacientovi: 0,64 ml
Aplikováno i.v. (podání během 3–5 sekund)	Aplikováno s.c.

* Údaj celkového objemu je zaokrouhlen

OBEČNÉ INFORMACE

Bortezomib je cytotoxická látka. Při manipulaci a přípravě roztoku je proto potřeba postupovat s opatrností. Doporučuje se používat ochranné rukavice a ochranný oděv, aby se předešlo kontaktu s kůží.

Určeno pouze k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání. Nepodávejte jinak. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Doba použitelnosti: viz SPC příslušného přípravku

Rekonstituovaný roztok – použití a likvidace

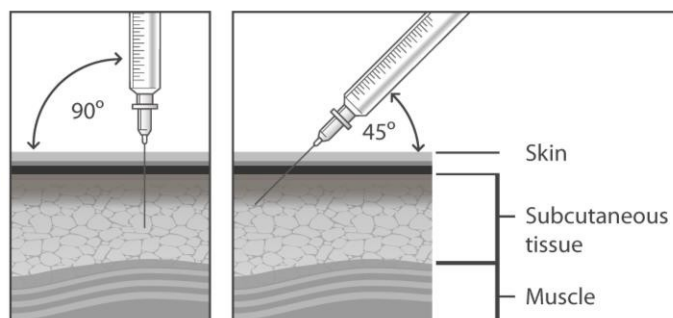
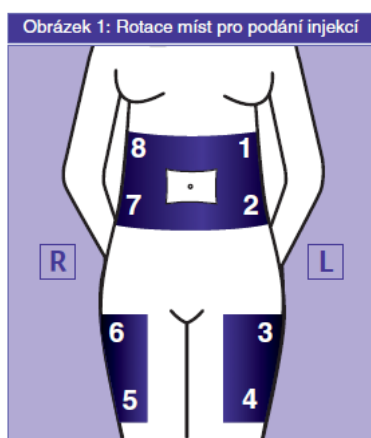
Bortezomib je určen pro jednorázové použití.

Uchovávání rekonstituovaného roztoku: viz SPC příslušného přípravku

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

Subkutánní podání

- Před použitím zkontrolujte dávku ve stříkačce (**zkontrolujte, zda stříkačka nese označení pro s.c. podání**).
- Vstříkněte roztok podkožně v úhlu 45° - 90°.
- Rekonstituovaný roztok se má aplikovat subkutánně do stehen nebo břicha, přičemž místa podání by se měla být postupně střídát.
- **Je třeba se vyvarovat aplikaci injekcí do stejného místa. Zvolte mezi:**
 - pravou a levou stranou břicha (horní nebo dolní kvadrant)
 - pravým nebo levým stehnem (proximální a distální lokalizace)
- Pokud byla indikována antivirová profylaxe, upozorněte pacienty, aby ji užívali.



Intravenózní podání

- Před použitím zkontrolujte dávku a ve stříkačce (**zkontrolujte, zda stříkačka nese označení pro intravenózní podání**).
- Aplikujte roztok jako **intravenózní bolus po dobu 3-5 sekund** za použití periferního nebo centrálního žilního katetru. Mezi jednotlivými dávkami bortezomibu má uplynout doba alespoň 72 hodin.
- Vypláchněte periferní nebo centrální žilní katetr sterilním, 9 mg/ml (0,9 %) roztokem chloridu sodného.
- Pokud byla indikována antivirová profylaxe, upozorněte pacienty, aby ji užívali.

Kompletní informaci o přípravcích dotčených těmito Edukačními materiály naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob neodkladně nahlásili na SÚKL: Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Email: farmakovigilance@sukl.cz

„Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících bortezomib lze nalézt v SPC jednotlivých léčiv. Aktuálně platná SPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v databázi léků <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> .

II. Rekonstituce bortezomibu

Bortezomib 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, lze podávat buď intravenózně, nebo subkutánně, avšak rekonstituce se u těchto způsobů podání liší.

Subkutánní podání

Při rekonstituci přidejte
1,4 ml
sterilního 0,9% roztoku chloridu
sodného do lahvičky bortezomibu pro
dosažení výsledné koncentrace
2,5 mg/ml

Intravenózní podání

Při rekonstituci přidejte
3,5 ml
sterilního 0,9% roztoku chloridu
sodného do lahvičky přípravku
Bortezomib Actavis 3,5 mg k získání
finální koncentrace
1 mg/ml

- **Objem rozpouštědla použitého k rekonstituci bortezomibu k s.c. podání se liší od objemu k i.v. podání.** V důsledku přidání odlišného objemu mají roztoky po rekonstituci odlišnou koncentraci léčivé látky.
- Bortezomib musí být rekonstituován pouze zdravotnickým pracovníkem za použití **aseptických technik**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.
- Bortezomib je cytotoxická látka. Proto je během zacházení s přípravkem a přípravy roztoku třeba opatrnosti. Doporučuje se používat rukavice a ochranný oděv, aby se předešlo kontaktu s kůží.
- Rekonstituovaný roztok se má použít okamžitě po přípravě. Fyzikální a chemická stabilita připraveného roztoku byla prokázána po dobu 8 hodin při 25°C, pokud je uchováván v původní lahvičce a/nebo injekční stříkačce. Uchovávání rekonstituovaného roztoku viz SPC jednotlivých přípravků.
- Aby se předešlo chybám při podání, měly by být injekční stříkačky pro s.c. a i.v. podání po rekonstituci označeny odlišným způsobem, například nálepkou.
- **Pouze k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání. Nepodávejte jinými způsoby.**

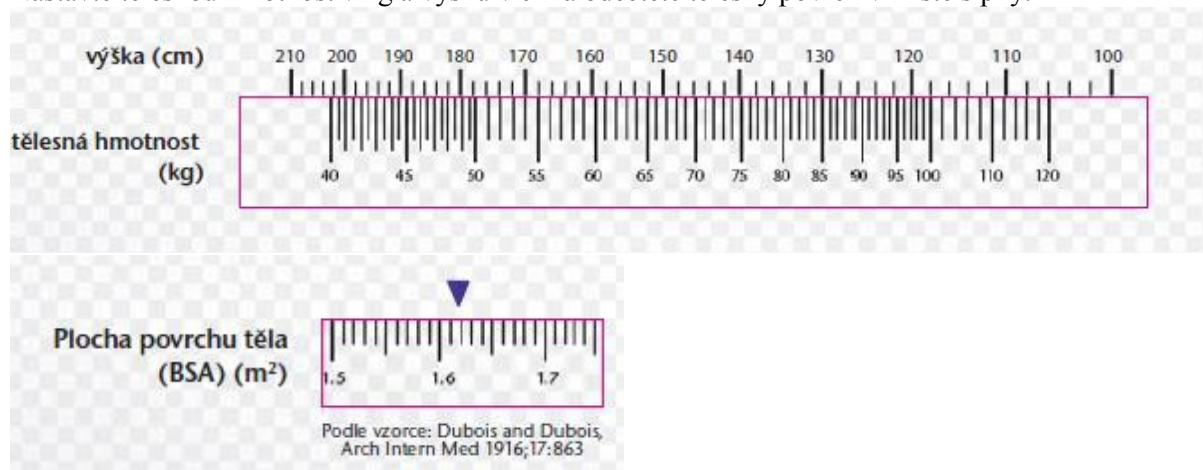
Vezměte, prosím, na vědomí: Bortezomib též může být dostupný v jiných silách, než 3,5 mg/lahvičku. Postup při podání a další informace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) příslušného přípravku.

III. Dávkovací pravítko – pomůcka pro stanovení plochy tělesného povrchu

Přední strana:

POKYNY:

Nastavte tělesnou hmotnost v kg a výšku v cm a odečtěte tělesný povrch v místě šipky.



Pouze k subkutánnímu nebo intravenóznímu podání. Nepodávejte jinými způsoby.

Pro úpravu dávkování, prosím, čtěte část Dávkování a způsob podání v SPC.

Rekonstituce bortezomibu 3,5 mg pro S.C. injekci			
Způsob podání	Velikost balení	Rekonstituovaný objem	Finální koncentrace
Pouze k subkutánnímu podání	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

Rekonstituce roztoku 3,5 mg pro i.v. injekci			
Způsob podání	Velikost balení	Rekonstituovaný objem	Finální koncentrace
Pouze k intravenóznímu podání	3,5 mg	3,5 ml	1,0 mg/ml

Zadní strana:

Způsob podání

i.v. podání

Rekonstituovaný roztok se aplikuje do žíly jako **intravenózní bolus po dobu 3-5 sekund** za použití periferního nebo centrálního žilního katetru a vypláchne sterilním 9 mg/ml (0,9 %) roztokem chloridu sodného.

s.c. podání

Rekonstituovaný roztok se aplikuje subkutánně do stehen (vpravo nebo vlevo, proximálně nebo distálně) nebo do břicha (vpravo nebo vlevo, horní nebo dolní kvadrant). Pro následné podání se mají místa aplikace střídát.

Příklad

Povrch těla v m²	Celková požadovaná dávka (v mg) dávkování 1,3 mg/m²	Podaný objem při i.v. podání (v ml)	Podaný objem při s.c. podání (v ml)
1,5	1,95	1,95	0,78
1,6	2,08	2,08	0,83
1,7	2,21	2,21	0,88
1,8	2,34	2,34	0,94
1,9	2,47	2,47	0,99
2,0	2,60	2,60	1,04
2,1	2,73	2,73	1,09

Odkazy: Moreau et al, Haematologica 2008; 93(12)

IV. Indukční režimy před transplantací

Dávkování a trvání léčby

Bortezomib je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří jsou vhodní pro vysokodávkovou chemoterapii s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří jsou vhodní pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk:

1. Kombinovaná léčba s dexamethasonem

Bortezomib 3,5 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku se podává intravenózní nebo podkožní (subkutánní) injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 10-denní přestávka v léčbě mezi 12. - 21. dnem.

Toto 3-týdenní období se považuje za jeden terapeutický cyklus. Podávají se čtyři terapeutické cykly s bortezomibem. Mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má uplynout alespoň 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg v 1., 2., 3., 4. a 8., 9., 10. a 11. den terapeutického cyklu s bortezomibem.

Bortezomib + Dexamethason*		Cykly 1 až 4**	
Týden	1	2	3
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	1., 4. den	8., 11. den	přestávka
Dexamethason 40 mg	1., 2., 3., 4. den	8., 9., 10., 11. den	-

* Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. den terapeutického cyklu s bortezomibem.

** Do 4 cyklů

2. Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

Bortezomib 3,5 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku se podává intravenózní nebo podkožní (subkutánní) injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů v 1., 4., 8. a 11. den, pak následuje 17-denní přestávka v léčbě během 12. - 28. dne.

Toto 4-týdenní období se považuje za jeden terapeutický cyklus. Podávají se čtyři terapeutické cykly s bortezomibem. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí dostali další 2 cykly. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu musí činit nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg v 1., 2., 3., 4. a v 8., 9., 10. a 11. den terapeutického cyklu s bortezomibem.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně v 1. - 14. den, a pokud ho pacient toleruje, dávka se pak zvýší na 100 mg denně 15.- 28. den, a může se pak dále zvýšit na 200 mg denně.

Bortezomib + Dexamethason* + Thalidomid**			Cyklus 1	
Týden	1	2	3	4
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	1., 4. den	8., 11. den	přestávka	přestávka
Thalidomid 50 mg	denně	denně	-	-
Thalidomid 100 mg	-	-	denně	denně
Dexamethason 40 mg	1., 2., 3., 4. den	8., 9., 10., 11. den	-	-
Cykly 2 až 4***				
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	1., 4. den	8., 11. den	přestávka	přestávka
Thalidomid 200 mg	denně	denně	denně	denně
Dexamethason 40 mg	1., 2., 3., 4. den	8., 9., 10., 11. den	-	-

* Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. den terapeutického cyklu s bortezomibem

** Dávka thalidomidu se zvyšuje na 100 mg od 3. týdne 1. cyklu, pouze pokud pacient toleruje dávku 50 mg a na 200 mg od 2. cyklu, pokud toleruje dávku 100 mg.

*** Pacientům, kteří po 4 cyklech dosáhnou alespoň částečnou odpověď, lze podat až 6 cyklů.

Důležitá poznámka: Pacienti užívající bortezomib spolu s thalidomidem se mají řídit programem pro prevenci gravidity u přípravku thalidomid. Pro další informace si přečtěte Souhrn údajů o přípravku thalidomid.

Úpravy dávky pro pacienty vhodné k transplantaci

U pacientů s periferní neuropatií, by mělo být dávkování bortezomibu upraveno dle níže uvedené tabulky 1. Pokud je bortezomib podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je třeba v případě výskytu toxicity zvážit vhodnou úpravu dávkování pro tyto léky dle doporučení v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

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

Závažnost neuropatie	Úprava dávkování
Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestezie) 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 dávku bortezomibu na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim bortezomibu na 1,3 mg/m ² jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (závažné příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu bortezomibem, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu bortezomibem a snížit dávku na 0,7 mg/m ² jednou týdně.
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Vysadit léčbu bortezomibem

* 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.

V. Graf indukčních režimů před transplantací

REŽIM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	Dny	Počet cyklů
Bortezomib 1,3 mg/m ²	●			●				●			●																			4 cyklů
Dexamethason 40 mg/den*	●	●	●	●				●	●	●	●																			
Bortezomib 1,3 mg/m ²	●			●				●			●																			4-6*** cyklů
Dexamethason 40 mg/den	●	●	●	●				●	●	●	●																			
Thalidomid 50 mg/den**	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

* **Dexamethason** se podává v perorální denní dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4 a 8, 9, 10, 11 terapeutického cyklu s **bortezomibem**.

** Dávka thalidomidu se zvyšuje na 100 mg od 3. týdne 1. cyklu, pouze pokud pacient toleruje dávku 50 mg, a na 200 mg od 2. cyklu, pokud toleruje dávku 100 mg.

Pacienti užívající **bortezomib** spolu s **thalidomidem** se mají řídit programem prevence těhotenství pro léčivý přípravek obsahující léčivou látku thalidomid. Pro další informace si přečtěte příslušný Souhrn údajů o přípravku, který obsahuje léčivou látku thalidomid.

***Pacientům, kteří dosáhli alespoň částečné odpovědi po 4 cyklech léčby, může být podáno 6 cyklů.