

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU VELCADE 3,5 mg

**ÚČINNÁ LÁTKA:** bortezomib. **LÉKOVÁ FORMA:** Prášek pro injekční roztok. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** V monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikovaný pro léčbu 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. V kombinaci s melfalanem a prednisonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. V kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem je indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk. \*V kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk. **DÁVKOVÁNÍ:** 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. Mezi následujícími dávkami má uplynout nejméně 72 hodin. O opakované léčbě je omezené množství údajů. **Monoterapie:** Doporučenou úvodní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu 2x týdně po dobu 2 týdnů (dny 1, 4, 8 a 11 léčebného cyklu trvajícího 21 dnů). Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Doporučuje se, aby pacienti s potvrzenou kompletní odpovědí podstoupili 2 léčebné cykly s přípravkem VELCADE. Při odpovědi na léčbu ale nedosažení kompletní remise, se doporučuje celkem 8 léčebných cyklů. Léčba musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie. Při ústupu projevů toxicity může být léčba znovu zahájena dávkou sníženou o 25 %. Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o vysazení léčby, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevyšuje riziko. Kombinovaná léčba s pegylovaným lipozomálním doxorubicinem (PLD): Doporučenou úvodní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu 2x týdně po dobu 2 týdnů (dny 1, 4, 8 a 11 léčebného cyklu trvajícího 21 dnů). PLD se podává v dávce 30mg/m<sup>2</sup> v 4. den léčebného cyklu jako 1-hodinová i.v. infuze po injekci přípravku VELCADE. Pokud u pacienta nedošlo k progresi a kombinovanou léčbu toleroval, může být podáno až 8 cyklů. Po dosažení kompletní odpovědi je možné pokračovat nejméně 2 cykly od jejího zaznamenání. **Kombinace s dexamethasonem:** Doporučenou úvodní dávkou je 1,3 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu 2x týdně po dobu 2 týdnů (dny 1, 4, 8 a 11 léčebného cyklu trvajícího 21 dnů). Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu. Po dosažení odpovědi nebo stabilizaci onemocnění po 4 cyklech je možné pokračovat ve stejné kombinaci nejvíce 4 další cykly. **Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisonem:** přípravek se podává v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisonem v devíti 6-týdenních cyklech následovně: v cyklech 1 – 4 dvakrát týdně (dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32); v cyklech 5 – 9 jedenkrát týdně (dny 1, 8, 22 a 29). Melfalan a prednison se podávají perorálně 1., 2., 3. a 4. den prvního týdne každého cyklu. Před zahájením nového cyklu: počet trombocytů má být  $\geq 70 \times 10^9 / l$  a počet neutrofilů  $\geq 1,0 \times 10^9 / l$ . Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu. Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s přípravkem buď dávku zachovat a/nebo ji modifikovat. **Kombinovaná indukční léčba s dexamethasonem:** přípravek se podává v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla 2x týdně po 2

týdny (dny 1, 4, 8 a 11 léčebného cyklu trvajících 21 dnů). Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4 a 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu přípravku VELCADE. Podávají se 4 cykly léčby.

**Kombinovaná indukční léčba s dexamethasonem a thalidomidem:** přípravek se podává v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu 2x týdně po 2 týdny (dny 1, 4, 8 a 11 léčebného cyklu trvajících 28 dnů) Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4 a ve dnech 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu s 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 dále zvyšovat na 200 mg denně. Podstoupí se 4 cykly léčby. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí dostali další 2 cykly. **\*Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a**

**prednisonem (VcR-CAP):** lék se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. 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/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid v dávce 750 mg/m<sup>2</sup> a doxorubicin v dávce 50 mg/m<sup>2</sup>. Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby přípravkem VELCADE. Blíže: viz. úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ**

**PRO POUŽITÍ:** Intravenózní injekce: Každá 10 ml lahvička přípravku VELCADE musí být rekonstituována 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do 2 minut. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 1 mg bortezomibu. Subkutánní injekce: Každá 10 ml injekční lahvička přípravku VELCADE musí být rekonstituována 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do 2 minut. Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na bortezomib, bór nebo kteroukoli pomocnou látku. Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc. **SPECIÁLNÍ POPULACE:** Bezpečnost a účinnost přípravku VELCADE u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Neexistují údaje, které by nasvědčovaly nutnosti úpravy dávkování u pacientů nad 65 let věku. Nelze uvést žádné doporučení pro dávkování u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk, protože neexistují studie o užití přípravku VELCADE u této populace. U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno VELCADE podávat po provedení dialýzy. Pacienti s mírnou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou 0,7 mg/m<sup>2</sup> v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na 1,0 mg/m<sup>2</sup> nebo další snížení na 0,5 mg/m<sup>2</sup>. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Pokud je VELCADE podáván v kombinaci s jinými přípravky, je třeba konzultovat jejich souhrny údajů o přípravcích před tím, než bude zahájena léčba. Pokud je užíván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornosti testování těhotenství a jeho předcházení. Při neúmyslném intratekálním podání došlo k úmrtím. Velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy

ileu, proto by pacienti, kteří trpí zácpou, měli být pečlivě sledováni. Nejčastější hematologickou toxicitou ve studii fáze III s přípravkem VELCADE (podávaným intravenózně) ve srovnání s dexamethasonem byla přechodná trombocytopenie. Pokud je počet destiček < 25 000/μl nebo pokud je počet destiček v kombinaci s melfalanem a prednisonem ≤ 30 000/μl, léčba přípravkem VELCADE by měla být zastavena a po obnovení jejich počtu znovu zahájena sníženou dávkou. Léčba přípravkem VELCADE je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně sensorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou sensorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje v počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu. U pacientů léčených přípravkem VELCADE v kombinaci s léky spojenými s neuropatií (např. thalidomid), vhodné včasné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie. U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením periferní neuropatie může být nutná změna dávky, režimu podávání nebo způsobu podání na subkutánní. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče. Léčba přípravkem VELCADE je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. U pacientů léčených přípravkem VELCADE byly hlášeny případy syndromu posteriorní reversibilní encefalopatie (PRES). V případě jeho zjištění je třeba léčbu přípravkem VELCADE ukončit. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávající srdeční chorobou by měli být pečlivě sledováni. U pacientů léčených přípravkem VELCADE byla vzácně hlášena akutní difúzní infiltrativní choroba plicní, proto se doporučuje pozornost při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe). Před pokračováním léčby přípravkem VELCADE je nutno zhodnotit poměr prospěch/riziko. 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 z důvodu toxicity. Jako komplikace se může objevit syndrom nádorového rozpadu. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, bortezomib by měl být vysazen.

**INTERAKCE:** bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Opatrnost při kombinaci s CYP3A4 nebo CYP2C19 substráty nebo s potenciálními CYP3A4 inhibitory (např. ketokonazol, ritonavir), CYP2C19 inhibitory (fluoxetin) nebo CYP3A4 induktory (např. rifampicin).

**FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Muži i ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci po dobu léčby a další 3 měsíce po jejím ukončení. Neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Pacienti léčení přípravkem VELCADE v kombinaci s thalidomidem, by měli dodržovat program prevence těhotenství pro thalidomid. V průběhu léčby přípravkem VELCADE je nutno ukončit kojení. Nebyly provedeny studie fertility. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté (> 1/10): nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně sensorické), bolest hlavy, parestézie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, pásový opar a bolest svalů. Další: viz. úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování by měly být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpurná terapie k udržení krevního tlaku a tělesné teploty. **BALENÍ:** Jedna 10 ml injekční lahvička. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Injekční lahvičku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. 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. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O**

**REGISTRACI:** JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie.

**REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/04/274/001. **DATUM REVIZE TEXTU:** 02/2017.

\*Prosím, všimněte si změny v zkrácené informaci o přípravku.

**PŘÍPRAVEK JE HRAZEN Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTENÍ.** Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Karla Engliše 3201/6, CZ-15000 Praha 5- Smíchov, Česká republika.