

UPUTSTVO ZA LEK

Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg
Pakovanje: bočica, staklena, 1 x 1 mg

Proizvođač: **1. TEVA PHARMACEUTICAL WORKS PRIVATE LIMITED
COMPANY**
2. PLIVA HRVATSKA D.O.O.

Adresa: **1. Tancsics Mihaly 82, Godollo, Mađarska**
2. Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

Podnosilac zahteva: **TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Makenzijeva 24, Beograd - Vračar**

Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN bortezomib

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Bortezomib Pliva i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Bortezomib Pliva
3. Kako se upotrebljava lek Bortezomib Pliva
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Bortezomib Pliva
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK BORTEZOMIB PLIVA I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Bortezomib Pliva sadrži aktivnu supstancu bortezomib, takozvani „inhibitor proteazoma“. Proteazomi igraju važnu ulogu u kontroli ćelijskog rasta i funkcija. Utičući na njihovu funkciju, bortezomib ubija kancerske ćelije.

Lek Bortezomib Pliva se koristi u tretmanu multiplog mijeloma (rak koštane srži) kod pacijenata starijih od 18 godina:

- samostalno (u monoterapiji), ili u kombinaciji sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome ili deksametazonom za pacijente čija se bolest pogoršava (progredira) nakon bar jednog prethodnog tretmana i kod kojih je transplantacija koštane srži bila neuspešna ili nije pogodna
- u kombinaciji sa lekovima koji sadrže melfalan ili prednizon, za pacijente čija bolest prethodno nije lečena i koji nisu pogodni za hemioterapiju u visokim dozama sa transplantacijom koštane srži
- u kombinaciji sa deksametazonom ili u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom, kod pacijenata čija bolest nije lečena i pre dobijanja hemioterapije u visokim dozama uz transplantaciju koštane srži (indukciona terapija).

Lek Bortezomib Pliva se koristi za terapiju limfoma *mantle* ćelija (tip malignog tumora koji zahvata limfne čvorove), u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom, kod pacijenata starijih od 18 godina čija bolest prethodno nije lečena i koji nisu pogodni za transplantaciju koštane srži.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK BORTEZOMIB PLIVA

Upozorite Vašeg lekara ako uzimate druge lekove, imate neku hroničnu bolest, neki poremećaj metabolizma, preosetljivi ste na lekove ili ste imali alergijske reakcije na neke od njih.

Lek Bortezomib Pliva ne smete koristiti:

- ukoliko ste alergični na aktivnu supstancu bortezomib, bor, ili bilo koju od pomoćnih materija (navedene u odeljku 6)
- ukoliko imate teže poremećaje funkcije srca ili pluća.

Kada uzmete lek Bortezomib PLIVA, posebno vodite računa:

Obavestite Vašeg lekara ako ste ikad imali:

- mali broj crvenih ili belih krvnih zrnaca
- probleme sa krvarenjem i/ili nizak broj trombocita u Vašoj krvi
- dijareju (proliv), konstipaciju (zatvor), mučninu ili povraćanje
- nesvesticu, omaglicu ili ošamućenost
- probleme sa bubrežima
- umerena do teška oboljenja jetre
- ukočenost, trnjenje ili bol u šakama ili stopalima (neuropatija) u prošlosti
- probleme sa srcem i krvnim pritiskom
- nedostatak daha ili kašalj
- napade (konvulzije)
- herpes zoster (promene na koži lokalizovane u predelu oko očiju ili proširene po telu)
- simptome lize (razaranja) tumora, kao što su grčevi u mišićima, slabost u mišićima, konfuzija,

-
- gubitak vida, smetnje pri disanju ili otežano disanje (nedostatak daha)
 - gubitak pamćenja, otežano razmišljanje, poteškoće pri hodu ili gubitak vida. Ovo mogu biti znaci ozbiljne infekcije mozga i Vaš lekar može predložiti dalja ispitivanja i praćenje.

Pre i tokom Vašeg lečenja lekom Bortezomib Pliva moraćete redovno da idete na analize krvi, kako biste redovno kontrolisali broj krvnih ćelija.

Ukoliko imate limfom *mantle* ćelija, i uz lek Bortezomib Pliva dobijate rituksimab, trebalo bi da se obratite Vašem lekaru u slučaju da:

- mislite da imate, ili ste nekada imali hepatitis (infektivno oboljenje jetre). U nekoliko slučajeva, pacijenti koji su imali hepatitis B mogu imati ponavljano vraćanje bolesti, što nekada može biti fatalno. Ukoliko ste ikada imali hepatitis B infekciju, trebalo bi da lekar pažljivo utvrdi da li postoje znaci aktivne infekcije.

Morate pročitati Uputstva za lek svih lekova koje dobijate uz lek Bortezomib Pliva kako biste se informisali o merama opreza koje treba da preduzmete pre otpočinjanja terapije lekom Bortezomib Pliva. Ako dobijate talidomid, potrebno je da uradite test na trudnoću i da obratite posebnu pažnju na sprečavanje začeca (pogledajte deo „primena leka Bortezomib Pliva u periodu trudnoće i dojenja“).

Deca i adolescenti

Lek Bortezomib Pliva ne treba koristiti kod dece i adolescenata, pošto se ne zna kako lek deluje na njih.

Primena drugih lekova

Imajte u vidu da se ove informacije mogu odnositi i na lekove koje više ne pijete, kao i na lekove koje planirate da uzimate u budućnosti. Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali neki drugi lek, uključujući i one koji se nabavljaju bez lekarskog recepta.

Obavezno recite Vašem lekaru ukoliko koristite oralne antidijabetike (lekove za šećernu bolest koji se uzimaju oralno) ili lekove koji sadrže neku od sledećih aktivnih supstanci:

- ketokonazol, koji se koristi za lečenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, koji se koristi u terapiji HIV infekcije
- rifampicin, antibiotik korišćen za lečenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, feniton ili fenobarbital, koji se koriste u terapiji epilepsije
- kantaron (*Hypericum perforatum*), koji se koristi kod depresije ili drugih stanja.

Primena leka Bortezomib PLIVA u periodu trudnoće i dojenja

Nemojte koristiti lek Bortezomib Pliva ako ste trudni, osim ako to nije neophodno.

Žene, kao i muškarci koji koriste lek Bortezomib Pliva moraju primenjivati efikasne mere kontracepcije tokom lečenja i 3 meseca nakon završetka lečenja. Ukoliko, uprkos ovim merama, dođe do trudnoće, odmah obavestite Vašeg lekara.

Ne treba da dojite tokom terapije lekom Bortezomib Pliva. Razgovarajte sa Vašim lekarom kada je bezbedno ponovo otpočeti dojenje po završetku lečenja.

Talidomid dovodi do defekta ploda i smrti fetusa. Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

talidomidom morate se pridržavati mera iz programa prevencije trudnoće predviđene za talidomid (videti Uputstvo za lek za talidomid).

Uticaj leka Bortezomib Pliva na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Lek Bortezomib Pliva može uzrokovati zamor, vrtoglavicu, nesvesticu ili zamućenje vida. Nemojte voziti ili rukovati alatom i mašinama ukoliko osetite ova neželjena dejstva; čak i ukoliko ih nemate, budite oprezni.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK BORTEZOMIB PLIVA

Vaš lekar će prilagoditi dozu leka Bortezomib Pliva prema Vašoj visini i telesnoj masi (telesna površina). Uobičajena početna doza leka Bortezomib Pliva je 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno. Vaš lekar može izmeniti dozu i ukupan broj terapijskih ciklusa, zavisno od Vašeg odgovora na lečenje i stepena ispoljavanja određenih neželjenih dejstava, kao i od Vašeg opšteg zdravstvenog stanja (npr. ako imate oboljenje jetre).

Progresivni multipli mijelom

Kada se lek Bortezomib Pliva, 1mg, primenjuje u monoterapiji, dobićete intravenski 4 doze ovog leka, 1., 4., 8. i 11. dana terapijskog ciklusa, nakon čega sledi desetodnevni period bez terapije. Ovaj period od ukupno 21 dana (3 nedelje) odgovara jednom terapijskom ciklusu. Možete dobiti maksimalno 8 ciklusa (24 nedelja).

Lek Bortezomib Pliva Vam takođe može biti primenjen zajedno sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u lipozome ili deksametazonom.

Kada se lek Bortezomib Pliva, 1mg, primenjuje zajedno sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u lipozome, dobićete lek Bortezomib Pliva intravenski u terapijskom ciklusu od 21 dana, dok će pegilovani doksorubicin inkorporiran u lipozome u dozi od 30 mg/m² kao intravenska infuzija biti primenjen 4. dana terapijskog ciklusa, nakon injekcije bortezomiba.

Možete dobiti maksimalno 8 terapijskih ciklusa (24 nedelja terapije).

Kada se lek Bortezomib Pliva, 1mg, primenjuje zajedno sa deksametazonom, dobićete ovaj lek intravenski u terapijskom ciklusu od 21 dana, dok će se deksametazon u dozi od 20 mg primeniti oralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana terapijskog ciklusa sa bortezomibom koji traje 21 dan.

Možete dobiti maksimalno 8 terapijskih ciklusa (24 nedelja terapije).

Prethodno neleženi multipli mijelom

Ukoliko niste ranije lečeni od multiplog mijeloma, i ukoliko **niste pogodni** za transplantaciju koštane srži, dobijaćete lek Bortezomib Pliva intravenski zajedno sa još dva druga leka: melfalanom i prednizonom.

U tom slučaju, dužina trajanja terapijskog ciklusa će biti 42 dana (6 nedelja).

Dobićete 9 terapijskih ciklusa (54 nedelje):

- U periodu od 1. do 4. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje dva puta nedeljno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana.
- U periodu od 5. do 9. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje jednom nedeljno, 1., 8., 22. i 29. dana.

Melfalan (u dozi od 9 mg/m²) i prednizon (60 mg/m²) se daju oralno, 1., 2., 3. i 4. dana prve nedelje tokom svakog terapijskog ciklusa.

Ukoliko niste ranije lečeni od multiplog mijeloma i **pogodni ste** za transplantaciju koštane srži, dobijaćete lek Bortezomib Pliva, 1mg, intravenski zajedno sa deksametazonom, ili deksametazonom i talidomidom, kao indukcionu terapiju.

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje zajedno sa deksametazonom, lek Bortezomib Pliva, 1mg, ćete dobijati intravenski u terapijskom ciklusu od 21 dan, a deksametazon ćete dobijati oralno u dozi od 40 mg, i to 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa bortezomibom koji traje 21 dan. Možete dobiti maksimalno 4 terapijskih ciklusa (12 nedelja terapije).

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom, trajanje jednog terapijskog ciklusa iznosi 28 dana (4 nedelje).

Deksametazon u dozi od 40 mg se daje 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa bortezomibom koji traje 28 dana; talidomid se primenjuje oralno u dozi od 50 mg do 14. dana prvog ciklusa, i ukoliko se dobro toleriše, doza talidomida se povećava na 100 mg u periodu od 15.-28. dana i može se dalje povećavati do 200 mg dnevno, počev od drugog terapijskog ciklusa.

Možete dobiti maksimalno 6 terapijskih ciklusa (24 nedelja terapije).

Prethodno nelečeni limfom mantle ćelija

Ukoliko prethodno niste bili lečeni od limfoma *mantle* ćelija, dobićete lek Bortezomib Pliva, 1mg, intravenski zajedno sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom.

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, se daje intravenski 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega sledi period bez primene leka do 21. dana. Ovaj period od 21 dan se smatra jednim terapijskim ciklusom. Možete dobiti maksimalno 8 ciklusa (24 nedelje).

Sledeći lekovi se daju 1. dana svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva, kao intravenska infuzija:

- rituksimab, u dozi od 375 mg/m²; ciklofosfamid u dozi od 750 mg/m² i doksorubicin u dozi od 50 mg/m²
- prednizon se daje oralno u dozi od 100 mg/m², 1., 2., 3., 4. i 5. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Kako se koristi lek Bortezomib Pliva

Ovaj lek je namenjen za intravensku primenu. Dobićete lek Bortezomib Pliva u specijalizovanoj medicinskoj ustanovi, pod nadzorom zdravstvenog stručnjaka sa iskustvom u davanju citotoksičnih lekova.

Bortezomib je u obliku praška i mora se rastvoriti pre primene. Ovo će uraditi zdravstveni radnik. Formirani rastvor će Vam biti primenjen (ubrizgan) u venu. Primena u venu je veoma brza, tokom 3 do 5 sekundi.

Ako ste uzeli više leka Bortezomib Pliva nego što je trebalo

Ukoliko ste primili veću dozu leka Bortezomib Pliva nego što bi trebalo, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom!

S obzirom na to da će Vam ovaj lek dati zdravstveni radnik, nije verovatno da može doći do predoziranja. Ukoliko ipak dođe do predoziranja, Vaš lekar će pratiti eventualnu pojavu neželjenih dejstava kod Vas.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, i lek Bortezomib Pliva može izazvati neželjena dejstva, iako se ona neće javiti kod svih. Neka od ovih neželjenih dejstava mogu biti ozbiljna.

Ukoliko se lek Bortezomib Pliva kod Vas primenjuje u terapiji multiplog mijeloma ili limfoma *mantle* ćelija, odmah se obratite Vašem lekaru ukoliko primetite neki od sledećih simptoma:

- grčevi mišića, mišićna slabost
- konfuzija, slabljenje vida koje može napredovati do gubitka vida, slepilo, napadi (konvulzije), glavobolja
- nedostatak daha, oticanje stopala ili promene srčanog ritma, visok krvni pritisak, zamor, nesvestica
- kašalj i otežano disanje ili stezanje u predelu grudi.

Terapija lekom Bortezomib Pliva veoma često može izazvati smanjenje broja crvenih i belih krvnih zrnaca i trombocita u krvi. Stoga je neophodno sprovođenje redovnih analiza krvi pre i tokom terapije lekom Bortezomib Pliva, kako biste redovno proveravali broj Vaših krvnih zrnaca. Možda će doći do smanjenja u broju:

- trombocita, što može olakšati pojavu modrica, ili se može javiti krvarenje bez očigledne povrede (npr. krvarenje iz creva, želuca, usta i desni ili krvarenje iz mozga ili u jetri)
- crvenih krvnih zrnaca, što može uzrokovati anemiju, sa simptomima sličnim zamoru i bledilo obraza
- belih krvnih zrnaca, usled čega možete biti podložniji infekcijama ili simptomima sličnim gripu.

Ukoliko dobijate lek Bortezomib Pliva radi lečenja multiplog mijeloma, moguća neželjena dejstva su navedena u daljem tekstu:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji dobijaju lek)

- Osetljivost, ukočenost, peckanje ili senzacije žarenja na koži, ili bol na šakama ili stopalima, usled oštećenja nerava
- Smanjenje broja crvenih i/ili belih krvnih zrnaca (videti gore)
- Groznica
- Mučnina ili povraćanje, gubitak apetita
- Konstipacija, sa ili bez nadimanja (može biti teška)
- Proliv: ako se pojavi, važno je da pijete više vode nego obično. Vaš lekar Vam može dati još neki lek za kontrolu proliva
- Zamor, osećaj slabosti
- Mišićni bol, bol u kostima

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji dobijaju lek)

- Nizak krvni pritisak, nagli pad krvnog pritiska pri zauzimanju uspravnog položaja tela, što može dovesti do nesvestice
- Visok krvni pritisak
- Smanjena funkcija bubrega, bubrežna insuficijencija
- Glavobolja
- Opšti osećaj malaksalosti, bol, vrtoglavica, nesvestica, osećaj slabosti ili gubitak svesti
- Drhtavica
- Infekcije, uključujući pneumoniju, respiratorne infekcije, bronhitis, gljivične infekcije, kašalj sa iskašljavanjem, simptomi slični gripu
- Herpes zoster (promene lokalizovane u predelu oko očiju ili proširene po telu)
- Bol u grudima ili nedostatak daha prilikom fizičke aktivnosti (vežbanja)
- Različite forme osipa
- Svrab, izrasline na koži ili suva koža
- Crvenilo lica ili popucali kapilari
- Crvenilo kože

- Dehidracija
- Gorušica, nadimanje, podrigivanje, gasovi (flatulencija), bol u predelu želuca, krvarenje iz creva ili želuca
- Izmenjena funkcija jetre
- Ranice u ustima ili usnama, ulceracije u ustima ili bol u grlu
- Gubitak telesne mase, gubitak ukusa
- Mišićni grčevi, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima ili ekstremitetima
- Zamućen vid
- Infekcije spoljašnjeg omotača oka i unutrašnje površine kapaka (konjunktivitis)
- Krvarenje iz nosa
- Poremećaj sna i spavanja, preznojavanje, anksioznost, promene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir ili agitacija, promene mentalnog statusa, dezorijentacija
- Pojava otoka, uključujući predeo oko očiju i druge delove tela

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji dobijaju lek)

- Srčana slabost, srčani udar (infarkt), bol u grudima, nelagodnost u grudima, ubrzan ili usporen srčani ritam
- Otkazivanje bubrega
- Zapaljenje vena, pojava krvnih ugrušaka u venama i plućima
- Problemi sa zgrušavanjem krvi
- Oslabljena cirkulacija
- Zapaljenje srčane maramice ili tečnosti unutar nje
- Infekcije, uključujući infekcije urinarnog trakta, grip, infekcije virusom herpesa, infekcije uha i celulitis
- Krv u stolici, ili krvarenja iz mukoznih membrana, npr. usta, vagine
- Cerebrovaskularna oboljenja
- Paraliza, napadi, padovi, poremećaji kretanja, poremećene, izmenjene, ili smanjene čulne senzacije (dodira, sluha, ukusa, mirisa), poremećaji pažnje, drhtanje, mišićni trzaji
- Artritis, uključujući zapaljenje zglobova na prstima ruku i nogu, kao i vilice
- Poremećaji na nivou pluća, usled kojih organizam ne može preuzeti dovoljne količine kiseonika. Neki od ovih poremećaja uključuju probleme sa disanjem, nedostatak daha prilikom izvođenja fizičke aktivnosti ili tokom mirovanja, disanje koje postaje plitko, otežano ili dolazi do prestanka disanja, zviždanje u plućima
- Štucanje, poremećaji govora
- Povećano ili smanjeno stvaranje urina (usled oštećenja bubrega), bolno mokrenje ili krv/proteini u urinu, zadržavanje tečnosti
- Izmenjen nivo svesti, konfuzija, gubitak memorije
- Hipersenzitivnost (preosetljivost)
- Gubitak sluha, gluvoća ili zvonjava u ušima, osećaj neprijatnosti u ušima
- Hormonski poremećaji koji utiču na resorpciju soli i vode
- Preterano aktivna štitna žlezda
- Nemogućnost stvaranja dovoljnih količina insulina ili neosetljivost organizma na normalan nivo insulina
- Iritacija ili zapaljenje oka, pojačano suženje očiju, bol u očima, suvo oko, očne infekcije, nastanak očnih sekreta, izmenjen vid, krvarenja u oku
- Otok limfnih žlezda
- Ukočenost zglobova ili mišića, osećaj težine, bol u preponama
- Gubitak kose i abnormalna tekstura kose

-
- Alergijske reakcije
 - Crvenilo ili bol na mestu davanja injekcije
 - Bol u ustima
 - Infekcije ili zapaljenja u ustima, ulceracije usta, jednjaka, želuca i creva, nekada povezane sa bolom ili krvarenjem, spori pokreti creva (uključujući blokadu creva), osećaj neprijatnosti u jednjaku ili abdomenu, otežano gutanje, povraćanje krvi
 - Kožne infekcije
 - Bakterijske i virusne infekcije
 - Infekcije zuba
 - Zapaljenje pankreasa, opstrukcija žučnog kanala
 - Bol u predelu genitalija, problemi sa erekcijom
 - Porast telesne mase
 - Žeđ
 - Hepatitis
 - Poremećaji na mestu primene injekcije ili poremećaji povezani sa medicinskim sredstvom
 - Kožne reakcije i poremećaji (koji mogu ugroziti život), pojava čireva na koži
 - Modrice, padovi i povrede
 - Inflamacija ili krvarenje nalik na male crvene ili ružičaste tačkice (obično na nozi) do velikih pečata nalik na modrice ispod kože ili u tkivu
 - Benigne ciste
 - Ozbiljno stanje koje uključuje napade, visok krvni pritisak, glavobolje, premorenost, konfuziju, slepilo ili druge probleme sa vidom

Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji dobijaju lek)

- Srčane tegobe, uključujući anginu i srčani udar (infarkt)
- Naleti vrućine
- Promena boje (diskoloracija) vena
- Zapaljenje kičmenih nerava
- Problemi sa ušima, krvarenje iz uha
- Oslabljena aktivnost štitne žlezde
- *Budd-Chiari* sindrom (klinički simptomi nastali blokadom hepatičnih vena)
- Izmenjena funkcija creva
- Krvarenje u mozgu
- Žučkasta prebojenost očiju i kože (žutica)
- Znaci ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktički šok), koji mogu biti: otežano disanje, bol ili stezanje u grudima, osećaj vrtoglavice/nesvestice, intenzivan svrab ili pojava grudvica (izraslina) na koži, otok lica, usana, jezika i/ili grla, koji može prouzrokovati teškoće sa gutanjem, nesvestica
- Poremećaj dojki
- Vaginalna sekrecija
- Oticanje u predelu genitalija
- Nepodnošenje alkohola
- Mršavljenje, gubitak telesne mase
- Povećan apetit
- Stvaranje fistula (kanala između dva tkiva ili organa)
- Nakupljanje tečnosti u zglobovima
- Formiranje cisti u ovoju zglobova (sinovijalne ciste)
- Prelomi
- Pucanje mišićnih vlakana sa daljim komplikacijama

-
- Oticanje jetre, krvarenje iz jetre
 - Kancer bubrega
 - Kožne promene nalik na psorijazu
 - Kancer kože
 - Bledilo kože
 - Porast broja trombocita ili plazma ćelija (vrsta leukocita) u krvi
 - Reakcije na transfuziju krvi
 - Delimični ili potpuni gubitak vida
 - Smanjen seksualni nagon
 - Balavljenja
 - Izbočenje (ispupčenje) očnih jabučica (egzoftalmus)
 - Osetljivost na svetlost
 - Ubrzano disanje
 - Rektalni bol
 - Kamen u žučnoj kesi
 - Kila
 - Povrede
 - Lomljivi nokti
 - Abnormalno nagomilavanje proteina u vitalnim organima
 - Koma
 - Ulceracije (oštećenje sluznice) creva
 - Otkazivanje organa
 - Smrt

Ukoliko se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju limfoma *mantle* ćelija, moguća neželjena dejstva su navedena u daljem tekstu:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji dobijaju lek)

- Zapaljenje pluća
- Gubitak apetita
- Osetljivost, utnulost, trnjenje ili osećaj peckanja na koži, ili bol na šakama ili stopalima, usled oštećenja nerava
- Mučnina i povraćanje
- Dijareja (proliv)
- Ulceracije (razaranje sluzokože) u ustima
- Konstipacija (zatvor)
- Bol u mišićima, bol u kostima
- Gubitak kose i abnormalna tekstura kose
- Zamor, osećaj slabosti
- Groznica

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji dobijaju lek)

- Herpes zoster (promene lokalizovane u predelu oko oči ili proširene po telu)
- Infekcija herpes virusom
- Bakterijske i virusne infekcije
- Infekcije disajnih puteva, bronhitis, produktivni kašalj, simptomi slični gripu
- Gljivične infekcije
- Preosetljivost (alergijske reakcije)

-
- Nemogućnost da se stvori dovoljno insulina ili rezistencija (neosetljivost organizma) na normalni nivo insulina
 - Zadržavanje tečnosti
 - Poremećaji sna
 - Gubitak svesti
 - Izmenjeno stanje svesti, konfuzija
 - Osećaj vrtoglavice
 - Ubrzani srčani otkucaji, visok krvni pritisak, prežnojanje
 - Poremećaji vida, zamućen vid
 - Srčana slabost, srčani udar (infarkt), bol ili neprijatan osećaj u grudima, ubrzan ili usporen srčani ritam
 - Povišen ili snižen krvni pritisak
 - Nagli pad krvnog pritiska prilikom zauzimanja uspravnog položaja tela, što može izazvati nesvesticu
 - Nedostatak daha prilikom fizičke aktivnosti
 - Kašalj
 - Štucanje
 - Zvonjenje u ušima, neprijatan osećaj u ušima
 - Krvarenje u crevima ili želucu
 - Gorušica
 - Ranice u ustima, bol u grlu
 - Bol u predelu želuca, nadimanje
 - Teškoće sa gutanjem
 - Infekcija ili zapaljenje želuca i creva
 - Bol u želucu
 - Ranice u ustima ili na usnama, bol u grlu, ulceracije u ustima
 - Poremećaj funkcije jetre
 - Svrab na koži
 - Crvenilo na koži
 - Osip
 - Mišićni spazam (grč)
 - Bol u mišićima, bol u kostima
 - Infekcije urinarnog trakta
 - Bol u ekstremitetima
 - Oticanje, uključujući i regiju oko očiju, i druga tkiva
 - Drhtanje
 - Crvenilo i bol na mestu davanja injekcije
 - Opšti osećaj malaksalosti
 - Gubitak telesne mase
 - Porast telesne mase

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji dobijaju lek)

- Hepatitis
- Znaci ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktički šok) koji mogu biti: otežano disanje, bol ili stezanje u grudima, osećaj vrtoglavice/nesvestice, intenzivan svrab kože ili pojava grudvica (izraslina) na koži, otok lica, usana, jezika i/ili grla, koji može prouzrokovati teškoće sa gutanjem i nesvesticu
- Poremećaji kretanja, paraliza, grčevi mišića, trzanje
- Vrtoglavica (vertigo)
- Gubitak sluha, gluvoća

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

- Poremećaji koji zahvataju pluća, onemogućavajući preuzimanje kiseonika. Simptomi su teškoće prilikom disanja, nedostatak daha prilikom fizičke aktivnosti ili tokom mirovanja, disanje koje postaje plitko, otežano, ili dolazi do prestanka disanja, zviždanje u plućima
- Formiranje krvnih ugrušaka u plućima
- Žuta prebojenost očiju i kože (žutica)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK BORTEZOMIB PLIVA

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisani rastvor se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Međutim, dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 h na temperaturi do 25°C kada se pre primene čuva u originalnoj bočici ili špricu.

Ukupno vreme čuvanja pripremljenog leka pre primene ne sme preći 8 h.

Lek ne upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe.

Čuvanje

Čuvati na temperaturi od 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Bortezomib Pliva

Aktivna supstanca je bortezomib.
Jedna bočica sadrži: 1 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola).
Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.
Pomoćne supstance: manitol (E421) i azot.

Kako izgleda lek Bortezomib Pliva i sadržaj pakovanja

Prašak za rastvor za injekciju.
Beo do skoro beo prašak ili kolač.

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I sa zatvaračem od brombutil gume tip I i zapečaćena sa sivom aluminijumskom kapicom sa crvenim diskom. Bočice su obmotane zaštitnim providnim omotačem.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu od bezbojnog stakla tip I i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole:

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeva 24
Beograd - Vračar

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Novembar, 2015.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03413-14-001 od 11.04.2016.

INFORMACIJE NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Lek Bortezomib Pliva, kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome ili deksametazonom, indikovano je za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno okončali bar jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili su nepodobni za nju.

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa melfalanom i prednisonom, indikovano je u terapiji odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a kod kojih se ne može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplatacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom, indikovano je za indukcionu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom kod kojih se može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopozeze.

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom *mantle* ćelija koji nisu pogodni za transplantaciju matičnih ćelija hematopozeze.

Doziranje i način primene

Lečenje se mora započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste koji poseduje stručnost i iskustvo u primeni hemioterapije. Zdravstveni radnik mora rekonstituisati lek Bortezomib Pliva .

Doziranje tokom lečenja progresivnog multiplog mijeloma (odnosi se na pacijente koji su prethodno dobili bar jedan terapijski ciklus)

Monoterapija

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje kao intravenska injekcija u preporučenoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u jednom terapijskom ciklusu lečenja, koji traje 21 dan, lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj period od ukupno tri nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti kod kojih je postignuta kompletna remisija, nakon postignutog odgovora, prime još dva dodatna terapijska ciklusa leka Bortezomib Pliva. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa leka Bortezomib Pliva. Treba da prođe najmanje 72 sata između primene uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Preporučeno podešavanje doze tokom lečenja i ponovnog započinjanja terapije

Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba prekinuti pri pojavi bilo kakvih nehematoloških toksičnosti 3. stepena ili bilo kakvih hematoloških toksičnosti 4. stepena, osim neuropatije, kako je opisano u daljem tekstu (pogledati takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Kada se povuku simptomi toksičnosti, lečenje lekom Bortezomib Pliva može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% ($1,3 \text{ mg/m}^2$ smanjeno na $1,0 \text{ mg/m}^2$; $1,0 \text{ mg/m}^2$ smanjeno na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo jave pri najnižoj dozi, treba razmotriti prekid terapije lekom Bortezomib Pliva, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je lek Bortezomib Pliva izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti kako je prikazano u Tabeli 1 (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti lekom Bortezomib Pliva samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika lečenja.

Tabela 1: Preporučeno prilagođavanje doze u slučaju neuropatije izazvane lekom Bortezomib Pliva*

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze i režima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
-------------------------------------	---

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezije) bez bola ili gubitka funkcije	Nije potrebno prilagođavanje doze
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; utiče ograničavajuće na dnevne aktivnosti (ADL - <i>Activites Daily Living</i> **))	Smanjiti dozu na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim davanja leka Bortezomib Pliva na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi; ograničena samostalna nega ADL***)	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Pliva dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom Bortezomib Pliva, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lek davati jednom nedeljno
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana urgentna intervencija) i/ili ozbiljna neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Pliva

*Na osnovu prilagođavanja doze u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva. Stepenovanje je zasnovano na NCI Zajedničkim kriterijumima Toksičnosti CTCAE v 4.0

** Dnevne aktivnosti ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, upotrebu telefona, rukovanje novcem, itd.

*** Samostalna nega ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lekova i odsustvo vezanosti za krevet.

Kombinovana terapija sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, se primenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj tronedeljni period se smatra jednim terapijskim ciklusom. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između dve uzastopne primene leka Bortezomib Pliva.

Pegilovani doksorubicin inkorporiran u liposome se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa lekom Bortezomib Pliva kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sata nakon primene leka Bortezomib Pliva.

Moguće je primeniti 8 ovakvih terapijskih ciklusa sve dok pacijenti podnose terapiju i nije došlo do progresije. Pacijenti koji postižu potpuni odgovor mogu nastaviti sa terapijom u najmanje dva ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ukoliko to zahteva terapiju nakon 8 ciklusa. Pacijenti čije koncentracije paraproteina nastavljaju da se smanjuju nakon 8 terapijskih ciklusa takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok podnose terapiju i dok i dalje odgovaraju na terapiju.

Za dodatne informacije koje se tiču pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg, se primenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno u toku dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj tronedeljni period se smatra jednim terapijskim ciklusom. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 20 mg, 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana u terapijskom ciklusu od 21 dan.

Pacijenti koji postižu odgovor ili kod kojih je stanje stabilno nakon primenjena 4 terapijska ciklusa, mogu nastaviti da dobijaju istu kombinaciju još najviše 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se tiču deksametazona, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doze u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom

Za doziranje leka Bortezomib Pliva, prilagođavanje doze u kombinovanoj terapiji treba da prati smernice o izmeni doze opisane u delu o monoterapiji.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su nepodobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskim putem u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. – 4. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje dva puta nedeljno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana. U periodu 5. – 9. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje jednom nedeljno, 1., 8., 22. i 29. dana. Treba da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva.

I melfalan i prednizon treba primeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dana prve nedelje svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

Tabela 2: Preporučeno doziranje za lek Bortezomib Pliva u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

primena leka Bortezomib Pliva dva puta nedeljno (Ciklus 1-4)												
Nedelja	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	Dan 4	Dan 8	Dan 11	pauza	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	pauza
M (9 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

primena leka Bortezomib Pliva jednom nedeljno (Ciklus 5-9)										
Nedelja	1				2	3	4	5	6	
B (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	--	Dan 8	pauza	Dan 22	Dan 29	pauza	
M (9 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	pauza	--	--	pauza	
P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	pauza	--	--	pauza	

B = Bortezomib Pliva, M = melfalan, P= prednizon

Preporuka za podešavanje doza prilikom terapije i ponovnog započinjanja kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/L$, a ANC (*absolute neutrophil count*) tj. apsolutni broj neutrofila treba da bude veći $\geq 1,0 \times 10^9/L$

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Tabela 3: Podešavanje doze u toku narednih ciklusa leka Bortezomib Pliva u kombinaciji sa melfalanom i prednisonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<p><i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija stepena 4 ili trombocitopenija, ili trombocitopenija sa krvarenjem 	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sledećem ciklusu.
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/L$ ili ANC $\leq 0,75 \times 10^9/L$ na dan primene leka Bortezomib Pliva (izuzev dana 1) 	Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti.
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko više doza leka Bortezomib Pliva u ciklusu nije primenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jednonedeljne primene) 	Dozu leka Bortezomib Pliva treba smanjiti za 1 dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<p><i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i></p>	Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija lekom Bortezomib Pliva može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). U slučaju neuropatskog bola izazvanog lekom Bortezomib Pliva i/ili periferne neuropatije, pričekati sa primnom i/ili prilagođavati terapiju lekom Bortezomib Pliva kao što je označeno u Tabeli 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednisonu konsultovati Sažetak karakteristika leka koji je odobren nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (indukciona terapija)

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Primenjuju se četiri terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 17-dnevni period bez primene leka (od 12-28. dana). Ovaj period od 4 nedelje (28

dana) smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg, 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Talidomid se primenjuje oralno u dozi od 50 mg dnevno od 1. do 14. dana i ukoliko se doza dobro podnosi, nakon toga se može povećati na 100 mg od 15. do 28. dana, i nakon toga dalje na 200 mg dnevno počev od ciklusa 2 (videti Tabelu 4).

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa sa ovom kombinacijom lekova. Preporučuje se da pacijenti koji su dostigli najmanje parcijalan odgovor prime 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje leka Bortezomib Pliva u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

B + Dx	Ciklusi 1 do 4				
	Nedelja	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	
B + Dx + T	Ciklus 1				
	Nedelja	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	pauza
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	—	—
	T 100 mg ^a	—	—	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	—
	Ciklus 2 do 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	pauza
	T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	—

B=Bortezomib Pliva ; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Doza talidomida se može povećati na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se 50 mg dobro podnosi i na 200 mg počev od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi

^b Do 6. ciklusa se može davati pacijentima koji dostignu najmanje parcijalan odgovor nakon 4 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju

Za lek Bortezomib Pliva preporuka za prilagođavanje doze zbog neuropatije se nalazi u Tabeli 1.

Dodatno, kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutskim lekovima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz Sažetka karakteristika leka.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom *mantle* ćelija (MCL)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednisonom (B+R-CAP)

Lek Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje (21 dan) se smatra terapijskim ciklusom. Preporučuje se davanje leka Bortezomib Pliva u 6 ciklusa, iako se kod

pacijenata čiji je prvi terapijski odgovor dokumentovan tek u 6. ciklusu, mogu primeniti dva dodatna terapijska ciklusa leka Bortezomib Pliva. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva.

Sledeći lekovi se mogu primenjivati 1. dana svakog tronedeljnog terapijskog ciklusa kao intravenska infuzija: rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 , ciklofosamid u dozi od 750 mg/m^2 i doksorubicin u dozi od 50 mg/m^2 .

Prednizon se primenjuje oralno u dozi od 100 mg/m^2 , 1., 2., 3., 4. i 5. dana svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 100\,000$ ćelija/mikrolitru, a apsolutni broj neutrofila treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru
- Broj trombocita mora biti $\geq 75\,000$ ćelija /mikrolitru, kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestriranom slezinom
- Hemoglobin mora biti u vrednostima $\geq 8 \text{ g/dL}$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Terapija lekom Bortezomib Pliva se mora obustaviti u slučaju pojave nehematološke toksičnosti povezane sa bortezomibom, stepena ≥ 3 (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti stepena ≥ 3 (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Za prilagođavanje doze, pogledati Tabelu 5 u daljem tekstu.

Faktori stimulacije kolonija granulocita se mogu primeniti u slučaju hematološke toksičnosti, u skladu sa standardnom lokalnom praksom. Profilaktičku primenu faktora stimulacije granulocitnih kolonija treba razmotriti u slučaju ponavljanoog kašnjenja u primeni ciklične terapije. Transfuziju trombocita za lečenje trombocitopenije treba razmotriti kada je to klinički opravdano.

Tabela 5: Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje terapije
<i>Hematološka toksičnost</i>	

<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija stepena ≥ 3 sa groznicom, neutropenija stepena 4 u trajanju dužem od 7 dana, broj trombocita $< 10\ 000$ ćelija/mikrolitru 	<p>Primena leka Bortezomib Pliva mora biti prekinuta na 2 nedelje, dok apsolutni broj neutrofila (ANC) ne dostigne vrednost od ≥ 750 ćelija/mikrolitru, i broj trombocita $\geq 25\ 000$ ćelija/mikrolitru.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko se nakon obustave terapije bortezomibom toksičnost ne povuče do gore definisanih vrednosti, terapija lekom Bortezomib Pliva se mora potpuno obustaviti. • Ukoliko se toksičnost povuče, tj. kod pacijenta se dostignu vrednosti ANC ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita od $\geq 25\ 000$ ćelija/mikrolitru, lek Bortezomib Pliva se može ponovo uvesti u terapiju, u dozi umanjenoj za jedan dozni interval (od $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ do $1\ \text{mg}/\text{m}^2$, ili od $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ do $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita $< 25\ 000$ ćelija/mikrolitru ili je vrednost ANC < 750 ćelija/mikrolitru na dan primene leka Bortezomib Pliva (pod uslovom da nije 1. dan svakog ciklusa) 	<p>Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti</p>
<p><i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se smatra da je povezana sa primenom leka Bortezomib Pliva</i></p>	<p>Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne vrate bar do nivoa 2. Nakon toga se terapija lekom Bortezomib Pliva može nastaviti sa dozom umanjenom za jedan dozni interval (od $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ do $1\ \text{mg}/\text{m}^2$, ili od $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ do $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). Za neuropatski bol povezan sa terapijom lekom Bortezomib Pliva, i/ili perifernu neuropatiju, treba pričekati sa primenom i/ili izmeniti dozu leka Bortezomib Pliva, kako je to navedeno u Tabeli 1</p>

Dodatno, kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze imajući u vidu rizik od toksičnosti, u skladu sa preporukama iz SmPC drugih primenjenih lekova.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema podataka koji bi ukazivali da je podešavanje doze neophodno kod pacijenta starijih od 65 godina, sa multiplim mijelomom ili limfomom *mantle* ćelija.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi bortezomiba kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za visokodoznu hemioterapiju sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze, tako da ne postoje preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

U studiji sa pacijentima prethodno nelečenim od limfoma *mantle* ćelija, 42,9% pacijenata koji su dobijali bortezomib je bilo staro između 65-74 godine, dok je 10,4% pacijenata bilo starije od 75 godina. Kod pacijenata starijih od 75 godina, oba terapijska režima (B+R-CAP), kao i R-CHOP, su bila slabije tolerisana (videti odeljak Neželjena dejstva).

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Oštećenje jetre

Kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje doze i treba primenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre terapiju treba započeti sa nižom dozom leka Bortezomib Pliva koja iznosi $0,7 \text{ mg/m}^2$ po injekciji tokom prvog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili dalje smanjenje doze do $0,5 \text{ mg/m}^2$, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju (videti Tabelu 6 i odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Tabela 6: Preporučena korekcija početne doze leka Bortezomib Pliva kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre

Stepen oštećenja jetre*	Nivo bilirubina	Nivo SGOT (AST)	Prilagođavanje početne doze
Blago	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nema
	$\geq 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Bilo koje vrednosti	Nema
Umereno	$> 1,5 \times - 3,0 \times \text{ULN}$	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu leka Bortezomib Pliva na $0,7 \text{ mg/m}^2$ tokom prvog terapijskog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili dalje smanjenje doze do $0,5 \text{ mg/m}^2$ tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Teško	$> 3 \times \text{ULN}$	Bilo koje vrednosti	

Skraćenice:

SGOT – serumski glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – aspartat aminotransferaza

ULN – gornja granica normalnog opsega

* Zasnovano na NCI klasifikaciji za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umereno, teško)

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina ($\text{CL}_{\text{cr}} > 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); stoga, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ($\text{CL}_{\text{cr}} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), koji nisu na dijalizi. S obzirom na to da se koncentracija leka Bortezomib Pliva može smanjiti tokom dijalize, lek treba primeniti nakon završene dijalize (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijski pacijenti

Ne preporučuje se primena leka Bortezomib Pliva kod dece mlađe od 18 godina, usled nedostatka podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti u navedenom uzrastu (videti odeljke Farmakodinamski podaci u Sažetku karakteristika leka i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Način primene

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, je namenjen samo za intravensku primenu.

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju ne treba primenjivati na drugi način.

Intratekalna primena bortezomiba je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

kateter ispira 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum hlorida za injekcije. Treba da prođe bar 72 sata do ponovne primene leka Bortezomib Pliva .

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, potražite odgovarajuće informacije u Sažetku karakteristika tih lekova.

Kontraindikacije

Preosetljivost na bortezomib, bor ili bilo koju pomoćnu supstancu (navedene u odeljku Lista pomoćnih supstanci).

Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se Bortezomib Pliva daje u kombinaciji sa nekim drugim lekovima, za dodatne kontraindikacije treba konsultovati Sažetke karakteristika tih lekova.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, potrebno je pročitati Sažetke karakteristika tih lekova pre započinjanja terapije lekom Bortezomib Pliva. Kada se primenjuje talidomid, posebno treba obratiti pažnju na rano utvrđivanje trudnoće, kao i na prevenciju trudnoće (videti odeljak Primena u periodu trudnoće i dojenja).

Intratekalna primena

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon akcidentalne intratekalne primene bortezomiba. Lek Bortezomib Pliva , prašak za rastvor za injekciju, 1 mg, je namenjen isključivo za intravensku primenu. Ovaj lek se ne sme primenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, dijareju, povraćanje i opstipaciju, vrlo često se javlja tokom terapije lekom Bortezomib Pliva. Povremeno su prijavljivani slučajevi ileusa (videti odeljak Neželjena dejstva), i zbog toga, pacijente kod kojih se javi opstipacija treba pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija bortezomibom je vrlo često povezana sa pojavom hematološke toksičnosti (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama kod pacijenata sa relapsnim multiplim mijelomom lečenim bortezomibom i kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom *mantle* ćelija (MCL) lečenih bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (B+R-CAP), najčešća hematološka toksičnost je bila prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog ciklusa lečenja bortezomibom sa tipičnim povratkom na fiziološke vrednosti do narednog ciklusa. Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniži izmereni prosečan broj trombocita iznosio je približno 40% od početne vrednosti u studiji kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih jednim lekom i 50% u studiji sa pacijentima obolelim od MCL. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom težina trombocitopenije je bila povezana sa brojem trombocita pre započinjanja terapije: kod početnog broja trombocita < 75 000 / mikrolitru, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita ≤ 25 000 / mikrolitru tokom studije, uključujući 14% < 10000 / mikrolitru; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita > 75000 / mikrolitru, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita ≤ 25 000 / mikrolitru tokom studije.

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Kod pacijenata obolelih od MCL (studija LYM-3002), zabeležena je veća incidenca (56,7% prema 5,8%) trombocitopenije stepena ≥ 3 u terapijskoj grupi sa bortezumibom (B + R-CAP), u poređenju sa terapijskom grupom koja nije dobijala bortezumib (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). U ove dve grupe su dobijeni uporedivi rezultati u pogledu ukupne incidence krvarenja bilo kog obima (6,3% u B+R-CAP grupi i 5% u R-CHOP grupi), kao i krvarenja klase 3 ili više (B + R-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; R-CHOP: 3 pacijenta [1,2%]). U B + R-CAP grupi, 22,5% pacijenata je dobilo transfuziju trombocita u poređenju sa 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalne i intracerebralne hemoragije su bile prijavljivane tokom terapije bortezumibom . Stoga, treba pratiti broj trombocita pre svake doze leka Bortezumib Pliva.

Terapiju bortezumibom treba obustaviti ako je broj trombocita $< 25\ 000/$ mikrolitru, ili, u slučaju primene kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom, kada je broj trombocita $\leq 30\ 000/$ mikrolitru (videti odeljak Doziranje i način primene).

Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika od terapije, naročito u slučaju umerene do teške trombocitopenije i faktorima rizika od krvarenja.

Za vreme terapije lekom Bortezumib Pliva potrebno je često sprovoditi kompletne analize krvne slike sa diferencijalnom krvnom slikom, uključujući i ukupan broj trombocita. Treba razmotriti transfuziju trombocitima, kada je to klinički opravdano (videti odeljak Doziranje i način primene).

Kod pacijenata sa limfomom *mantle* ćelija (MCL), zapažena je prolazna neutropenija, koja bi se normalizovala između ciklusa, bez pokazatelja kumulativne neutropenije. Koncentracija neutrofila je bila najniža 11. dana svakog terapijskog ciklusa bortezumibom i tipično se vraćala na početne vrednosti do započinjanja sledećeg ciklusa. U studiji LYM-3002, primenjeni su faktori stimulacije kolonija kod 78% pacijenata u grupi sa B+R-CAP protokolom, i 61% pacijenata u grupi sa R-CHOP protokolom. S obzirom na to da pacijenti sa neutropenijom imaju povećani rizik od razvoja infekcija, potrebno je njihovo praćenje u cilju prevencije i pravilnog lečenja infekcije ukoliko do nje dođe. Faktori stimulacije granulocitnih kolonija se mogu primeniti u slučaju hematološke toksičnosti u skladu sa standardnom lokalnom praksom. Profilaktička primena faktora stimulacije granulocitnih kolonija se može razmotriti u slučaju ponavljanih kašnjenja u primeni terapijskih ciklusa (videti odeljak Doziranje i način primene).

Reaktivacija *herpes zoster* virusa

Preporučuje se antivirusna profilaksa kod pacijenata lečenih lekom Bortezumib Pliva .

U studiji faze III kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije *herpes zoster* virusa je bila češća kod pacijenata lečenih kombinacijom bortezumib + melfalan + prednizon (14%), u poređenju sa grupom melfalan + prednizon (4%).

Kod pacijenata obolelih od MCL (studija LYM-3002), incidenca *herpes zoster* infekcije je bila 6,7% u grupi pacijenata lečenih B+R-CAP protokolom, i 1,2% u grupi lečenoj R-CHOP protokolom (videti odeljak Neželjena dejstva).

Reaktivacija i infekcija hepatitis B virusom (HBV)

Kada se u kombinaciji sa bortezumibom primenjuje rituksimab, najpre se mora obaviti skrining kod pacijenata sa rizikom od HBV infekcije. Nosioци hepatitis B virusa i pacijenti sa infekcijom ovim virusom u anamnezi se moraju pažljivo pratiti radi detekcije kliničkih i laboratorijskih znakova aktivne HBV infekcije za vreme i nakon primene rituksimaba u kombinaciji sa bortezumibom. Treba razmotriti primenu antivirusne profilakse. Više informacija potražiti u Sažetku karakteristika leka za rituksimab.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod pacijenata lečenih borteomibom prijavljivani su veoma retki slučajevi *John Cunningham* (JC) virusne infekcije, nepoznate uzročnosti, što je za posledicu imalo PML i smrtni ishod. Pacijenti kojima je dijagnostikovana PML primali su imunosupresivnu terapiju ranije, ili istovremeno. Najveći broj slučajeva PML je dijagnostikovano unutar 12 meseci od prve doze borteomiba. Pacijente treba redovno pratiti kako bi se uočio svaki novi neurološki simptom, ili pogoršanje postojećih, odnosno svaki znak koji može ukazivati na PML kao deo diferencijalne dijagnoze oboljenja CNS. Ukoliko se posumnja na dijagnozu PML, pacijente treba uputiti kod odgovarajućih specijalista i treba započeti odgovarajuće dijagnostičke procedure za PML. Ukoliko se potvrdi dijagnoza ovog oboljenja, borteomib treba isključiti iz terapije.

Periferna neuropatija

Terapija lekom Borteomib Pliva veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom. Međutim, zabeleženi su i slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidenca periferne neuropatije raste na početku lečenja, a zapaženo je da dostiže maksimum tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se da se pacijenti pažljivo prate da bi se ustanovilo da li imaju simptome neuropatije, kao što su osećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.

Pacijente kod kojih se javi ili se pogorša već postojeća periferna neuropatija treba podvrgnuti neurološkom pregledu i kod njih može biti neophodna promena doze ili režima primene leka Borteomib Pliva (videti odeljak Doziranje i način primene). Neuropatija je lečena suportivnim merama i drugim terapijskim metodama.

Treba razmotriti rano i redovno praćenje simptoma neuropatije koja zahteva hitno lečenje sa neurološkom evaluacijom kod pacijenata koji primaju lek Borteomib Pliva u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da su povezani sa neuropatijom (na primer talidomid) i takođe treba razmotriti smanjenje doze ili obustavljanje terapije.

Pored periferne neuropatije, neuropatija autonomnog nervnog sistema može da doprinese pojavi nekih drugih neželjenih dejstava, kao što su posturalna hipotenzija i teška opstipacija sa ileusom. O neuropatiji autonomnog nervnog sistema i njenom uticaju na razvoj neželjenih reakcija postoji malo podataka.

Epileptički napadi

Epileptički napadi su povremeno prijavljeni kod pacijenata bez prethodne istorije epileptičnih napada ili epilepsije. Posebna pažnja je potrebna kod lečenja pacijenta sa bilo kojim faktorima rizika za epileptičke napade.

Hipotenzija

Terapija borteomibom je često povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjena dejstva su po svojoj prirodi blaga do umerena i zapažaju se tokom celog toka lečenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom upotrebe borteomiba (primenjenog intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo potrebno lečenje ortostatske hipotenzije. Kod malog broja pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom javile su se sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno povezana sa bolusnom infuzijom borteomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada delimično može da bude posledica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa borteomibom ili borteomib može pogoršati neko postojeće stanje, kao što je dijabetička ili amiloidna neuropatija. Savetuje

se oprez kod lečenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi kada primaju lekove za koje se zna da izazivaju hipotenziju, kao i kod dehidriranih pacijenata usled ponovljenih dijareja ili povraćanja. Kod ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidrirati pacijent ili primeniti mineralokortikosteroid i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili periodi nesvestice.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (*PRES*)

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (*PRES*) je prijavljen kod pacijenata koji su primali bortezumib. *PRES* je retko, često rezervibilno neurološko stanje koje se brzo razvija, a simptomi oboljenja uključuju napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje. Snimanje mozga, naročito MRI (magnetna rezonanca) se koristi za potvrđivanje dijagnoze. Kod pacijenata kod kojih se razvije sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (*PRES*), terapiju bortezumibom treba prekinuti.

Srčana insuficijencija

Tokom lečenja bortezumibom prijavljeni su akutni nastanak ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili smanjenje ejične frakcije leve komore. Retencija tečnosti može biti predisponirajući faktor za nastanak znakova i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za dobijanje srčanog oboljenja ili već postojećim srčanim oboljenjem treba pažljivo pratiti.

EKG

Zabeleženi su izolovani slučajevi produženja QT-intervalu u kliničkim studijama, ali uzročno-posledična veza nije potvrđena.

Plućne bolesti

Kod pacijenata na terapiji bortezumibom, prijavljeni su retki slučajevi akutnih difuznih infiltrativnih oboljenja pluća nepoznate etiologije, kao što su pneumonitis, intersticijalna pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak Neželjena dejstva). Neki od ovih događaja su bili fatalni. Pre započinjanja terapije preporučuje se radiografija grudnog koša da bi poslužila kao osnov za praćenje eventualnih postterapijskih promena na plućima.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja već postojećih simptoma (npr. kašalj, dispneja) neophodno je obaviti hitnu dijagnostičku evaluaciju i pacijente treba odgovarajuće lečiti. Pre nastavljanja terapije lekom Bortezumib Pliva treba dobro razmotriti odnos koristi i rizika.

U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod dva pacijenta koji su dobijali visoke doze citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata sa daunorubicinom i bortezumibom zbog relapsne akutne mijelogene leukemije, oba su umrli usled akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) u ranim fazama terapije i studija je prekinuta. Zbog toga se ovaj režim, sa istovremenom primenom viskih doza citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata, ne preporučuje.

Insuficijencija bubrega

Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenta sa multiplim mijelomom. Pacijente sa insuficijencijom bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljke Doziranje i način primene i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Insuficijencija jetre

Metabolizam borteomomiba se odvija posredstvom enzima jetre. Izloženost borteomomibu je povećana kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre; kod ovih pacijenata je potrebno smanjiti doze leka Borteomomib Pliva i potrebno ih je pažljivo pratiti u smislu ispoljavanja toksičnih efekata (videti odeljke Doziranje i način primene i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Reakcije jetre

Retki slučajevi akutne insuficijencije jetre su zabeleženi kod pacijenata koji istovremeno primaju borteomomib i druge lekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Zabeleženi su i porast enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene borteomomiba (videti odeljak Neželjena dejstva).

Sindrom lize tumora

Budući da je borteomomib citotoksičan agens koji može brzo da uništi maligne plazma ćelije i MCL ćelije, mogu se pojaviti komplikacije u vidu sindroma lize tumora. Kod pacijenata sa velikom tumorskom masom pre lečenja postoji rizik od pojave sindroma lize tumora. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mere opreza.

Mere opreza kod istovremene primene drugih lekova

Pacijente koji primaju borteomomib u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se borteomomib kombinuje sa supstratima CYP3A4 ili CYP2C19 izoenzima (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kod pacijenata koji primaju oralne hipoglikemike treba potvrditi normalnu funkciju jetre i te pacijente pažljivo pratiti (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Potencijalne reakcije izazvane imunim kompleksima

Povremeno su prijavljene potencijalne reakcije izazvane imunim kompleksima, kao što su serumska bolest, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis. Terapiju lekom Borteomomib Pliva treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je borteomomib slab inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovu ograničenog učešća (7%) CYP2D6 u metabolizmu borteomomiba, ne očekuje se da će fenotip slabog metabolizera CYP2D6 uticati na ukupnu raspoloživost borteomomiba.

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4 na farmakokinetiku borteomomiba (primenjenog intravenski), i rezultati su pokazali povećanje srednje vrednosti PIK-a borteomomiba od 35% (CI_{90%} [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima za 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada se borteomomib daje u kombinaciji sa jakim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj omeprazola, jakog CYP2C19 inhibitora, na Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Borteomomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

farmakokinetiku borteomiba (primenjenog intravenski), i rezultati su pokazali da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku borteomiba, bazirano na podacima za 17 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomiba (primenjenog intravenski), pokazalo se da dolazi do srednjeg smanjenja vrednosti PIK-a borteomiba od 45%, bazirano na podacima kod 6 pacijenata. Prema tome, istovremena primena leka Borteomib Pliva sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i kantaron (*Hypericum perforatum*)) se ne preporučuje, jer efikasnost leka može biti oslabljena.

U istoj studiji interakcije „lek-lek“ procenjivan je efekat deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku borteomiba, bazirano na podacima kod 7 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek“ procenjivala je efekat interakcije melfalan-prednizon na farmakokinetiku borteomiba (primenjenog intravenski), a rezultati su ukazivali da se srednja vrednost PIK-a borteomiba povećava 17%, bazirano na podacima kod 21 pacijenta, što se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija i hiperglikemija su bile prijavljivane kao česte i povremene kod pacijenata sa dijabetesom koji primenjuju oralne hipoglikemike. Kod pacijenata na oralnim antidijabeticima koji primaju lek Borteomib Pliva trebalo bi pažljivo pratiti nivo glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu antidijabetika.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Kontracepcija kod žena i muškaraca

Generativno sposobni muškarci i žene treba da koriste efikasne mere kontracepcije tokom lečenja i tokom perioda od 3 meseca posle terapije lekom Borteomib Pliva.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni borteomiba tokom trudnoće. Teratogeni potencijal borteomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima, borteomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj mladunaca pacova i kunića, pri najvišim podnošljivim dozama po majku. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila efekat leka na porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka). Lek Borteomib Pliva ne treba davati tokom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva terapiju borteomibom.

Ukoliko se lek Borteomib Pliva koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju dok primenjuje ovaj lek, treba je obavestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

Poznato je da aktivna supstanca talidomid ima teratogeno dejstvo kod ljudi i izaziva teška životno ugrožavajuća oštećenja ploda. Talidomid je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u generativnom periodu, osim ukoliko nisu ispunjeni svi uslovi Programa prevencije trudnoće. Pacijentkinje koje primaju lek Borteomib Pliva u kombinaciji sa talidomidom treba da se pridržavaju programa prevencije trudnoće za talidomid. Za dodatne informacije, pogledati Sažetak karakteristika leka za talidomid.

Dojenje

Nije poznato da li se borteomib izlučuje u humano mleko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih neželjenih dejstava borteomiba na odojče, žene ne treba da doje dok primaju lek Borteomib Pliva .

Fertilitet

Studije o uticaju bortezomiba na fertilitet nisu sprovedene (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Bortezomib Pliva može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Bortezomib Pliva može izazvati zamor (veoma često), vrtoglavicu (često), sinkopu (povremeno), ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid (često). Stoga pacijenti na terapiji lekom Bortezomib Pliva, moraju biti oprezni pri vožnji ili rukovanju mašinama (videti odeljak Neželjena dejstva).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ozbiljna neželjena dejstva prijavljivana tokom primene bortezomiba sa povremenom učestalošću uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne bolesti i, retko, autonomnu neuropatiju.

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije bortezomibom su mučnina, dijareja, opstipacija, povraćanje, premorenost, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući i senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, *herpes zoster* i mijalgija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Multipli mijelom

Neželjena dejstva navedena u Tabeli 7 su od strane istraživača procenjena kao verovatno povezana ili u mogućoj vezi sa primenom bortezomiba. Ova neželjena dejstva se baziraju na integrisanim podacima prikupljenim od 5 476 pacijenata od kojih je 3 996 dobijalo bortezomib u dozi od 1,3 mg/m².

Bortezomib je primenjivan kod 3 974 pacijenta u terapiji multiplog mijeloma.

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija je izražena kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), i nepoznata (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu. Tabela 7 je kreirana primenom verzije 14.1 MedDRA.

U tabelu su takođe uključeni postmarketinški podaci koji nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma lečenih bortezomibom kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji

Klasa organa sistema	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Često:	herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), pneumonija*, herpes simplex*, gljivična infekcija*
	Povremeno:	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakterijemija (uključujući stafilokoknu), čmičak, influenza, celulitis, infekcija povezana sa medicinskim sredstvom, infekcija

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

		kože*, infekcija uha*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba*
	Retko:	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija <i>Epst-Barr</i> virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom postvirusnog umora
<i>Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>	Retko:	Maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, tkivna masa, gljivična mikoza, benigna neoplazma*
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često:	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Često:	Leukopenija*, limfopenija*
	Povremeno:	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija [#]
	Retko:	Diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, nespecifični poremećaj trombocita, trombocitopenijska purpura, nespecifična oboljenja krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
<i>Imunološki poremećaji</i>	Povremeno:	Angioedem [#] , preosetljivost*
	Retko:	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunskim kompleksima Tip III
<i>Endokrinološki poremećaji</i>	Povremeno:	<i>Cushing</i> -ov sindrom*, hipertireoidizam*, neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona
	Retko:	Hipotireoidizam
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma često:	Smanjen apetit
	Često:	Dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, povišene koncentracije glukoze u krvi*, hipokalcemija*, poremećaj koncentracije enzima*
	Povremeno:	Sindrom lize tumora*, zaustavljanje rasta* hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, poremećene vrednosti mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, zadržavanje tečnosti
	Retko:	Hipermagnezemija*, acidoza, disbalans elektrolita*, nakupljanje tečnosti, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija*, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaj, deficijencija vitamin B kompleksa, deficijencija vitamina B12, giht, povećan apetit, netolerancija na alkohol
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često:	Poremećaji raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji sna*
	Povremeno:	Mentalni poremećaji*, halucinacije*, psihotični poremećaji*, konfuzija*, nemir
	Retko:	Suicidne misli*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjeni libido
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često:	Neuropatija*, periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često:	Motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*

	Povremeno:	Tremor, periferna senzomotorna neuropatija, diskinezija*, cerebelarni poremećaji koordinacije i poremećaj ravnoteže*, gubitak memorije (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, pojava konvulzija*, postherpetična neuralgija, poremećaji govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	Retko:	Cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija (uključujući subarahnoidalnu)*, otok mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, paraliza kranijalnog nerva*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla, cerebrovaskularni poremećaji, lezije korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija spinalnih živaca, nespecifični kognitivni poremećaji, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema, radikulitis, balavljenje, hipotonija
<i>Poremećaji na nivou oka</i>	Često:	Pojava otoka u predelu oka*, poremećaj vida*, konjunktivitis*
	Povremeno:	Hemoragija u oku*, infekcija očnih kapaka*, zapaljenje oka*, diplopija, suvo oko*, iritacija oka*, bol u predelu oka, pojačana lakrimacija, sekret iz očiju
	Retko:	Kornealne lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaji u predelu oka (uključujući i očne kapke), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različit stepen oštećenja vida (do slepila)*
<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>	Često:	Vrtoglavica*
	Povremeno:	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do gluvoće, uključujući i gluvoću), nelagoda u uhu
	Retko:	Krvarenje iz uha, Vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaj uha
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Povremeno:	Tamponada srca#, kardiopulmonalni zastoj*, fibrilacija srca (uključujući atrijalnu fibrilaciju), srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući perikardnu efuziju)*, kardiomiopatija*, disfunkcija komora*, bradikardija
	Retke:	Lepršanje pretkomora, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok), <i>Torsades de pointes</i> , nestabilna angina, poremećaj srčanih zalistaka*, koronarna insuficijencija, sinusni arrest
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Često:	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Povremeno:	Cerebrovaskularni događaj#, tromboza dubokih vena*, hemoragija*, tromboflebitis (uključujući superficijalni), cirkulatorni kolaps (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo*, hematoma (uključujući perirenalni hematoma)*, loša periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*

	Retko:	Periferni embolizam, limfedem, bledilo, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često:	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	Povremeno:	Plućni embolizam, pleuralna efuzija, plućni edem (uključujući akutni plućni edem), alveolarna plućna hemoragija [#] , bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, zapaljenje plućne maramice*, štucanje, curenje iz nosa, disfonija, zviždanje u plućima
	Retko:	Respiratorna insuficijencija, akutni respiratorni distress sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaji*, hipokapnija*, intesticijalna bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suvoća grla, pojačana sekrecija u gornjim disajnim putevima, iritacija grla, sindrom kašalja iz gornjih disajnih puteva
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često:	Mučnina i povraćanje*, dijareja*, opstipacija
	Često:	Gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol u predelu slezine)*, poremećaj na nivou usne duplje*, flatulencija
	Povremeno:	Pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući ileus)*, nelagodnost u abdomenu, ulceracije u usnoj duplji*, enteritis*, gastritis*, krvarenje iz desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući izazvan <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemijski kolitis [#] , gastrointestinalno zapaljenje*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj, naslage na jeziku, poremećaji motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaji na nivou pljuvačnih žlezda*
	Retko:	Akutni pankreatitis, peritonitis*, oticanje jezika*, ascites, ezofagitis, zapaljenje usana, fekalna inkontinencija, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalne ulceracije i perforacije*, gingivalna hipertrofija, megakolon, sekret iz rektuma, orofaringealno ljušpanje*, bol u predelu usana, periodontitis, analne fisure, izmena pražnjenja creva, proktalgija, abnormalni feces
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često:	Abnormalne koncentracije hepatičkih enzima*
	Povremeno:	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaje na nivou jetre), hepatitis*, holestaza
	Retko:	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, <i>Budd-Chiari</i> sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepatična hemoragija, holelitijaza

<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Često:	Osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	Povremeno:	<i>Erythema multiforme</i> , urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, toksične erupcije na koži, toksična epidermalna nekroliza [#] , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> [#] , dermatitis*, poremećaj na nivou kose*, petehije, ekhimoze, lezije na koži, purpura, kožne promene*, psorijaza, hiperhidroza, noćno preznojavanje, dekubitalni ulkus [#] , akne*, pojava plikova na koži *, poremećaj pigmentacije*
	Retko:	Reakcije na koži, <i>Jessner-ova</i> limfocitna infiltracija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske supkutane hemoragije, <i>Livedo reticularis</i> , otvrdnuće (induracija) kože, papule, reakcije fotosenzitivne reakcije, seboreja, hladan znoj, nespecifični kožni poremećaj, eritroza, ulceracije na koži, poremećaj na nivou nokta
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, koštanog i vezivnog tkiva</i>	Veoma često:	Mišićno-koštani bol*
	Često:	Grčevi u mišićima*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Povremeno:	Grčenje mišića, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osećaj težine
	Retko:	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, efuzija zgloba, bol u predelu vilice, oboljenja kostiju, infekcija i inflamacija mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
<i>Poremećaji na nivou buburega i urinarnog sistema</i>	Često:	Oštećenje bubrega
	Povremeno:	Akutna bubrežna insuficijencija, hronična bubrežna insuficijencija*, infekcije urinarnog trakta*, znaci i simptomi oboljenja urinarnog trakta*, hematurija*, retencija urina, poremećaji mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Retko:	Iritacija mokraćne bešike
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>	Povremeno:	Vaginalna hemoragija, bol u predelu genitalija*, erektilna disfunkcija
	Retko:	Oboljenja testisa*, prostatitis, poremećaj na nivou dojki kod žena, osetljivost na dodir u predelu epididimisa, epididimitis, pelvični bol, vulvalna ulceracija
<i>Kongenitalni, nasledni i genetski poremećaji</i>	Retko:	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često:	Pireksija*, iscrpljenost, a tenija
	Često:	Edem (uključujući periferni edem), drhtavica, bol*, malaksalost*
	Povremeno:	Pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja*, edem lica*, reakcije

		na mestu primene leka*, mukozni poremećaji*, bol u predelu grudi, poremećaj hoda, osećaj hladnoće, ektravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene osećaja žeđi*, neprijatan osećaj u predelu grudi, osećaj promene telesne temperature*, bol na mestu primene injekcije*
	Retko:	Smrt (uključujući iznenadnu), otkazivanje organa, hemoragija na mestu injekcije*, kila (uključujući hijatusnu)*, otežano zarastanje povreda*, zapaljenje, flebitis na mestu injektovanja*, osetljivost na dodir, ulceracije, iritabilnost, nekardijalni bol u predelu sredogruda, bol na mestu kateterizacije, osećaj prisustva stranog tela
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Često:	Smanjenje telesne mase
	Povremeno:	Hiperbilirubinemija*, abnormalne koncentracije proteina*, porast telesne mase, abnormalnosti pri nalazu krvi*, porast C-reaktivnog proteina u krvi
	Retko:	Abnormalne vrednosti gasova u krvi*, abnormalnosti na elektrokardiogramu (uključujući prolongaciju QT intervala)*, abnormalnosti u vrednosti INR*, smanjen želudačni pH, pojačana agregacija trombocita, povišene vrednosti troponina I, virusna identifikacija i serologija*, abnormalnosti prilikom analize urina*
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Povremeno:	Padovi, kontuzije
	Retko:	Reakcije na mestu transfuzije, prelomi*, ukočenost*, ozlede u predelu lica, povrede zglobova*, opekotine, formiranje rana, bol u toku intervencije, ozlede nastale zračenjem*
<i>Hirurške i medicinske procedure</i>	Retko:	Aktivacija makrofaga

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

iz postmarketinške upotrebe leka

Limfom Mantle ćelija (MCL)

Bezbednosni profil borteomiba je ispitivan kod 240 pacijenata obolelih od MCL lečenih borteomibom u dozi od 1,3 mg/m² u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (B+R-CAP) u odnosu na 242 pacijenta lečena rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] i pokazao je relativnu konzistentnost sa onim zapaženim kod pacijenata sa multiplim mijelomom, a ključne razlike su prikazane u daljem tekstu. Dodatna identifikovana neželjena dejstva povezana sa primenom kombinovane terapije (B + R-CAP) su bila hepatitis B infekcija (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slična incidenca ovih događaja u obe ispitivane grupe ukazuje da pojava ovih neželjenih reakcija ne može da se pripiše isključivo dejstvu borteomiba. Primetne razlike u populaciji pacijenata obolelih od MCL u poređenju sa pacijentima u grupi obolelih od multiplog mijeloma bile su: ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih dejstava (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji na nivou kose.

Neželjene reakcije na lek identifikovane sa ≥ 1% učestalosti, slične ili veće incidence u B + R-CAP grupi i sa najmanje mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa lekovima u okviru B + R-CAP grupe, navedene su u Tabeli 8. Uključene su i neželjene reakcije identifikovane u B + R-CAP grupi koje su istraživači smatrali za najmanje moguće ili verovatno uzročno povezane sa primenom borteomiba, na bazi prethodnih podataka iz studija kod multiplog mijeloma.

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Borteomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Neželjene reakcije su navedene na osnovu klasifikacije sistema organa i učestalosti. Učestalost je izražena kao kao: Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata (ne može se definisati iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Tabela 8 je kreirana primenom Verzije 16 MedDRA.

Tabela 8: Neželjene reakcije u grupi pacijenata obolelih od limfoma Mantle ćelija, lečenih B + R-CAP režimom:

Sistem Organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Zapaljenje pluća*
	Često	Sepsa (uključujući septični šok)*, <i>Herpes zoster</i> (uključujući diseminovani i oftalmički), infekcija <i>Herpes</i> virusom*, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, gljivične infekcije*, <i>Herpes simplex</i> *
	Povremeno	Hepatitis B infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Povremeno	Pancitopenija*
Imunološki poremećaji	Često	Preosetljivost*
	Povremeno	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
	Često	Hipokalemija*, abnormalni nivo glukoze u krvi*, hiponatremija*, <i>Diabetes mellitus</i> *, zadržavanje tečnosti
	Povremeno	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji sna i smetnje sa snom*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Povremeno	Disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji na nivou oka	Često	Poremećaj vida*
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	Vrtoglavica*, oštećenje sluha (i komplikacije uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmije*, srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, ishemija miokarda, disfunkcija komora*
	Povremeno	Kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	Akutni respiratorni distress sindrom, plućni embolizam, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni)

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često	Simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući i krvarenje iz mukoze)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, ulceracije u ustima, abdominalne smetnje, disfagija, gastrointestinalna zapaljenja*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol iz slezine)*, poremećaji na nivou usta*
	Povremeno	Kolitis (uključujući <i>Clostridium difficile</i>)*
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj funkcije jetre)
	Povremeno	Insuficijencija jetre
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Poremećaj na nivou kose*
	Često	Svrab*, dermatitis*, osip*
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, koštanog i vezivnog tkiva</i>	Često	Spazam mišića*, Mišićno-skeletni bol*, Bol u ekstremitetima
<i>Poremećaji na nivou buburega i urinarnog sistema</i>	Često	Infekcije urinarnog trakta*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Pireksija*, zamor, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni), drhtavica, reakcije na mestu davanja injekcije*, malaksalost*
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalne vrednosti*, smanjenje telesne mase, porast telesne mase

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

Opis izdvojenih neželjenih reakcija

Reaktivacija herpes zoster virusa

Multipli mijelom

Kod 26% pacijenata koji su dobijali kombinaciju B+M+P, primenjena je profilaktička antivirusna terapija. Incidenca *herpes zoster* virusa je iznosila 17% kod pacijenata koji nisu dobijali profilaktičku antivirusnu terapiju, a 3% kod pacijenata koji su dobijali profilaksu.

Limfom *Mantle* ćelija

Antivirusna profilaksa je sprovedena kod 137 od 240 pacijenata (57%) u grupi B + R-CAP. Incidenca *herpes zoster* virusa među pacijentima u B + R-CAP grupi je iznosila 10,7% za pacijente kod kojih nije primenjena antivirusna profilaksa, u poređenju sa 3,6% kod pacijenata kod kojih je sprovedena antivirusna profilaksa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Reaktivacija i infekcija virusom hepatitisa B

Limfom *Mantle* ćelija

HBV infekcija sa fatalnim ishodom zabeležena je kod 0,8% (n=2) pacijenata u grupi koja nije dobijala bortezomib (tj. u R-CHOP grupi: rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon) i 0,4% (n=1) kod pacijenata koji su dobijali bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (B + R-CAP). Ukupna incidenca hepatitisa B infekcije je bila slična kod pacijenata koji su dobijali B + R-CAP režim i R-CHOP režim (0,8% prema 1,2%).

Periferna neuropatija u kombinovanom terapijskom režimu

Multipli mijelom

U studijama u kojima je bortezomib primenjen kao indukciona terapija u kombinaciji sa deksametazonom (studija IFM-2005-01), ili deksametazonom i talidomidom (studija MMY-3010), incidenca periferne neuropatije u kombinovanom režimu je prikazana u Tabeli 9.

Tabela 9: Incidenca periferne neuropatije tokom primene indukciono terapije usled toksičnosti, i obustave terapije usled periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	V+D+Dx (n=239)	B+Dx (n=239)	T+Dx (n=126)	B+T+Dx (n=130)
Incidenca periferne neuropatije (%):				
PN svih gradusa	3	15	12	45
PN gradusa ≥ 2	1	10	2	31
PN gradusa ≥ 3	<1	5	0	5
Prekid primene usled PN (%)	<1	2	1	5

V+D+Dx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; B+Dx=bortezomib, deksametazon; T+Dx=talidomid, deksametazon; B+T+Dx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: pod perifernom neuropatijom podrazumevaju se sledeći entiteti: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija

Limfom *Mantle* ćelija

U studiji LYM-3002 u kojoj je bortezomib primenjivan sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferne neuropatije u kombinovanom režimu je predstavljena u Tabeli 10:

Tabela 10: Incidenca periferne neuropatije u studiji LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu terapije usled periferne neuropatije

	B + R-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidenca periferne neuropatije (%):		
PN svih gradusa	30	29
PN gradusa ≥ 2	18	9
PN gradusa ≥ 3	8	4
Prekid primene usled pojave PN (%)	2	< 1

B+R-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP=rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

Napomena: pod perifernom neuropatijom podrazumevaju se sledeći entiteti: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija

Stariji pacijenti sa limfomom *Mantle* ćelija

42,9% pacijenata u grupi B + R-CAP je bilo u starosnom rasponu od 65-74 godina, i 10,4% pacijenata je bilo starosti ≥ 75 godina. Iako su kod pacijenata starosti ≥ 75 godina oba terapijska režima bila slabije podnošena, incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava u B + R-CAP grupi je iznosila 68% u poređenju sa 42% u R-CHOP grupi.

Ponovno otpočinjanje terapije kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

U studiji u kojoj je otpočeta ponovna primena bortezomiba kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog

mijeloma, koji su prethodno bar delimično odgovorili na režim koji je sadržao bortezomib, najčešća neželjena dejstva (svih stepeni), koja su se javljala kod najmanje 25% pacijenata, bila su: trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), dijareja (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih gradusa je zapažena kod 40%, a periferna neuropatija gradusa ≥ 3 kod 8,5% pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Kod pacijenta je prekomerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa mogućim fatalnim ishodom (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka o pretkliničkim farmakološkim ispitivanjima kardiovaskularne bezbednosti).

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot za bortezomib . U slučaju predoziranja lekom Bortezomib Pliva, treba pratiti vitalne znake pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (na primer, nadoknada tečnosti, primeniti vazokonstriktore i/ili inotropna sredstva) i telesna temperatura (videti odeljak Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421);
Azot.

Inkompatibilnost

Bortezomib Pliva se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onim navedenim u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)u.

Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisani rastvor se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Međutim, dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 h na temperaturi do 25°C kada se pre primene čuva u originalnoj bočici ili špricu.

Ukupno vreme čuvanja pripremljenog leka pre primene ne sme preći 8 h.

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I sa zatvaračem od brombutil gume tip I i zapečaćena sa sivom aluminijumskom kapicom sa crvenim diskom. Bočice su obmotane zaštitnim providnim omotačem. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu od bezbojnog stakla tip I i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Lek Bortezomib Pliva je citotoksičan lek. Zbog toga je, kao i kod ostalih potencijalno toksičnih jedinjenja, potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme. Preporučuje se nošenje rukavica i zaštitne odeće da bi se sprečio kontakt sa kožom.

OBAVEZNO JE STROGO PRIDRŽAVANJE ASEPTIČNIH USLOVA TOKOM RUKOVANJA LEKOM BORTEZOMIB PLIVA JER LEK NE SADRŽI KONZERVANS.

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba. Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, je namenjen za intravensku primenu. Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, ne treba primenjivati na drugi način.

Uputstvo za rekonstituciju

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

Intravenska primena

Sadržaj svake bočice 10 mL potrebno je rastvoriti sa 3,5 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL). Rastvaranje traje manje od dva minuta.

Rastvor je bistar do bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4 do 7.

Nakon rekonstitucije, 1 mL pripremljenog rastvora za injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Rastvor treba pregledati vizuelno pre primene, da se vidi da li sadrži čestice i da li je došlo do promene boje.

Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Postupak pravilnog odlaganja

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svaki neupotrebljeni proizvod ili otpadni materijal treba da se odloži u skladu sa lokalnim zahtevima.