

Decyzja KE z dnia 31.03.2009 r.

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELCADE 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie w monoterapii

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

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

Obecnie, istnieją ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia produktem VELCADE.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i ponownego rozpoczęcia leczenia w monoterapii.

Leczenie produktem VELCADE należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania

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

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują: ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia, związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem VELCADE tylko po dokładnym oszacowaniu ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu.*

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (parestezje, osłabienie i (lub) zniesienie odruchów) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Bez zmiany
Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (z zaburzeniami funkcji, ale nie utrudniający codziennej aktywności)	Redukcja dawki do 1,0 mg/m ² pc.
Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (z utrudnieniami w codziennej aktywności)	Należy przerwać leczenie produktem VELCADE do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów działania toksycznego, leczenie produktem VELCADE należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, zmieniając jednocześnie schemat leczenia na raz w tygodniu.
Stopnia 4. (neuropatia czuciowa, która zaburza funkcjonowanie lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia) i (lub) ciężka neuropatia autonomicznego układu nerwowego	Należy odstawić produkt VELCADE

*W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenie zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Dzieci

Produkt VELCADE nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci poniżej 18. roku życia z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia (patrz punkt 4.8).

Niewydolność nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (CrCL (klirens kreatyniny) > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną; dlatego, nie ma potrzeby dostosowania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt VELCADE powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

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

Dawkowanie w terapii skojarzonej

VELCADE (bortezomib) jest podawany w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych, według zaleceń zawartych w tabeli 2. W trakcie cykli 1-4 produkt VELCADE podaje się dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32). W trakcie cykli 5-9 VELCADE podaje się raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22 i 29). Zarówno melfalan jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1, 2, 3 i 4 pierwszego tygodnia w każdym cyklu.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie produktu VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim.

pacjentów z wczesniej nie leczonego szpiczakiem mnogim.

VELCADE podawany dwa razy w tygodniu (Cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Dzie eń 1	--	--	Dzie ń 4	Dzie ń 8	Dzie ń 11	przerwa w stosowaniu	Dzie ń 22	Dzień 25	Dzie ń 29	Dzie ń 32	przerwa w stosowani u
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dzie eń 1	Dzie ń 2	Dzie ń 3	Dzie ń 4	--	--	przerwa w stosowaniu	--	- -	--	--	przerwa w stosowani u

VELCADE podawany raz w tygodniu (Cykle 5-9)									
Tydzień	1				2	3	4	5	6
Vc (1.3 mg/m ²)	Dzie ń 1	--	-	--	Dzie ń 8	przerwa w stosowani u	Dzień 22	Dzie ń 29	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dzie ń 1	Dzie ń 2	Dzień 3	Dzień 4	--	przerwa w stosowani u	--	--	przerwa w stosowaniu

Vc– VELCADE; M– melfalan, P – prednizon

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej

Modyfikacja dawki oraz powtórne rozpoczęcie terapii w przypadku podawania produktu VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna być całkowicie wyeliminowana.

Tabela 3. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli.

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu:</i> Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4. lub małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofili wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki produktu VELCADE (innego niż dzień 1)	Należy zaniechać terapii produktem VELCADE
Jeżeli kilka dawek produktu VELCADE w cyklu zostanie pominiętych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę produktu VELCADE należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i>	Terapię produktem VELCADE należy przerwać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub całkowicie ustąpią. Następnie produkt VELCADE można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). W przypadku nerwobóli i(lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu VELCADE należy utrzymać i(lub) zmodyfikować dawkowanie produktu VELCADE według schematu przedstawionego w tabeli 1.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu oraz prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia, w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia produktem VELCADE bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt często

przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8), z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

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

Z tego powodu, podczas leczenia produktem VELCADE, należy często wykonywać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie produktem VELCADE wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

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

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

Drgawki

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

Niedociśnienie

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

Niewydolność serca

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

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby układu oddechowego

Wśród pacjentów otrzymujących produkt VELCADE w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. „acute respiratory distress syndrome”, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia czy konieczne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych i w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii produktem VELCADE.

W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny, równocześnie z daunorubicyną i produktem VELCADE z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Niewydolność nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów tych należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Niewydolność wątroby

Pacjentów z niewydolnością wątroby należy niezwykle uważnie obserwować. Należy rozważyć u nich zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących wiele leków towarzyszących z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie ostrej niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

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

Amyloidoza

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

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

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

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

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym CYP2D6 metabolizmie.

Badanie interakcji opierające się na danych od 12 pacjentów oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC o 35% (CI_{90%} [1.032 do 1.772]). Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir).

W badaniu interakcji lekowej opierającym się na danych od 17 pacjentów oceniającym wpływ omeprazolu, będącego silnym inhibitorem CYP2C19, nie stwierdzono znamiennego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu.

Pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. z fluoksetyną).

Z powodu braku badań oceniających wpływ induktorów CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu, pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy bortezomib podawany jest w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna).

Badanie interakcji oceniające wpływ oddziaływania między melfalanem i prednizonem na bortezomib, wykazały 17% wzrost średniego pola powierzchni pod krzywą AUCbortezomibu, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych, u pacjentów z cukrzycą, przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono pełnego badania teratogennego wpływu bortezomibu.

W badaniach nieklinicznych, bortezomib podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych, tolerowanych przez nie dawkach, nie wpływał na rozwój zarodka/płod. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego VELCADE nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie ma danych klinicznych dotyczących ekspozycji na produkt VELCADE w okresie ciąży. Pacjenci płci męskiej i żeńskiej, będący w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeżeli produkt VELCADE stosowany jest w okresie ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Nie wiadomo, czy bortezomib jest wydzielany z mlekiem człowieka. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia produktem VELCADE należy przerwać karmienie piersią.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane, zaobserwowane przez badaczy w trakcie 5 nie-porównawczych badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie produktu VELCADE i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród których 331

pacjentów otrzymywało tylko produkt VELCADE, miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy związany ze stosowaniem produktu VELCADE. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii obejmowała dane pochodzące od pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową (CLL). Pacjenci otrzymywali produkt VELCADE w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów z nawracającą/ oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często:</i> półpasiec (włącznie z postacią rozsianą). <i>Często:</i> zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła. <i>Niezbyt często:</i> posocznica, bakteriemia, pneumokokowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie związane z obecnością cewnika, infekcje opłucnej, zakażenia bakteriami <i>Haemophilus spp.</i> , zakażenie cytomegalowirusem, grypa, mononukleozą zakaźną, ospa wietrzna, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia drożdżakami <i>Candida spp.</i> , zakażenie grzybicze, neuralgia poopryszczkowa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie powiek, zakażenie.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) <i>Niezbyt często:</i> zespół rozpadu guza (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość. <i>Często:</i> leukopenia, limfopenia. <i>Niezbyt często:</i> pancytopenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa, limfadenopatia.
Zaburzenia układu immunologicznego <i>Niezbyt często:</i> nadwrażliwość, nadwrażliwość związana z kompleksami immunologicznymi, reakcje potencjalnie związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcja typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką i proliferacyjnym zapaleniem kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często:</i> nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często:</i> utrata apetytu <i>Często:</i> odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia. <i>Niezbyt często:</i> hiperkaliemia, wyniszczenie, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipoglikemia, hiperurykemia, niedobór witaminy B12, zwiększenie apetytu, hipomagnezemia, hipofosfatemia.
Zaburzenia psychiczne <i>Często:</i> stan dezorientacji, depresja, bezsenność, lęk. <i>Niezbyt często:</i> pobudzenie, majaczenie, omamy, niepokój, nagłe zmiany nastroju, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia snu, drażliwość, zaburzenia marzeń sennych.
Zaburzenia układu nerwowego (patrz punkty 4.4. i 4.7) <i>Bardzo często:</i> neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa (patrz punkt 4.4), parestezje, ból głowy. <i>Często:</i> polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy (bez zaburzeń błędnikowych), zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie. <i>Niezbyt często:</i> porażenie poprzeczne, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy, drgawki (patrz punkt 4.4), obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenie, niedowład, zaburzenia uwagi, zwiększona aktywność, brak smaku, senność, migrena, zaburzenia poznawcze, mimowolne ruchy, pozycyjne zawroty głowy, rwa kulszowa, mononeuropatia, zaburzenia mowy, zespół niespokojnych nóg.
Zaburzenia oka <i>Często:</i> niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.7), ból oka. <i>Niezbyt często:</i> krwotok w gałce ocznej, nieprawidłowe widzenie, suchość oka, zapalenie spojówek, wydzielina z oczu, światłowstręt, podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, przekrwienie spojówek, obrzmienie oka.
Zaburzenia ucha i błędnika <i>Często:</i> zawroty głowy. <i>Niezbyt często:</i> głuchota, szумы uszne, niedosłuch, zaburzenia słuchu.
Zaburzenia serca <i>Niezbyt często:</i> zatrzymanie serca, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, dławica piersiowa niestabilna, rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.), niewydolność serca, hipokineza komór, obrzęk płuc i ostry obrzęk płuc, zahamowanie zatokowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, kołatanie serca. <i>Rzadko:</i> wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca.
Zaburzenia naczyń <i>Często:</i> niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, związane z pozycją ciała (patrz punkt 4.4 i 4.7), zapalenie żył, krwiaki, nadciśnienie tętnicze. <i>Niezbyt często:</i> krwawienie śródmózgowe, zapalenie naczyń, udar mózgowy, nadciśnienie płucne, wybroczyny, siniaki, plamica, odbarwienie żył, poszerzenie żył, krwawienie z ran, nagłe zaczerwienienie - zwłaszcza twarzy (uderzenia krwi do głowy).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Bardzo często:</i> duszność. <i>Często:</i> duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa. <i>Niezbyt często:</i> zatrzymanie oddychania, niedotlenienie, przekrwienie płuc, wysięk opłucnowy, astma, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, sapanie, przekrwienie nosa, chrypka, zapalenie śluzówki nosa, hiperwentylacja, duszność w pozycji leżącej, ból klatki piersiowej, ból zatok, ściskanie w gardle, kaszel z odkrztuszaniem.
Zaburzenia żołądka i jelit (patrz punkt 4.4) <i>Bardzo często:</i> wymioty, biegunka, nudności, zaparcia. <i>Często:</i> bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem nadmiernej ilości gazów, czkawka, owrzodzenie jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość w ustach. <i>Niezbyt często:</i> ostre zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyków, zapalenie jelita grubego, krwawe wymioty, biegunka krwista, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, zapalenie jelit, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazów, zaburzenie motoryki żołądka i jelit, ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne, zmiany czynności jelit, ból śledziony, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból żołądka i jelit, krwawienie z dziąseł, ból dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, zespół jelita drażliwego, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, obłożenie języka, odbarwienie języka, trudności w oddawaniu stolca.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4) <i>Niezbyt często:</i> zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, hipoproteinemia, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często:</i> wysypka. <i>Często:</i> obrzęk okołoooczodołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk. <i>Niezbyt często:</i> wysypka naczyniowa, wysypka rumieniowata, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, łuszczyca, wysypka uogólniona, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, łysienie, zaburzenia paznokci, odbarwienie skóry, atopowe zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, potówka czerwona, nocne poty, odleżyny, rybia łuska, guzki na skórze.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Bardzo często:</i> bóle mięśni. <i>Często:</i> osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe. <i>Niezbyt często:</i> kurcze mięśniowe, drgania mięśniowe lub uczucie ciężkości, sztywność mięśni, obrzęk stawów, sztywność stawów, bóle pośladków, obrzęki, ból szczęki.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Często:</i> zaburzenie czynności nerek, utrudnione i bolesne oddawanie moczu. <i>Niezbyt często:</i> ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, skąpomocz, kolka nerkowa, krwiomocz, białkomocz, nietrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej, nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Niezbyt często:</i> ból jąder, zaburzenia erekcji.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Bardzo często:</i> zmęczenie (patrz punkt 4.7), gorączka. <i>Często:</i> astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk. <i>Niezbyt często:</i> upadek, krwawienia z błon śluzowych, zapalenie błon śluzowych, neuralgia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie po wynaczynieniu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w pachwinie, ściskanie w klatce piersiowej.
Badania diagnostyczne <i>Często:</i> zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, <i>Niezbyt często:</i> zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi, zwiększenie stężenia mocznika w krwi, zwiększenie aktywności amylazy i gamma-glutamylotransferazy we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we krwi, zaburzenia rytmu serca, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, przyrost masy ciała.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach <i>Niezbyt często:</i> powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, krwawienie wywołane wprowadzaniem cewnika naczyniowego, oparzenia.

Zestawienie danych o bezpieczeństwie stosowania u pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim:

Poniższa tabela 5 prezentuje dane o bezpieczeństwie stosowania otrzymane na podstawie wyników badania, z udziałem 340 pacjentów, z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali w prospektywnym badaniu klinicznym III fazy produkt VELCADE (1,3 mg/m²) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m²) i prednizonem (60 mg/m²).

Podsumowując, profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych produktem VELCADE stosowanym w monoterapii był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych produktem VELCADE, podawanym w skojarzeniu z melfalanem oraz prednizonem.

Tabela 5: Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, obserwowane w trakcie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych produktem VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

	----- Vc+M+P -----			----- M+P -----		
		-				
		(n = 340)			(n = 337)	
<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	Suma	Stopień toksyczności		Suma	Stopień toksyczności	
<i>MedDRA</i>		n (%)			n (%)	
Preferowany okres	n (%)	3	≥4	n (%)	3	≥4
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>						
Półpasiec	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>						
Małopłytkowość	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leukopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Limfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						
Anoreksja	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
<i>Zaburzenia psychiczne</i>						
Bezsennosc	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>						
Neuropatie obwodowe	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Nerwobóle	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestezje	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>						
Nudności	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Biegunka	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Wymioty	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Zaparcia	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Bóle nadbrzusza	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>						
Wysypka	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>						
Zmęczenie	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Gorączka	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Uczynnienie wirusa półpaśca

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, 27% pacjentów, należących do grupy Vc + M + P, profilaktycznie otrzymało leki przeciwwirusowe. W badaniu tym reaktywacja wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych Vc + M + P, w porównaniu ze skojarzoną terapią M + P (częstość uczynnienia wirusa wynosiła odpowiednio 11% i 3%). U trzech (3%) z 91 pacjentów w grupie terapeutycznej Vc + M + P, którzy profilaktycznie otrzymali leki przeciwwirusowe doszło do uczynnienia wirusa półpaśca.

Obserwacje po wprowadzeniu produktu do obrotu

W tabeli 6 przedstawiono istotne klinicznie działania niepożądane, stwierdzone po wprowadzeniu produktu VELCADE do obrotu, które odnotowano lub nie podczas badań klinicznych. Częstość ich występowania jest nieznana.

Tabela 6: Działania niepożądane opisane w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Nieznane:	Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu, wstrząs septyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznane:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznane:	Encefalopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka	
Nieznane	Opryszczka oka
Zaburzenia serca	
Nieznane:	Tamponada serca, zapalenie osierdzia, zatrzymanie krążenia i zatrzymanie oddechu i krążenia, arytmie komorowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków, tachykardia, tachykardia zatokowa i komorowa.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (patrz punkt 4.4)	
Nieznane	Zapalenie płuc, stan zapalny płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), ostra rozlana naciekowa choroba płuc, nadciśnienie płucne, niewydolność oddechowa, krwawienie płucne pęcherzykowe, ostry obrzęk płuc, obrzęk płuc, zatorowość płucna, zatorowość obwodowa.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznane:	Niedokrwienne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznane:	Niewydolność wątroby

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana, wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem (wyniki badań przedklinicznych dotyczących farmakologii bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, patrz punkt 5.3).

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania, należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe,
kod ATC: L01XX32

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim produktu VELCADE (1,3 mg/m²), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m²) i prednizonem (60 mg/m²), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang.: TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m²) z prednizonem (60 mg/m²). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub zbyt dużej toksyczności leku dla pacjenta. Początkowe dane demograficzne oraz charakterystykę pacjentów zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7 Zestawienie danych początkowych (zebranych na początku badania) dotyczących pacjentów i ich choroby w badaniu VISTA.

Charakterystyka pacjentów	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Mediana wieku w latach (przedział wiekowy)	71,0 (57-90)	71,0 (48-91)
Płeć: mężczyźni/kobiety	51% / 49%	49% / 51%
Rasa: biała/żółta/czarna/inna	88% / 10% / 1% / 1%	87% / 11% / 2% / 0%
Wynik efektywności leczenia w skali Karnofskiego ≤ 70	35%	33%
Hemoglobina <100 g/l	37%	36%
Liczba płytek krwi <75 x 10 ⁹ /l	<1%	1%
Charakterystyka choroby		
Typ szpiczaka (%): IgG/IgA/łańcuch lekki	64% / 24% / 8%	62% / 26% / 8%
Mediana stężenia β_2 -mikroglobuliny (mg/l)	4,2	4,3
Mediana stężenia albumin (g/l)	33,0	33,0
Klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

W trakcie analizy okresu przejściowego spełnione zostały założenia dla głównego punktu końcowego badania – czasu do progresji choroby – i pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę terapii na Vc + M + P. Po przeprowadzeniu analizy okresu przejściowego dalej monitorowano częstość przeżycia pacjentów. Mediana przeżycia po zakończeniu badania wynosiła 16,3 miesiąca. Wyniki analizy skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Zestawienie wyników analizy skuteczności w badaniu VISTA.

Punkt końcowy badania skuteczności terapii	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby – Zdarzenia n (%)		
Mediana ^a (95% CI)	101 (29)	152 (45)
	20,7 mo (17,6-24,7)	15,0 mo (14,1-17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Ilość pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby Zdarzenia n (%)		
Mediana ^a (95% CI)	135 (39)	190 (56)
	18,3 mo (16,6-21,7)	14,0 mo (11,1-15,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita ilość pacjentów, którzy przeżyli badanie Zdarzenia (zgony) n (%)		
	45 (13)	76 (23)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,42-0,88)	
wartość p ^c	0,00782	
Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)

Punkt końcowy badania skuteczności terapii	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
wartość p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenie osoczowego białka monoklonalnego populacja ^g n=667	n = 336	n = 331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Czas do następnej terapii		
Zdarzenia n (%)	73 (21)	127 (38)
Mediana ^a (95% CI)	NE (26,1-NE)	20,8 mo (18,3-28,5)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,52 (0,39-0,70)	
wartość p ^c	0,000009	

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa, dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru. Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VMP.

^c Wartość p otrzymana w oparciu o test logarytmiczny rang dopasowany do czynników stratyfikacji beta2-mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

^d wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu χ^2 Cochra-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji.

^e Populacja pacjentów podatnych na leczenie dotyczy pacjentów, u których możliwy był pomiar zaawansowania choroby na początku badania.

^f kryteria EBMT

^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania
NE: oszacowanie nie było wykonalne

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu VELCADE były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy porównującym produkt VELCADE z deksametazonem (Deks.), które obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z nich (patrz tabele 9, 10 i 11).

Tabela 9: Schemat dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy

Faza	Schemat terapeutyczny	Dawka	Program leczenia
II	Vc: w dniach 1,4,8,11, (przerwa w dniach 12-21)	1,3 mg/m ² p.c. (bolus dożylny)	8 cykli co 3 tygodnie (przedłużenie**)
III	Vc* a) dni 1,4,8,11, (przerwa w	1,3 mg/m ² p.c. (bolus dożylny.)	a) 8 cykli co 3 tyg.,

	dniach 12-21) b) dni 1,8,15,22		następnie b) 3 cykle co 5 tyg.
III	Deks. a) dni 1-4, 9-12, 17-20 b) dni 1-4	40 mg (doustnie)	a) 4 cykle co 5 tygodni b) 5 cykli co 4 tygodnie
II	dodanie deks.***	20 mg (doustnie) (dni 1,2,4,5,8,9, 11,12)	co 3 tygodnie

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

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

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

Tabela 10: Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Liczba pacjentów, analiza ITT (ang. intent to treat, zgodnie z zamiarem leczenia)	202	333	336
Mężczyźni %	60	56	60
Średni wiek, lata (zakres)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Rasa kaukaska	81%	90%	88%
Wskaźnik Karnofsky'ego >80%	80	87%	84%
Liczba płytek krwi < 75 000/ μ l	21%	6%	4%
Stężenie hemoglobiny < 100g/l	44%	32%	28%
Średni klirens kreatyniny, ml/min (zakres)	74 (14-221)	73,3 (15,6-170,7)	73,3 (15,3-261,1)
Szpiczak IgG	60%	60%	59%
Szpiczak IgA	24%	23%	24%
Szpiczak z obecnością lekkich łańcuchów	14%	12%	13%
Średni czas trwania od rozpoznania (lata)	4,0	3,5	3,1
Nieprawidłowości chromosomu 13	15%	25,7%	25,0%
Mediana stężenia β_2 - mikroglobuliny (mg/l)	3,5	3,7	3,6
Średnia liczba wcześniejszych programów leczenia* (zakres)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 wcześniejszy program leczenia >1 wcześniejszy program leczenia	0	n=132(40%) n=186 (60%)	n= 119 (35%) n= 194 (65%)

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

Tabela 11: Ekspozycja pacjentów na leczenie za pomocą produktu VELCADE podczas badań klinicznych II i III fazy

	Faza II Vc	Faza III Vc	Faza III Deks.
Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę	n= 202	n=331	n= 332
Pacjenci, którzy ukończyli 4	62%	69%	

cykle leczenia			36% (4 cykle)
a) wszystkie cykle leczenia wstępnego (liczba)	27% (8 cykli)	29% (8 cykli)	5% (9 cykli)
b) pełen program leczenia (liczba)	ND	9% (11 cykli)	
c) faza przedłużona*	N= 63 pacjentów (średnio 7 cykli) lub całkowita mediana 14 cykli (zakres 7-32)	ND	ND

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

W badaniu klinicznym III fazy, u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą produktu VELCADE doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie, w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz tabela 12). W rezultacie wcześniej planowanej tymczasowej analizy wyników badania, komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy wyjściowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie za pomocą produktu VELCADE. W następstwie tego wczesnego przedstawienia pacjentów, mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesiące. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem produktu VELCADE.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. time to progression, czas do progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej produkt VELCADE. Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej VELCADE.

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

Tabela 12: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych II i III fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	Vc n=333 ^a	Deks. n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Deks. n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Deks. n=217 ^a	Vc n=202 ^a
TTP, dni [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-roczną przeżywalność, % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Najlepsza odpowiedź (%)	Vc n=315 ^c	Deks. n=312 ^c	Vc n=128	Deks. n=110	Vc n=187	Deks. 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)**
Mediana trwania odpowiedzi dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. intent to treat, ITT)^b wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii; p<0,0001^c populacja odpowiadająca na leczenie obejmuje pacjentów, u których początkowo stwierdzano objawy choroby i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.^d wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszel chi-square dostosowana do czynników stratyfikacyjnych; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii.

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

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem monoterapii produktem VELCADE, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z produktem VELCADE (patrz tabela 9). Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym produktem VELCADE, mogli otrzymać deksametazon. U 74 pacjentów zastosowano deksametazon razem z produktem VELCADE. Osiemnaście procent pacjentów, w wyniku tego skojarzonego leczenia, uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie (MR (11%) lub PR (7%)).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki $1,0 \text{ mg/m}^2$ lub $1,3 \text{ mg/m}^2$ 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min , średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml . Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczowe mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki $1,0 \text{ mg/m}^2$ i od 89 do 120 ng/ml dla dawki $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawek $1,0 \text{ mg/m}^2$ lub $1,3 \text{ mg/m}^2$ pacjentom ze szpiczakiem mnogim. To sugeruje, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od $0,01$ do $1 \text{ } \mu\text{g/ml}$, zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka, wynosił średnio $82,9\%$. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu.

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450, uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2. Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu, podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki, niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek $1,0 \text{ mg/m}^2$ i $1,3 \text{ mg/m}^2$ oraz od 15 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: $1,0 \text{ mg/m}^2$ i $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

Do tej pory nie przeprowadzono formalnych badań w grupach pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Wobec braku danych, produkt VELCADE jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia nasileniem niewydolności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=12$), łagodna niewydolność ($\text{CrCL}=40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=10$), umiarkowana niewydolność ($\text{CrCL}=20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=9$) i ciężka niewydolność ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=3$). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie ($n=8$). Pacjentom podawano dożylnie dawki $0,7$ do $1,3 \text{ mg/m}^2$ produktu VELCADE dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne produktu VELCADE (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (CHO, ang. Chinese hamster ovary), teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym

3,125 µg/ml, wykazał dodatnią aktywność klastogenną (powodował strukturalne aberracje chromosomów). Bortezomib nie działał genotoksycznie w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

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

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy, co powodowało wymioty lub biegunkę; tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co powodowało obwodowe cytopenie we krwi, zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego; obwodową neuropatię (obserwowaną u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwu; oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zaprzestaniu leczenia we wszystkich wymienionych docelowych tkankach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego.

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach, przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli zachodzi, a znaczenie tego faktu dla człowieka jest nieznane.

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² p.c., wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach, zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421), azot.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rozcieńczeniu:

Rozcieńczony roztwór powinien być zastosowany natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli przygotowany roztwór nie jest stosowany natychmiast, osoba podająca lek jest odpowiedzialna za czas i warunki jego przechowywania, do czasu podania produktu pacjentowi. Jednakże, sporządzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w

oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. W strzykawce roztwór może być przechowywany maksymalnie przez 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 5 ml ze szkła typu 1 oraz szary, wykonany z bromobutyłu korek pokryty aluminiową folią z zielonym zamknięciem.

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

Opakowanie zawierające 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia produktu VELCADE. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas obchodzenia się z produktem VELCADE, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Zawartość każdej fiolki musi zostać rozpuszczona w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się precypitatu, roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Decyzja KE z dnia 31.03.2009 r.

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

EU/1/04/274/002

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31/03/2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31/03/2009 r.