

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



ВЕЛКЕЙД
VELCADE

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14461/16.10.06	
704/3.10.06	<i>M. M. M.</i>

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВЕЛКЕЙД 3.5 mg powder for solution for injection.

VELCADE 3.5 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3.5 mg bortezomib (като mannitol boronic ester).

След разтваряне, 1 ml от инжекционния разтвор съдържа 1 mg bortezomib.

За помощни вещества, вж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял или почти бял лиофилизат или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

ВЕЛКЕЙД е показан като монотерапия за лечение на мултиплен миелом при пациенти, които са получили поне един вид предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за костно-мозъчна трансплантация.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Лечението трябва да бъде започнато и провеждано под наблюдението на лекар, който има квалификация и опит при употребата на химиотерапевтични продукти.

Препоръчителна дозировка

Препоръчителната начална доза на bortezomib е 1.3 mg/m² телесна повърхност, два пъти седмично, в продължение на две седмици (в дните 1, 4, 8, и 11), последвано от 10-дневен период на почивка (дни 12 – 21). Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Между две последователни дози ВЕЛКЕЙД трябва да изминат поне 72 часа.

Препоръчително е пациентите с потвърден пълен отговор да получат два допълнителни цикъла с ВЕЛКЕЙД след потвърдението. Препоръчва се също пациентите с отговор, които не са постигнали пълна ремисия да получават общо 8 цикъла лечение с ВЕЛКЕЙД.

Понастоящем има ограничени данни относно повторното лечение с ВЕЛКЕЙД.



Препоръчително адаптиране на дозата по време на лечението и повторно въвеждане на лечение

Лечението с ВЕЛКЕЙД трябва да бъде спряно при поява на всяка нехематологична токсичност от Степен 3 или всяка хематологична токсичност от Степен 4, с изключение на невропатия, както е изложено по-долу (вж също раздел 4.4.). След отзвучаване на симптомите на токсичност, лечението с ВЕЛКЕЙД може да бъде започнато отново с доза, намалена с 25% (от 1.3 mg/m² намалена до 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² намалена до 0.7 mg/m²). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при най-ниската доза, трябва да се премине към преустановяване на терапията с ВЕЛКЕЙД, освен ако ползата от лечението не надвишава значително рисковете.

Пациентите, които имат свързани с ВЕЛКЕЙД невропатична болка и/или периферна невропатия следва да бъдат третирани както е показано в Таблица 1. Пациентите с предшестваща тежка невропатия трябва да бъдат лекувани с ВЕЛКЕЙД само след внимателна оценка риск/полза.

Таблица 1: Препоръчително* модифициране на дозата ВЕЛКЕЙД, свързано с невропатична болка и / или периферна сензорна невропатия

Тежест на периферната невропатия	Модифициране на дозата и режима
Степен 1 (парестезия и/или загуба на рефлекс) без болка или загуба на функция	Няма такава
Степен 1 с болка или Степен 2 (повлиява функцията, но не ежедневните дейности)	Намаление до 1.0 mg/m ²
Степен 2 с болка или Степен 3 (повлиява ежедневните дейности)	Спиране на лечението с ВЕЛКЕЙД, докато симптомите на токсичност не отзвучат. Когато токсичността отзвучи, повторно въвеждане на лечение с ВЕЛКЕЙД и намаляване на дозата до 0.7 mg/m ² и промяна на схемата на дозиране веднъж седмично.
Степен 4 (перманентна сензорна загуба, която повлиява функцията)	Прекратяване на ВЕЛКЕЙД

*Основава се на модифициране на дозата при проучвания на мултиплен миелом, фаза II и III

Приложение

След разтваряне се прилага като болусна интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър за 3-5 секунди, последвано от промивка с 9 mg/ml (0.9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид.

Педиатрични пациенти

ВЕЛКЕЙД не е проучван при деца и подрастващи. Поради това не трябва да се прилага при педиатричната група пациенти до наличието на допълнителни данни.

Пациенти в напреднала възраст

Няма данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при напреднала възраст (вж раздел 4.8.).

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

ВЕЛКЕЙД не е стандартно изучаван при пациенти с увредена бъбречна функция. Пациентите с компрометирана бъбречна функция трябва да бъдат проследявани внимателно, особено ако креатининовият клирънс е ≤ 30 ml/min, трябва да се има предвид и намаляване на дозата (вж раздели 4.4. и 4.8.).



Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

ВЕЛКЕЙД не е проучван при пациенти с увредена чернодробна функция. Значителното чернодробно увреждане може да окаже влияние на елиминирането на bortezomib и може да повиши вероятността от междуплекарствени взаимодействия. Пациентите с увредена чернодробна функция трябва да бъдат лекувани с особено внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозата (виж раздели 4.3. и 4.4.).

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към bortezomib, бор или към някое от помощните вещества.

Тежко чернодробно увреждане.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Стомашно-чревни

Стомашно-чревна токсичност, включително гадене, диария и констипация са много чести при лечение с ВЕЛКЕЙД (вж раздел 4.8.). Има съобщения за случаи на илеус, поради което пациентите, които имат констипация трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Хематологични

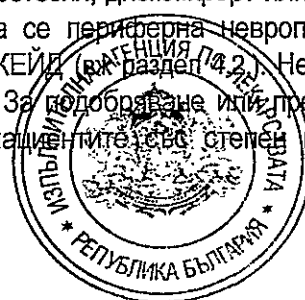
Лечението с ВЕЛКЕЙД много често е свързано с хематологична токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия). Най-честата хематологична токсичност е преходната тромбоцитопения, която като цяло отзвучава между лечебните цикли. Броят на тромбоцитите е бил най-нисък на ден 11 от всеки цикъл на лечението с ВЕЛКЕЙД. Не е имало данни за кумулативна тромбоцитопения, включително и през допълнителната фаза II на проучването. Средният спад на броя на тромбоцитите е бил изчислен приблизително на 40% от изходното ниво. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: изходно ниво на тромбоцитите < 75 000/ μ l, 90% от 21 пациенти са имали брой \leq 25 000/ μ l по време на проучването, включително 14% < 10 000/ μ l; за разлика от тези с изходно ниво > 75 000/ μ l, при които само 14% от 309 пациенти са имали брой \leq 25 x 10⁹/L по време на проучването. Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира преди всяка доза ВЕЛКЕЙД. Терапията трябва да се спре, когато броят на тромбоцитите е < 25 000/ μ l и да се поднови с понижена доза след възстановяването на броя им (вж раздел 4.2.). Потенциалната полза спрямо риска от лечението трябва да се прецени внимателно и в частност при случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рискови фактори за кървене.

По тази причина по време на лечението с ВЕЛКЕЙД трябва често да се проследява пълната кръвна картина, включително броене на тромбоцитите.

Периферна невропатия

Лечението с ВЕЛКЕЙД много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна, въпреки че има съобщения за случаи на моторна невропатия. Честотата на периферната невропатия се увеличава рано при лечението и по време на цикъл 5 е наблюдаван пик.

Препоръчително е пациентите да бъдат внимателно проследявани за симптоми на невропатия, като усещане за парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт или невропатична болка. Пациентите с новопроявила се или влошаваща се периферна невропатия може да изискват модифициране на дозата или схемата на ВЕЛКЕЙД (вж раздел 4.2.). Невропатията се овладява със съответна терапия и поддържащи грижи. За подобряване или преодоляване на периферната невропатия се съобщава при 51% от пациентите със степен на периферна



невропатия ≥ 2 във фаза III и при 71% от пациентите със степен на периферна невропатия 3 или 4, както и периферна невропатия, водеща до преустановяване на лечението в проучвания фаза II, съответно.

Като допълнение към периферната невропатия, за някои от нежеланите реакции като постурална хипотония и тежка констипация с илеус може да има принос автономната невропатия. Информацията за автономната невропатия и приноса ѝ за тези нежелани реакции е ограничена.

Гърчове

Има редки съобщения за гърчове при пациенти без предишна анамнеза за епилепсия и гърчове. Специално внимание изисква лечението на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове.

Хипотония

Лечението с ВЕЛКЕЙД често се асоциира с ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и се наблюдават по време на лечението. Развилите ортостатична хипотония пациенти с ВЕЛКЕЙД са без предшестващи лечението данни за ортостатична хипотония. Повечето пациенти, изискват лечение за тяхната ортостатична хипотония, малка част преживяват синкопни събития. Ортостатичната/постуралната хипотония не е пряко свързана с болусна инфузия на ВЕЛКЕЙД. Механизмът на тази реакция не е известен, въпреки че отчасти причина може да бъде автономна невропатия. Препоръчва се внимание, когато се лекуват пациенти с анамнеза за синкоп, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с хипотония; или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатичната/постурална хипотония може да включва приспособяване на антихипертензивните лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарски съвет, ако имат симптоми като замаяване, световъртеж или загуба на говора.

Сърдечна недостатъчност

По време на лечение с bortezomib се съобщава за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност. При рандомизирани, сравнителни проучвания фаза III случаите на сърдечна недостатъчност при групата на лечение с ВЕЛКЕЙД са били сходни с тези при групата на лечение с дексаметазон. Задръжката на течности може да бъде предразполагащ фактор за проява на белези и симптоми на сърдечна недостатъчност. Пациенти с рисков фактор за сърдечно заболяване или съществуващо такова трябва да бъдат внимателно мониторирани.

ЕКГ-мониторирание:

Съществуват изолирани случаи на удължаване на QT-интервала при клинични проучвания, но не е била установена причинната връзка.

Белодробни нарушения:

Рядко се съобщават случаи на остра дифузна инфилтаративна белодробна болест с неизвестна етиология, като пневмонит, интерстициална пневмония, белодробна инфилтрация и Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) при пациенти получаващи ВЕЛКЕЙД. Някои от тези случаи са били фатални. Голяма част от тях са съобщени в Япония. В случай на нови или влошаващи се белодробни симптоми, трябва бързо да се уточни диагнозата и да се предприеме подходящо лечение.

Бъбречно увреждане

Честотата на сериозни нежелани реакции е показала увеличаване при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (вж раздел



4.8). Бъбречните усложнения са чести при пациенти с мултиплен миелом. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани и да се има предвид понижаване на дозата.

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат лекувани с особено внимание и трябва да се има предвид намаление на дозата (вж раздели 4.2. и 4.3.).

Чернодробни реакции:

При пациенти, получаващи многобройни съпътстващи лекарства или имащи сериозни основни заболявания има редки съобщения за остра чернодробна недостатъчност. Други съобщавани чернодробни реакции включват повишаване нивото на чернодробните ензими, хипербилирубинемия и хепатит. Тези промени може да бъдат обратими при прекратяване приема на ботезомиб (вж. раздел 4.8.)

Синдром на туморен разпад

Тъй като bortezomib е цитотоксичен агент и бързо убива злокачествените плазматични клетки, могат да възникнат усложнения на синдрома на туморен разпад. С риск за развитие на синдром на туморен разпад са пациентите с висок туморен товар преди лечението. Такива пациенти трябва внимателно да бъдат проследявани и да бъдат взети подходящи предпазни мерки.

Амилоидоза

Не е известно влиянието на протеазомното инхибиране от bortezomib върху нарушенията, свързани с натрупването на протеини като амилоидоза. Препоръчва се внимание при такива пациенти.

Предупреждения при прием на някои съпътстващи медикаменти

Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, когато bortezomib се прилага в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори (например ketoconazole, ritonavir), CYP2C19-инхибитори (fluoxetine) или CYP3A4-индуктори (например rifampicin). Повишено внимание изисква комбинирането на bortezomib с CYP3A4- или CYP2C19 субстрати.

Пациентите, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти изискват повишено внимание, като при тях трябва да бъде установена нормална чернодробна функция (вж раздел 4.5).

Засилени имунокомплекс-медиирани реакции:

Има нечести съобщения за засилени имунокомплекс-медиирани реакции, каквито са реакции като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Приемът на ботезомиб трябва да бъде преустановен, ако се наблюдават сериозни реакции.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са провеждани стандартни проучвания за лекарствени взаимодействия с bortezomib. *In vitro* проучвания показват, че bortezomib е слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. На основание на ограничения принос (7%) на CYP2D6 за метаболизма на bortezomib, фенотипът на слабите метаболизатори на CYP2D6 не се очаква да повлияе цялосната диспозиция на bortezomib.

Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно, когато им се дава ботезомиб в комбинация с мощен CYP3A4-инхибитор (напр. кетоконазол, ритонавир), CYP2C19-инхибитори (флуоксетин) или CYP3A4-индуктори (напр. рифампицин). Ботезомиб трябва да се прилага с внимание, когато е в комбинация с CYP3A4- или CYP2C19- субстрати (вж. раздел 4.4.)



По време на клиничните проучвания са съобщени хипогликемия и хипергликемия при диабетици, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти. При пациенти, приемащи перорални антидиабетни лекарствени продукти и същевременно лекуващи се с ВЕЛКЕЙД може да се изиска внимателно проследяване на нивата на кръвната захар и адаптиране на дозата на техните антидиабетни продукти.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Не съществуват клинични данни за приложение на ВЕЛКЕЙД при бременност. Тератогенният потенциал на bortezomib не е цялостно проучван.

В предклинични проучвания, bortezomib не е имал ефекти върху ембрио-феталното развитие на плъхове и зайци при най-високите дози толерирани от майката. Не са провеждани проучвания с животни за изследване на раждането и постнаталното развитие (виж раздел 5.3).

Мъжете и жените в детородна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечение с ВЕЛКЕЙД. Ако ВЕЛКЕЙД се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Не е известно дали ВЕЛКЕЙД се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачето, дължащи се на ВЕЛКЕЙД, жените се съветват да не кърмят, докато получават ВЕЛКЕЙД.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

ВЕЛКЕЙД може да има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. ВЕЛКЕЙД може да се свърже с умора, замайване, синкоп, ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни, когато работят с машини или шофират (вж. раздел 4.8.)

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

По мнение на изследователите се предполага, че включените нежелани ефекти имат поне възможна или вероятна причинна връзка с ВЕЛКЕЙД по време на проведено международно, рандомизирано контролирано, сравнително проучване фаза III на ВЕЛКЕЙД спрямо дексаметазон при 663 пациенти с рецидив или резистентен мултиплен миелом, от които 331 са получавали ВЕЛКЕЙД самостоятелно. Включени са допълнителни нежелани ефекти от 5 несравнителни проучвания фаза II при пациенти с мултиплен миелом или B-клетъчна лимфоцитна левкемия, възникнали като повече от 1 изолиран случай.

НЛР са изредени по-долу по система, орган, клас и честота. Честотите се определят като: Много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10); нечести (> 1/1 000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), включително изолирани съобщения.

Инфекции и паразитози:

Чести: херпес зостер, пневмония, бронхит, синусит, назофарингит, херпес симплекс.

Нечести: инфекция с кандида, гастроентерит, инфекции на горния и долния респираторен тракт, грип, гъбична инфекция, сепсис, инфекция на уринарния тракт, инфекция, свързана с катетъра, хемофилна инфекция, пневмококова пневмония, небадгия след херпес, бактериемия, блефарит, бронхопневмония, цитомегаловирусна инфекция, мононуклеозна инфекция, варицела, кандидози на устната кухина, плеврална инфекция.



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Нечести: синдром на туморен разпад (вж. раздел 4.4.)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: тромбоцитопения, анемия, неутропения.

Чести: левкопения, лимфопения.

Нечести: лимфоаденопатия, фебрилна неутропения, панцитопения, хемолитична анемия, тромбоцитопенична пурпура.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: намален апетит.

Чести: дехидратация, хипергликемия, хипокалиемия.

Нечести: хиперкалцемиа, хиперкалиемия, хиперурикемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипогликемия, повишен апетит, кахексия, дефицит на витамин В₁₂.

Ендокринни нарушения:

Нечести: некоординирана секреция на антидиуретичен хормон (АДХ).

Психични нарушения:

Чести: безсъние, тревожност, объркване, депресия.

Нечести: възбуда, делириум, безпокойство, промени в настроението, изменения на психическия статус, смущения в съня, раздразнителност, халюцинации, необичайни сънища.

Нарушения на нервната система: (вж. раздели 4.4. и 4.7.)

Много чести: периферна невропатия, периферна сензорна невропатия (вж. раздел 4.4.), главоболие, парестезия.

Чести: замайване (изкл. вертиго), промяна във вкуса, тежка периферна невропатия, полиневропатия, дисестезия, хипоестезия, тремор.

Нечести: конвулсии (вж. раздел 4.4.) синкоп, нарушения на вниманието, повишена активност, промяна във вкуса, сомнолентност, мигрена, периферна двигателна невропатия, резки движения, постурален световъртеж, ишиас, когнитивни разстройства, мононевропатия, парези, синдром на неспокойни крака, смущения в речта, интракраниална хеморагия, параплегия, субарахноидална хеморагия.

Очни нарушения:

Чести: замъглено зрение, болка в очите

Нечести: сухота в очите, конюнктивит, очна секреция, нарушено зрение, очен кръвоизлив, фотофобия, очно дразнене, повишено сълзене, конюнктивална хиперемия, подуване на очите.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести: вертиго.

Нечести: шум в ушите., глухота, увреден слух.

Сърдечни нарушения:

Нечести: Развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност (вж. раздел 4.4.) хипокинезия на сърдечната камера, белодробен оток и остър белодробен оток, сърдечен блок, кардиогенен шок, тахикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, аритмия, предсърдни фибрилации, палпитации, синусов блок, пълен атрио-вентрикуларен блок, ангина пекторис, нестабилна ангина, инфаркт на миокарда.

Редки: Нова поява на намаляване на лявокамерната фракция на изтласкване.

Съдови нарушения:

Чести: хипотензия, ортостатична и постурална хипотензия (вж. раздели 4.4. и 4.7), флебит, хематом, хипертензия.



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

Нечести: енхизома, петехии, горещи вълни, екхимоза, пурпура, мозъчен кръвоизлив, васкулит, промяна в цвета на вените, разширени вени, кървящи рани, белодробна хипертензия, мозъчно-съдови инциденти).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести: диспнея.

Чести: епистаксис, диспнея при усилие, кашлица, ринорея.

Нечести: назална конгестия, хрипове, плеврален излив, дрезгав глас, болка в гръдната стена, хипоксия, белодробна конгестия, ринит, астма, хипервентилация, ортопнея, синусова болка, напрежение в гърлото, продуктивна кашлица, дихателна алкалоза, дихателен блок, тахипнея.

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене, диария, повръщане, констипация.

Чести: коремна болка, диспепсия, редки изпражнения, болка в горната част на корема, метеоризъм, подуване на корема, хълцане, афти, фаринго-ларингеална болка, стоматит, сухота в устата.

Нечести: паралитичен илеус, абдоминален дискомфорт, стомашен дискомфорт, оригване, нарушения на стомашно-чревния мотилитет, болка в устата, повдигане, свързан с антибиотици колит, промяна в режима на изхождане, хеморагична диария, стомашно-чревен кръвоизлив, болка в слезката, колит, дисфагия, езофагит, гастрит, гастро-езофагеална рефлуксна болест, гастро-интестинална болка, кървене на венците, болка във венците, хематемеза, хиатална херния, синдром на раздразнителност на червата, петехии на устната лигавица, ректален кръвоизлив, хиперсоливация, обложен език, промяна в цвета на езика, ентерит, твърди изпражнения, остър панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Нечести: хипербилирубинемия, хепатит, чернодробен кръвоизлив, хипопротеинемия

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Много чести: обрив.

Чести: сърбеж, зачервяване, периорбитален едем, уртикария, сърбящ обрив, засилено потене, суха кожа, екзема.

Нечести: нощни изпотявания, обрив със зачервяване, алопеция, контузии, генерализиран сърбеж, макуларен обрив, папуларен обрив, кожни възли, генерализиран обрив, дерматит, подуване на клепачите, нарушения на ноктите, фоточувствителни реакции, промяна в цвета на кожата, atopичен дерматит, промяна в структурата на косъма, топъл обрив, псориазис, васкулитен обрив, оток на лицето, болезненост при натиск, ихтиоза.

Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения:

Много чести: миалгия.

Чести: болка в крайниците, мускулн крампи, артралгия, болка в костите, периферни отоци, мускулна слабост, болка в гърба, мускулно-скелетна болка.

Нечести: скованост на ставите, болка в хълбока, оток на ставите, мускулни спазми, мускулни осцилации или усещане за тежест, мускулна скованост, подутини, болки в челюстта.

Бъбречни и уринарни нарушения:

Чести: бъбречно увреждане, дизурия.

Нечести: остра бъбречна недостатъчност, бъбречна колика, хематурия, протеинурия, често уриниране, затруднено уриниране, бъбречна недостатъчност, олигоурия, задръжка на урина, болка в слабините, инконтиненция на урина, позива за уриниране.

Общи нарушения, свързани с мястото на приложение:

Много чести: умора (вж раздел 4.7), пирексия.



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

Чести: слабост, тръпки, неразположение, грипopodobно състояние, периферни отоци, болка, летаргия, оток, гръдна болка, астения.

Нечести: прималяване, възпаление на лигавиците, чувство за студ, усещане за опресия в гръдния кош, флебит на мястото на инжектиране, хеморагии на лигавицата, чувствителност, зачервяване на мястото на инжектиране, невралгия, дискомфорт в гръдния кош, дискомфорт в слабините, стягане в гръдния кош, екстравазално възпаление.

Изследвания:

Чести: редуция на телесното тегло, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта.

Нечести: повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза, повишена кръвна алкална фосфатаза, повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена амилаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта, понижени кръвни фосфати, абнормни тестове за чернодробна функция, намален брой на червените кръвни клетки, повишено тегло, намален брой на белите кръвни клетките, понижени кръвни бикарбонати, неправилен сърдечен ритъм, повишаване на С-реактивния протеин.

Увреждане, отравяне и процедурни усложнения:

Нечести: усложнения свързани с катетъра, болка след процедурите, хеморагия след процедурите, изгаряния.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Не чести: болка в тестисите, еректилна дисфункция

Нарушения на имунната система:

Не чести: свръхчувствителност към лекарството.

Възможни имунокомплекс-медиирани реакции

Възможните имунокомплекс-медиирани реакции, като например реакции от типа на серумна болест, полиартрит с обрив, и пролиферативен гломерулонефрит се съобщават рядко.

Постмаркетингов опит:

Изброени са клинично значими нежелани реакции, наблюдавани не при клинични проучвания, а при приложение на ВЕЛКЕЙД след разрешаването му за употреба:

Нечести: сърдечна тампонада, исхемичен колит, енцефалопатия.

Редки: чернодробна недостатъчност, остра дифузна инфилтративна белодробна болест (виж раздел 4.4.)

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Предозиране, превишаващо препоръчителната доза повече от два пъти, при пациентите е свързано с поява на остра симптоматична хипотензия и тромбоцитопения с фатален изход (съответно на раздел 5.3. за сърдечно-съдови предклинични фармакологични изследвания за безопасност).

Не е известен специфичен антидот за ВЕЛКЕЙД. В случай на предозиране жизнените показатели на пациентите трябва да се мониторираат внимателно и да се оказват подходящи грижи за поддържане на кръвното налягане (като вливане на течности, пресорни и/или инотропни агенти) и на телесната температура (вж раздели 4.2. и 4.4.)



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: противотуморни продукти

АТС код: L01XX32

Bortezomib е протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазома в клетки на бозайници. 26S протеазома е голям протеинен комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Пътят ubiquitin-протеазома играе съществена роля в кръговрата на специфични протеини, и това е свързано с поддържането на хомеостазата вътре в клетката. Инхибирането на 26S протеазома предотвратява тази прицелна протеолиза и засяга множество сигнализиращи каскади в клетките, като накрая води до смърт на раковата клетка.

Bortezomib е високо селективен за протеазома. В концентрации 10 µM bortezomib не инхибира нито един от множеството проучени рецептори и протеази и е повече от 1500 пъти по-селективен за протеазома, отколкото някои от следващите предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е проучвана *in vitro* и е показано, че bortezomib се отделя от протеазома за $t_{1/2}$ от 20 минути, което показва, че протеазомното инхибиране от bortezomib е обратимо.

Медираната от bortezomib протеазомна инхибиция засяга раковите клетки по много пътища, включително, но неограничаващо се само до увреждане на регулаторните протеини, които регулират прогресията по етапите на клетъчния цикъл и активирането на нуклеарния клетъчен фактор капа-В (NF-κB). Инхибирането на протеазома води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Нуклеарният фактор NF-κB е фактор на транскрипция, чиято активация се изисква за много етапи на туморогенезата, включително клетъчния растеж и преживяване, ангиогенезата, взаимодействието клетка/клетка и метастазите. При миелом bortezomib засяга способността на миеломните клетки да взаимодействат с микросредата на костния мозък.

Експерименти показват, че bortezomib е цитотоксичен за множество типове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни за проапоптотични ефекти на протеазомната инхибиция, в сравнение с нормалните клетки. Bortezomib води до намаляване на туморния растеж *in vivo* в много предклинични туморни модели, включително мултиплен миелом.

Клинични проучвания

Безопасността и ефикасността на ВЕЛКЕЙД са били оценявани в 2 проучвания при препоръчителна доза 1.3 мг/м²: в рандомизирано, сравнително проучване фаза III спрямо дексаметазон при 669 пациенти с рецидив или резистентен мултиплен миелом, които са получавали 1-3 предишни терапевтични линии и с една терапевтична линия проучване фаза II при 202 пациенти с рецидив или резистентен мултиплен миелом, които са получавали най-малко 2 предишни терапевтични линии и при които заболяването е прогресирало при последната им терапия (вж табл. 2, 3 и 4).

Таблица 2: Дозов режим при проучвания фаза II и фаза III:

Фаза	Лекарствена схема	Доза	Режим
II	ВЕЛКЕЙД: ден 1, 4, 8, 11 (без лекарство – ден 12-21)	1.3 мг/м ² (i.v. болус)	3 седмици x 8 цикъла (удължаване**)
III	ВЕЛКЕЙД* а) дни 1, 4, 8, 11 (дни без лекарство – 12-21) б) дни 1, 8, 15, 22	1.3 мг/м ² (i.v. болус)	3 седмици x 8 3 седмици x 3



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

III	ДЕКСАМЕТАЗОН а) дни 1-4, 9-12, 17-20 б) дни 1-4	40 мг р.о.	а) 5 седмици x 4 б) 4 седмици x 5
II	Добавяне на Дексаметазон***	20 мг р.о. (дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	3 седмици x 8

* а) при първоначално лечение, а) и б) представляват пълен курс на лечение

** удълженото проучване дава право на пациентите да се възползват от лечението, продължавайки да приемат ВЕЛКЕЙД

*** ако след цикъл 2 или 4 от ВЕЛКЕЙД пациентите имат прогресиране или стабилно заболяване, те могат да получават дексаметазон.

Таблица 3: Характеристика на пациентите във фаза II и фаза III проучвания

	Фаза II ВЕЛКЕЙД	Фаза III ВЕЛКЕЙД	Фаза III ДЕКСАМЕТАЗОН
Брой пациенти, ITT анализ	202	333	336
Мъже %	60	56	60
Средна възраст, години (диапазон)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Кавказка раса	81	90%	88%
Карнофски PS > 80%	80	87%	84%
Тромбоцити < 75 000/µl	21%	6%	4%
Хемоглобин < 100 g/l	44%	32%	28%
Среден креатининов клирънс, ml/min (диапазон)	74 (14-221)	73.3 (15.6-170.7)	73.3 (15.3-261.1)
Миелом IgG	60%	60%	59%
Миелом IgA	24%	23%	24%
Миелом на леките вериги	14%	12%	13%
Средна продължителност след диагностицира-нето (години)	4.0	3.5	3.1
Аномалии на хромозома 13	15%	25.7%	25.0%
Среден β2 мглобулин (мг/л)	3.5	3.7	3.6
Среден брой преди терапевтичните линии* (диапазон)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 предишна линия	0	N=132 (40%)	N=119 (35%)
> 1 предишна линия		N=186 (60%)	N=194 (65%)

* включително стероиди, алкилиращи агенти, антациклини, талидомид и трансплантация на стволови клетки

Таблица 4: Пациенти, подложени на лечение с ВЕЛКЕЙД по време на проучвания фаза II и фаза III

	Фаза II ВЕЛКЕЙД	Фаза III ВЕЛКЕЙД	Фаза III ДЕКСАМЕТАЗОН
Получили най-малко 1 доза	N=202	N=331	N=332
Завършили 4 цикъла		69%	
а) всички първоначални цикли (брой)	27% (8 цикъла)	29% (8 цикъла)	36%(4 цикъла)
б) пълен курс (брой)	NA	9% (11 цикъла)	5% (9 цикъла)
в) удължаване*	N=63 пациенти (средно 7 цикъла) или общо средно 14 цикъла (диапазон 7-32)	NA	NA



* пациентите може да продължат лечението след завършване на 8 цикъла в случай на полза

В проучването фаза III лечението с ВЕЛКЕЙД е довело до значително удължаване времето на прогресия, значително удължаване на преживяемостта и значително по-висока степен на отговор в сравнение с лечението с дексаметазон (вж табл. 5) при всички пациенти, както и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Като резултат от предварително планирания анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка от комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон е бил предложен ВЕЛКЕЙД в зависимост от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване, средната продължителност на последващата преживяемост при пациентите е 8.3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни на последната си терапевтична линия, така и при тези, които не са били рефрактерни пределната преживяемост е била значително по-дълга и степента на отговор е била значително по-висока при лекувани с ВЕЛКЕЙД пациенти.

От 669 включени пациенти 245 (37%) са били на възраст 65 години и по-възрастни. Параметрите на отговора както и ТТР остават значително по-добри за ВЕЛКЕЙД независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β 2-микроглобулина, всички параметри на ефикасността (време до прогресията, и пределната преживяемост, както и степента на отговор) са били значително подобрени при пациентите, лекувани с ВЕЛКЕЙД.

При популацията рефрактерни пациенти в проучването фаза II отговорите се определят от независим комитет за преглед, а критериите за отговор са тези на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Средната преживяемост на всички включени пациенти е 17 месеца (<1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от средната 6 до 9 месеца преживяемост, очаквана за подобна популация пациенти от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ получената степен на отговор е независима от типа миелом, статус на изява, статуса на делеция на хромозома 13, или броя, или типа на предишните лечения; пациентите, които са получили 2 до 3 предишни терапевтични режима имат степен на отговор от 32% (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 терапевтични режима имат степен на отговор от 31% (21/67).

Таблица 5: Изход на заболяването при проучвания фаза II и фаза III

	Фаза III		Фаза III		Фаза III		Фаза II
	Всички пациенти		1 предишна терапевтична линия		>1 терапевтична линия		≥ 2 предишни терапевтични линии
Събития, свързани с времето	ВЕЛКЕЙД N = 333 ^a	DEX N = 336 ^a	ВЕЛКЕЙД N = 132 ^a	DEX N = 119 ^a	ВЕЛКЕЙД N = 200 ^a	DEX N = 217 ^a	ВЕЛКЕЙД N = 202 ^a
ТТР, дни [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]
Преживяемост 1 година, % [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
Най-добър отговор (%)	ВЕЛКЕЙД N = 315 ^c	DEX N = 312 ^c	ВЕЛКЕЙД N = 128	DEX N = 110	ВЕЛКЕЙД N = 187	DEX N = 202	ВЕЛКЕЙД 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	31 (15) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	86 (44) ^b	51 (24) ^b	(35)**



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

Средна продължителност, дни (месеци)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
Време до отговор CR + PR (дни)	43	43	44	46	41	27	38*

^a група ITT – група на включване на терапия

^bстойност на P от теста stratification log-rank; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение; p = 0.0001

^c група на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо базово ниво на заболяването и са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство

^dстойност на P от теста Кохран-Мантел-Хензел chi-square тест, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение

CR – пълен отговор

PR – частичен отговор

MR – минимален отговор

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

NA (not applicable) = не е приложено

NE (not estimated) = не е очаквано

В проучване фаза II пациентите, които не са получили оптимален отговор от самостоятелно лечение с ВЕЛКЕЙД са имали възможност да получат високи дози дексаметазон съвместно с ВЕЛКЕЙД (вж табл. 2). Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор на ВЕЛКЕЙД самостоятелно. Общо на 74 оценени пациенти е прилаган дексаметазон в комбинация с ВЕЛКЕЙД. 18% от пациентите постигат или имат подобрен отговор (MR (11%) или PR (7%)) с комбинираното лечение.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След приложение на еднократна интравенозна доза плазмените концентрации на bortezomib намаляват по бифазен начин, което се характеризира с бърза фаза на разпределение, последвана от продължителна фаза на крайно елиминиране. Бързият период на разпределение има полуживот по-малък от 10 минути. При хора крайното елиминиране на bortezomib има очакван полуживот в диапазона от 5 до 15 часа. Експозицията към bortezomib е дозо-зависима след дозовите интервали от 1.45 до 2.0 mg/m², с наблюдавано пропорционално на дозата увеличение от 1.0 до 1.3 mg/m².

В групата пациенти със солидни тумори (n=17), лекувани с bortezomib и gemcitabine, средното крайно елиминиране на bortezomib след първа доза (1.0 mg/m²) е 5,45 часа, а средното AUC₀₋₂₄ е 30,1 hr x ng/ml.

След многократно дозиране на bortezomib е наблюдавано намаление в клирънса, водещо до съответно повишение в полуживота на крайно елиминиране и AUC. Повторното дозиране няма ефект върху началната кинетика на разпределение на bortezomib, така че не се наблюдават промени в очакваните C_{max} или полуживот на разпределение. При пациенти със солидни тумори се увеличава средния полуживот на крайно елиминиране от 5,45 до 19,7 часа, а AUC₀₋₂₄ се увеличава от 30,1 hr*ng/mL до 54,0 hr*ng/mL, след първата и, съответно, трета доза от първия цикъл. Подобни находки също са наблюдавани при предклинични проучвания на плъхове и маймуни *syngoligus*.

При концентрации на bortezomib над диапазона 0.01 до 1.0 µg/ml свързването *in vitro* с плазмените протеини е средно 82.9% за човешка плазма. Процентът на bortezomib, свързан с плазмените протеини не е зависим от концентрацията.

Пътищата на елиминиране на bortezomib не са изучавани *in vivo*. *In vitro* CYP3A4 и CYP2C19 са количествено основните ензими, отговорни за метаболизма на bortezomib. Само малко



VELCADE – Кратка характеристика на продукта

количество от първичното съединение се открива в урината, докато в жлъчката и изпражненията не се открива непроменен bortezomib.

До настоящия момент не са провеждани формални проучвания при пациенти с тежко увредена бъбречна и чернодробна функция; следователно се препоръчва внимателно прилагане на bortezomib при тези групи пациенти (виж раздел 4.4). ВЕЛКЕЙД е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, поради липса на данни (виж раздел 4.3).

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Bortezomib е положителен за кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* проучване за хромозомни аберации с овариални клетки на китайски хамстери при концентрации по-ниски от 3.125 µg/ml, която е най-ниската оценявана концентрация. Bortezomib не е генотоксичен, когато е изследван *in vitro* проучване за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микронуклеусен тест при мишки.

Проучвания за токсичност на развитието при плъхове и зайци са показали ембрио-фетална смъртност при дози, токсични за майката, но липса на директна ембрио-фетална токсичност при дози под токсичните за майката. Проучвания за фертилитет не са провеждани, но е извършена оценка на репродуктивните тъкани, при проучванията за обща токсичност. Наблюдавани са дегенеративни ефекти върху тестисите и яйчниците при 6-месечно проучване при плъхове. Затова е вероятно bortezomib да има потенциални ефекти и върху мъжкия и женски фертилитет. Проучвания на пери- и постнаталното развитие не са провеждани.

При мултицикълни проучвания за обща токсичност, проведени с плъхове и маймуни, основните прицелни органи включват стомашно-чревен тракт, което довежда до повръщане и/или диария, хемопоеична и лимфна тъкани, водещо до цитопении в периферната кръв, атрофия на лимфоидната тъкан и хипоцелуларност в хемопоеичния костен мозък, периферна невропатия (наблюдавана при маймуни, мишки и кучета), засягащи аксоните на сензорните нерви и леки промени в бъбреците. Всички тези таргетни органи са показали частично до пълно възстановяване след спиране на лечението.

На базата на проучвания с животни преминаването на bortezomib през кръвно-мозъчната бариера се оказва ограничено, ако има някакво и значението му при хората е неизвестно.

Фармакологични сърдечно-съдови изследвания за безопасност, проведени при маймуни и кучета показват, че интравенозни дози, превишаващи приблизително два до три пъти препоръчителната клинична доза на мг/м² са свързани с повишаване на сърдечната честота, понижаване на контрактилитета, хипотензия и смърт. При кучета понижаването на сърдечната съкратимост и хипотензията е свързана с остро въвеждане на положителни инотропни или пресорни агенти. Освен това, при изследванията с кучета е било наблюдавано слабо повишаване на нормалния QT-интервал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Mannitol (E 421).

Nitrogen.

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, освен изредените в раздел 6.6.



6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години.

След разтваряне: 8 часа.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C. Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Разтворът трябва да се използва незабавно след приготвяне. В случай че не се използва незабавно, времето и условията на съхранение след разтваряне преди употреба са отговорност на потребителя. Въпреки това, е установена химическа и физическа стабилност на разтвора след разтваряне до 8 часа при температура под 25°C при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка преди приложение като максимумът за съхранение в спринцовката е 8 часа.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

10 ml, тип 1, стъклен флакон със сива бромобутилова запушалка и алуминиево капаче.

Флаконът е поставен в прозрачна блистерна опаковка, съдържаща вдлъбнатина с капак.

1 флакон съдържа 38.5 mg прах за инжекционен разтвор.

ВЕЛКЕЙД е наличен в опаковки, съдържащи 1 флакон за еднократна употреба.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Само за еднократна употреба.

ВЕЛКЕЙД е цитотоксичен продукт. Затова, подобно на другите потенциално токсични съединения, по време на боравенето с него и подготовката трябва внимание. Препоръчва се, употребата на ръкавици и друго защитно облекло за профилактиране на контакт с кожата.

ПО ВРЕМЕ НА РАБОТА С ВЕЛКЕЙД ТРЯБВА СТРИКТНО ДА СЕ СПАЗВА АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА, ТЪЙ КАТО НЕ СЪДЪРЖА КОНСЕРВАНТ.

ВЕЛКЕЙД се доставя като лиофилизиран прах под формата на манитолов борен естер. След разтваряне манитоловият естер е в равновесие с продукта от хидролизата, мономерната борна киселина.

След разтваряне всеки флакон ВЕЛКЕЙД 3.5 mg се получава разтвор с концентрация от 1 mg/ml. Всеки флакон трябва да се разтвори с 3.5 ml 9 mg/ml (0.9%) физиологичен разтвор за инжекции. Разтварянето се извършва за по-малко от 2 минути. Разтворът след разтваряне е бистър и безцветен, с крайно рН от 4 до 7. Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видим частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици в него, разтвореният продукт трябва да се изхвърли.

Процедури за правилно изхвърляне

Всяко неизползвано количество или остатък трябва да бъде изхвърлено, в съответствие с местните изисквания за това.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Johnson & Johnson D.O.O.
Šmartinska 140
1000 Ljubljana
Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040463

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

18.10.2004

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

м. май 2006г.

