

UPUTSTVO ZA LEK

**Trioma[®], 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju
bortezomib**

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Trioma i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Trioma
3. Kako se primenjuje lek Trioma
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Trioma
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Trioma i čemu je namenjen

Lek Trioma sadrži aktivnu supstancu bortezomib i pripada grupi lekova koji se nazivaju „inhibitori proteozoma”. Proteozomi imaju važnu ulogu u kontroli ćelijske funkcije i rasta ćelija. Bortezomib može da ubije maligne ćelije (raka) tako što ometa njihove funkcije.

Lek Trioma se koristi za lečenje multiplog mijeloma (malignog oboljenja koštane srži) kod pacijenata starijih od 18 godina:

- samostalno ili zajedno sa lekovima pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom, kod pacijenata čija se bolest pogoršala (progredirala) nakon poslednje terapije i kod kojih presađivanje matičnih ćelija krvi nije bilo uspešno ili kod kojih se presađivanje matičnih ćelija krvi ne može izvršiti;
- zajedno sa lekovima melfalan i prednizon kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji nisu prethodno bili lečeni i kod kojih se ne može primeniti visokodozna hemioterapija sa presađivanjem matičnih ćelija krvi;
- zajedno sa lekom deksametazon ili sa deksametazonom i talidomidom za pacijente koji prethodno nisu bili lečeni i pre primanja visokodozne hemioterapije sa transplantacijom matičnih ćelija krvi (indukciona terapija tj. uvodno lečenje).

Lek Trioma se koristi za lečenje mantle ćelijskog limfoma (tip raka koji zahvata limfne čvorove) kod pacijenata starosti 18 godina ili starijih u kombinaciji sa drugim lekovima: rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, kod pacijenata čija bolest nije prethodno lečena i kod kojih se ne može izvršiti presađivanje matičnih ćelija krvi.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Trioma

Lek Trioma ne smete primati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na bortezomib, bor ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ako bolujete od teških plućnih ili srčanih bolesti.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Trioma.

Recite Vašem lekaru ukoliko imate bilo šta od dole navedenog:

- imate male vrednosti crvenih ili belih krvnih zrnaca
- imate probleme sa krvarenjem i/ili smanjen broj krvnih pločica (trombocita) u krvi
- imate proliv, otežano pražnjenje creva, mučninu ili povraćanje
- ranije ste imali nesvesticu, vrtoglavicu ili ošamućenost
- imate probleme sa bubrežima
- imate umerene do teške probleme sa jetrom
- ranije ste osećali utrnulost, trnjenje ili bol u šakama ili stopalima (neuropatija)
- imate probleme sa srcem ili krvnim pritiskom
- imate otežano disanje (nedostatak vazduha) ili kašalj
- imate epileptične napade
- imate infekciju izazvanu herpes zoster virusom (lokalizovana, uključujući područje oko očiju ili proširena po celom telu)
- imate simptome sindroma lize tumora kao što su grčevi u mišićima, slabost mišića, zbunjenost, gubitak vida ili poremećaje vida i nedostatak vazduha
- imate gubitak pamćenja, probleme sa razmišljanjem, teškoće pri hodu ili gubitak vida. Ovo mogu biti znaci teške infekcije mozga, pri čemu Vam lekar može predložiti dodatne preglede i praćenje.

Imaćete redovne kontrole krvne slike pre i tokom terapije lekom Trioma, kako bi se redovno proveravao broj krvnih ćelija.

Ako imate mantle ćelijski limfom i ako ste primili lek rituksimab sa lekom Trioma, treba da kažete svom lekaru:

- ako mislite da trenutno imate hepatitis (zapaljenje jetre) ili ste imali u prošlosti. U nekoliko slučajeva, pacijenti koji su imali hepatitis B, mogli bi imati ponovnu pojavu hepatitisa, koja može biti smrtonosna. Ako ste u prošlosti imali infekciju hepatitisom B, Vaš lekar će Vas pažljivo pregledati na znake aktivnog hepatitisa B.

Morate da pročitate Uputstva za sve lekove koje ćete uzimati zajedno sa lekom Trioma, za informacije koje se odnose na te lekove i to pre započinjanja lečenja lekom Trioma. Kada se koristi talidomid, naročito obratite pažnju na testiranje trudnoće i mere prevencije ukoliko je potrebno (vidite u odeljku „Trudnoća, dojenje i plodnost”).

Deca i adolescenti

Lek Trioma se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata, jer nije poznato kako ovaj lek utiče na njih.

Drugi lekovi i lek Trioma

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzeti bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Posebno naglasite svom lekaru ukoliko uzimate bilo koji od sledećih navedenih lekova:

- ketokonazol, koristi se za lečenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, koristi se za lečenje infekcije izazvane virusom HIV-a
- rifampicin, antibiotik koji se koristi za lečenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, koji se koriste za lečenje epilepsije
- kantarion (*Hypericum perforatum*) za lečenje depresije ili drugih stanja
- oralne antidijabetike (lekovi koji se koriste u terapiji šećerne bolesti koji se uzimaju oralno).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Lek Trioma ne smete primenjivati ako ste trudni, osim ukoliko to nije neophodno.

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efektivna sredstva za kontracepciju tokom terapije lekom Trioma, kao i do 8 meseci nakon terapije. Razgovarajte sa svojim lekarom ako želite zamrznuti svoje jajne ćelije pre nego što započnete lečenje.

Muškarci ne smeju začeti dete za vreme primene leka Trioma i treba da koriste efektivna sredstva za kontracepciju tokom terapije kao i do 5 meseci nakon prestanka lečenja. Razgovarajte sa svojim lekarom ako želite da čuvate svoju spermu pre nego što započnete terapiju.

Ne smete doći dok primete lek Trioma. Ukoliko želite da ponovo započnete sa dojenjem posle terapije lekom Trioma, razgovarajte o tome sa Vašim lekarom.

Talidomid uzrokuje defekte novorođenčeta i dovodi do smrti fetusa. Kada se lek Trioma daje u kombinaciji sa talidomidom, morate pratiti program namenjen prevenciji trudnoće za talidomid (vidite Uputstvo za lek talidomid).

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Trioma može izazvati zamor, vrtoglavicu, nesvesticu ili zamućenje vida. Nemojte da upravljate vozilom ili rukujete alatima ili mašinama ukoliko osetite takva neželjena dejstva. Čak i ako ih ne osetite, morate i dalje biti oprezni.

Lek Trioma sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je “bez natrijuma”.

3. Kako se primenjuje lek Trioma

Vaš lekar će prilagoditi dozu leka Trioma na osnovu Vaše visine i telesne mase (površine tela). Uobičajena početna doza leka Trioma iznosi 1,3 mg/m² površine tela, dva puta nedeljno. Vaš lekar može promeniti dozu i ukupan broj terapijskih ciklusa u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju, javljanja određenih neželjenih dejstava i drugih prisutnih stanja (npr. problema sa jetrom).

Progresivni multipli mijelom

Kada se lek Trioma koristi kao jedini lek (monoterapija), primiće 4 doze leka Trioma intravenski ili supkutano 1, 4, 8. i 11. dana, nakon čega sledi 10-dnevni „period odmora” bez primene leka. Ovaj period od 21 dan (3 nedelje) odgovara jednom terapijskom ciklusu. Možete primiti do 8 ciklusa (24 nedelje).

Takođe, možete primiti lek Trioma zajedno sa lekovima koji se zovu pegilovani lipozomalni doksorubicin ili deksametazon.

Kada se lek Trioma daje zajedno sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom, lek Trioma ćete primiti intravenski ili supkutano u terapijskom ciklusu od 21 dan, a pegilovani lipozomalni doksorubicin u dozi od 30 mg/m² daje se kao infuzija u venu nakon injekcije leka Trioma, četvrtog dana terapijskog ciklusa lekom Trioma koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 nedelje).

Kada se lek Trioma daje zajedno sa deksametazonom, primiće lek Trioma intravenski ili supkutano u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan, a deksametazon u dozi od 20 mg uzećete oralno 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana terapijskog ciklusa lekom Trioma koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 nedelje).

Prethodno nelečeni multipli mijelom

Ako prethodno niste bili lečeni od multiplog mijeloma i **niste podobni** za transplantaciju matičnih ćelija krvi, primiće lek Trioma intravenski, u kombinaciji sa druga dva leka - melfalanom i prednizonom. U ovom slučaju, trajanje jednog ciklusa lečenja je 42 dana (6 nedelja). Primiće 9 ciklusa (54 nedelje).

- Tokom 1. do 4. ciklusa, lek Trioma se primenjuje dva puta nedeljno (1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana).
- Tokom 5. do 9. ciklusa, lek Trioma se primenjuje jednom nedeljno (1, 8, 22. i 29. dana).

Melfalan (9 mg/m²) i prednizon (60 mg/m²) se oba primenjuju oralno 1, 2, 3. i 4. dana prve nedelje primene tokom svakog ciklusa.

Ako prethodno niste lečeni od multiplog mijeloma i **pogodni ste** za transplantaciju matičnih ćelija krvi, primiće lek Trioma intravenski, u kombinaciji sa lekom deksametazon ili sa deksametazonom i talidomidom kao indukcionu terapiju.

Kada se lek Trioma primenjuje zajedno sa deksametazonom, lek Trioma ćete primiti intravenski ili supkutano u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan, a deksametazon 40 mg oralno 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10. i 11. dana terapijskog ciklusa lekom Trioma koji traje 21 dan. Primićete 4 ciklusa (12 nedelja).

Kada se lek Trioma primenjuje zajedno sa talidomidom i deksametazonom, trajanje terapijskog ciklusa je 28 dana (4 nedelje).

Deksametazon od 40 mg se uzima oralno 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10. i 11. dana terapijskog ciklusa lekom Trioma koji traje 28 dana, a talidomid se uzima oralno u dozi od 50 mg na dan do 14. dana prvog ciklusa, i ukoliko se dobro podnosi doza talidomida se povećava do 100 mg od 15 do 28. dana i može se nakon toga povećati do 200 mg dnevno od drugog ciklusa pa nadalje. Možete primiti do 6 ciklusa (24 nedelje).

Prethodno nelečeni mantle ćelijski limfom

Ako Vam prethodno nije lečen mantle ćelijski limfom, primićete lek Trioma intravenski ili supkutano zajedno sa drugim lekovima: rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom.

Lek Trioma se daje intravenski ili supkutano 1, 4, 8. i 11. dana, nakon čega sledi „period odmora” bez terapije. Ovaj period od 21 dan (3 nedelje) predstavlja jedan terapijski ciklus. Možete primiti do 8 ciklusa (24 nedelje).

Sledeći lekovi daju se 1. dana svakog terapijskog ciklusa lekom Trioma koji traje 21 dan kao intravenska infuzija:

Rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 , ciklofosfamid u dozi od 750 mg/m^2 i doksorubicin u dozi od 50 mg/m^2 .

Prednizon se daje oralno u dozi od 100 mg/m^2 1, 2, 3, 4. i 5. dana terapijskog ciklusa lekom Trioma.

Kako se lek Trioma primenjuje

Lek je namenjen za supkutanu (potkožnu) i nakon razblaživanja, za intravensku upotrebu. Lek Trioma ćete primiti pod nadzorom zdravstvenog radnika sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Rastvor će onda biti ubrizgan u venu ili ispod kože. Injekcija u venu je brza, traje 3- 5 sekundi. Injekcija pod kožu se daje ili u butine ili u stomak.

Ako ste primili više leka Trioma nego što treba

S obzirom na to da ćete ovaj lek primiti od lekara ili medicinske sestre, nije verovatno da ćete dobiti više leka od doze koja Vam je propisana. U malo verovatnom slučaju predoziranja, lekar će Vas pratiti zbog neželjenih dejstava.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Neka od ovih dejstava mogu da budu ozbiljna.

Ako primate lek Trioma za lečenje multiplog mijeloma ili mantle ćelijskog limfoma, odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo koji od sledećih simptoma:

- grčeve u mišićima, mišićnu slabost
- zbunjenost, gubitak ili poremećaje vida, slepilo, epileptične napade, glavobolje
- nedostatak vazduha, oticanje stopala ili promene u srčanom radu, visok krvni pritisak, zamor, nesvesticu
- kašalj i probleme sa disanjem ili stezanje u grudima.

Terapija lekom Trioma veoma često može uzrokovati smanjenje broja crvenih i belih krvnih zrnaca i krvnih pločica (trombocita) u krvi. Zbog toga ćete pre i tokom terapije lekom Trioma redovno obavljati analize krvi, kako bi se redovno proveravao broj krvnih ćelija. Može se javiti smanjen broj:

- krvnih pločica, zbog čega možete biti skloniji pojavi modrica ili krvarenju bez vidljivih povreda (npr. krvarenje iz creva, želuca, usta i desni ili krvarenje u mozgu ili jetri);
- crvenih krvnih zrnaca, što može prouzrokovati anemiju sa simptomima kao što su zamor i bledilo.
- belih krvnih zrnaca, zbog čega možete biti skloniji infekcijama ili simptomima sličnim gripu.

Ako lek Trioma primete za lečenje multiplog mijeloma, mogu Vam se javiti sledeća neželjena dejstva:

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

- osetljivost, utrnulost, trnjenje ili osećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja nerava
- smanjenje broja crvenih ili belih krvnih zrnaca (vidite prethodno navedeno)
- povišena telesna temperatura (groznica)
- mučnina ili povraćanje, gubitak apetita
- otežano pražnjenje creva sa ili bez nadimanja (može biti teško)
- proliv: ukoliko se javi, važno je da pijete više vode nego obično. Lekar će Vam možda propisati neki lek za regulisanje proliva.
- zamor (malaksalost), osećaj slabosti
- bol u mišićima, bol u kostima.

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

- nizak krvni pritisak, nagli pad krvnog pritiska pri ustajanju, što može da dovede do nesvestice
- visok krvni pritisak
- smanjena funkcija bubrega
- glavobolja
- opšti osećaj slabosti, bol, vrtoglavica, ošamućenost, osećaj slabosti ili gubitak svesti
- povišena telesna temperatura
- infekcije, uključujući zapaljenje pluća, infekcije disajnih puteva, bronhitis, gljivične infekcije, kašalj sa pojavom sluzi, bolest slična gripu
- infekcija uzrokovana herpes zoster virusom (lokalizovana, uključujući područje oko očiju ili proširena po celom telu)
- bolovi u grudima ili kratak dah povezan sa naporom
- različiti tipovi osipa
- svrab kože, izrasline na koži ili suva koža
- crvenilo lica ili pucanje malih kapilara
- crvenilo kože
- dehidracija
- gorušica, nadimanje, podrigivanje, gasovi, bol u želucu, krvarenje iz creva ili iz želuca
- promene laboratorijskih testova funkcije jetre
- ranice i čirevi u ustima ili na usnama, suva usta, plikovi u ustima ili bol u grlu
- gubitak telesne mase, gubitak osećaja čula ukusa
- grčevi u mišićima, mišićni spazam, mišićna slabost, bol u ekstremitetima
- zamućen vid
- infekcija spoljašnjih slojeva oka i unutrašnje površine kapaka (konjunktivitis)
- krvarenje iz nosa
- poteškoće ili problemi sa spavanjem, znojenje, anksioznost, promene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir ili uznemirenost, promene mentalnog stanja, dezorijentisanost
- oticanje tela, uključujući područje oko očiju i drugih delova tela.

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

- srčana slabost, srčani udar, bol u grudima, neprijatnost u grudima, ubrzan ili usporen srčani ritam
- oštećenje bubrega
- zapaljenje vena, krvni ugrušci u venama ili plućima
- problemi sa zgrušavanjem krvi (krvni ugrušci)
- poremećaj cirkulacije
- zapaljenje srčane ovojnice (perikarditis) ili stvaranje tečnosti oko srca
- infekcije, uključujući infekcije mokraćnih puteva, grip, infekcije izazvane herpes virusom, infekcija uha i zapaljenje potkožnog tkiva
- krvave stolice ili krvarenje iz sluzokože, npr. iz usta, vagine
- oboljenja moždanih krvnih sudova
- paraliza, epileptični napadi, padovi, poremećaji pokreta, nenormalni ili smanjeni ili promenjeni doživljaji (osećaja čula sluha, ukusa, mirisa), poremećaj pažnje, drhtanje, trzanje mišića
- zapaljenje zglobova (artritis), uključujući zapaljenje zglobova na prstima ruku, nogu i vilice
- poremećaji koji zahvataju pluća, sprečavajući telo da dobije dovoljno kiseonika. Neki od slučajeva uključuju otežano disanje, nedostatak vazduha, nedostatak vazduha u stanju bez napora, zviždanje u grudima, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje.
- štucanje, poremećaj govora
- povećano ili smanjeno stvaranje mokraće (zbog oštećenja bubrega), bolno mokrenje ili pojava krvi/proteina u urinu, zadržavanje tečnosti
- izmenjeni nivoi svesti, zbunjenost, poremećaj ili gubitak pamćenja
- hipersenzitivnost
- gubitak sluha, gluvoća ili zujanje u ušima, neprijatan osećaj u ušima
- hormonski poremećaj koji može da utiče na resorpciju soli i vode
- prekomerna aktivnost štitaste žlezde
- nemogućnost stvaranja dovoljno insulina ili rezistencija na normalne nivoe insulina
- iritirane ili oči sa znacima zapaljenja, preterano vlaženje očiju, bol u očima, suve oči, infekcije oka, izraslina u očnom kapku (čmičak-halacion), crveni i otečeni kapci, sekrecija iz oka, poremećaj vida, krvarenje iz oka
- oticanje limfnih žlezda
- ukočenost zglobova ili mišića, osećaj težine, bol u preponama
- gubitak kose ili neuobičajena tekstura dlake
- alergijske reakcije
- crvenilo ili bol na mestu primene injekcije
- bol u ustima
- infekcije ili zapaljenje sluzokože u ustima, čirevi u ustima, jednjaku, želucu i crevima, ponekad udruženi sa bolom ili krvarenjem, slaba pokretljivost creva (uključujući blokadu creva), nelagodnost u stomaku ili jednjaku, otežano gutanje, povraćanje krvi
- infekcije kože
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije zuba
- zapaljenje pankreasa (pankreatitis), opstrukcija žučnih puteva
- bol genitalnih organa, problemi sa erekcijom
- povećanje telesne mase
- žeđ
- zapaljenje jetre (hepatitis)
- promene na mestu primene injekcije
- kožne reakcije i poremećaji (koji mogu biti teški i opasni po život), čirevi na koži
- nastanak modrica, padovi i povrede

- zapaljenje ili krvarenje krvnih sudova koje se može javiti kao male crvene ili ljubičaste tačkice (obično na nogama) do velikih fleka, sličnih modricama, ispod kože ili tkiva
- benigne ciste
- teško reverzibilno stanje mozga koje uključuje epileptične napade, visok krvni pritisak, glavobolju, zamor, zbunjenost, slepilo ili druge probleme sa vidom.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- problemi sa srcem uključujući srčani udar, anginu
- ozbiljno zapaljenje nerava, koje može izazvati paralizu i otežano disanje (*Guillain-Barré*-ov sindrom)
- crvenilo uz osećaj vrućine
- promena boje vena
- zapaljenje kičmenog nerva
- problemi sa uhom, krvarenje iz uha
- smanjena aktivnost štitaste žlezde
- *Budd-Chiari* sindrom (klinički simptomi uzrokovani začepljenjem hepatičkih vena, tj. venskih krvnih sudova u jetri)
- promene funkcije ili poremećaj funkcije creva
- krvarenje u mozgu
- žuta prebojenost beonjača očiju i kože (žutica)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktički šok) sa znacima koji mogu da uključe otežano disanje, bol ili stezanje u grudima i/ili osećaj vrtoglavice/nesvestice, težak oblik svraba kože ili otekline na koži, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaji dojki
- pojačan sekret iz vagine
- oticanje genitalija
- nepodnošenje upotrebe alkohola
- gubitak telesne mase
- povećan apetit
- fistula
- otok zglobova
- ciste u ovojnicama zglobova (sinovijalne ciste)
- prelomi (frakture)
- kidanje mišićnih vlakana koje dovodi do drugih komplikacija
- oticanje jetre, krvarenje iz jetre
- rak bubrega
- stanje kože slično psorijazi
- rak kože
- bledilo kože
- povećanje broja trombocita ili plazma ćelija (vrsta belih krvnih ćelija) u krvi
- krvni ugrušci u malim krvnim sudovima (trombotička mikroangiopatija)
- promenjena reakcija na transfuziju krvi
- delimičan ili potpuni gubitak vida
- smanjena želja za seksom
- balavljenje
- otečene oči
- preosetljivost na svetlost
- ubrzano disanje
- bol u rektumu (delu debelog creva)
- kamen u žuči

- kila
- povrede
- lomljivi ili slabi nokti
- povećano nakupljanje proteina u vitalnim organima
- stanje kome
- čirevi u crevima
- otkazivanje više organa
- smrt

Ako lek Trioma primete zajedno sa drugim lekovima za lečenje mantle ćelijskog limfoma, mogu Vam se javiti sledeća neželjena dejstva:

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

- zapaljenje pluća
- gubitak apetita
- osetljivost, utrnulost, trnjenje ili osećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja nerava
- mučnina i povraćanje
- proliv
- čirevi u ustima
- otežano pražnjenje creva
- bol u mišićima, bol u kostima
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- zamor, osećaj slabosti
- povišena telesna temperatura.

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

- infekcija virusom herpes zoster (lokalizovana, uključujući područje oko očiju ili proširena po celom telu)
- infekcije herpes virusom
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije disajnih puteva, zapaljenje bronhija (bronhitis), iskašljavanje sluzi, bolest slična gripu
- gljivične infekcije
- preosetljivost (alergijska reakcija)
- nemogućnost stvaranja dovoljno insulina ili rezistencija na normalne vrednosti insulina
- zadržavanje tečnosti
- poteškoće ili problemi sa spavanjem
- gubitak svesti
- poremećen nivo svesti, zbunjenost
- osećaj vrtoglavice
- pojačano lupanje srca, znojenje
- poremećaj vida, zamagljen vid
- slabost srca, srčani udar, bol u grudima, nelagodnost u grudima, ubrzan ili usporen srčani rad
- visok ili nizak krvni pritisak
- nagli pad krvnog pritiska pri ustajanju, što može da dovede do nesvestice
- gubitak daha pri fizičkom naporu
- kašalj
- štucanje
- zujanje u ušima, nelagodnost u ušima
- krvarenje iz creva ili iz želuca
- gorušica

- bol u želucu, nadimanje
- otežano gutanje
- infekcija ili zapaljenje želuca i creva
- bol u želucu
- rane na ustima ili usnama, bol u grlu
- promene laboratorijskih testova funkcije jetre
- svrab kože
- crvenilo kože
- osip
- grčevi mišića
- infekcija mokraćnih puteva
- bol u ekstremitetima
- oticanje svih delova tela, uključujući i oči
- podrhtavanje
- crvenilo i bol na mestu primene injekcije
- opšti osećaj bolesti
- gubitak telesne mase
- povećanje telesne mase.

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

- zapaljenje jetre (hepatitis)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktički šok) sa znacima koji mogu da uključe teškoće u disanju, bol ili stezanje u grudima i/ili osećaj vrtoglavice/nesvestice, težak oblik svraba kože ili oteke na koži, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaji pokreta, paraliza, grčevi mišića
- vrtoglavica
- gubitak sluha, gluvoća
- poremećaji koji zahvataju pluća, sprečavajući da Vaše telo dobije dovoljno kiseonika. Neki od slučajeva uključuju teškoće pri disanju, gubitak daha, gubitak daha u stanju bez napora, zviždanje u grudima, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje.
- krvni ugrušci u plućima
- žuta prebojenost beonjača očiju i kože (žutica)
- izraslina na očnom kapku (čmičak), crveni i otečeni kapci.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- krvni ugrušci u malim krvnim sudovima (trombotička mikroangiopatija)
- ozbiljno zapaljenje nerava, koje može izazvati paralizu i otežano disanje (*Guillain-Barré-ov sindrom*).

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 Trioma

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Trioma posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Hemijska i fizička stabilnost nakon prvog otvaranja, za nerazblaženi proizvod (koncentracija 2,5 mg/ml) i za razblaženi proizvod nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (koncentracija 1 mg/ml), ako se čuva u originalnoj bočici ili u polipropilenskom injekcionom špricu, potvrđena je za:

28 dana na 2 °C do 8 °C zaštićeno od svetlosti.

7 dana na 25 °C zaštićeno od svetlosti.

24 h na 25 °C u normalnim uslovima osvetljenja u zatvorenom prostoru.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda otvaranja/razblaživanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba odmah primeniti nakon otvaranja/razblaživanja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Lek Trioma je lek za jednokratnu primenu.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Trioma

Aktivna supstanca je bortezomib.

- Jedna bočica sadrži 1,4 ml rastvora za injekciju, koji sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estra manitola i boronske kiseline).

Pomoćne supstance su: manitol, natrijum-hlorid, voda za injekcije.

Intravenska primena:

Nakon razblaživanja, 1 ml rastvora za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Supkutana primena:

1 ml rastvora za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Kako izgleda lek Trioma i sadržaj pakovanja

Lek Trioma, rastvor za injekciju je bistar i bezbojan do svetložut rastvor.

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I zatvorena brombutil gumenim čepom i aluminijumskim flip-off zatvaračem sa polipropilenskim diskom, koja sadrži 1,4 ml rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica od bezbojnog stakla (ukupno 1 staklena bočica) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:
HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

Proizvođač:
STADA ARZNEIMITTEL AG
Stadastrasse 2-18, Dortelweil, Bad Vilbel
Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno:
Maj, 2026.

Režim izdavanja leka:

Lek se izdaje uz ograničeni lekarski recept. Samo bolnička primena.

Broj i datum dozvole
002706019 2025 od 22.05.2026.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM
STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Bortezomib je indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno završili barem jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija ili ona za njih nije bila odgovarajuća.

Bortezomib u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom, je indikovano za lečenje odraslih pacijenata, sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a koji ne ispunjavaju uslove za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija.

Bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom je indikovano za indukcionu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a kod kojih se može primeniti hemioterapija u velikim dozama sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija.

Bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija, a kod kojih se ne može primeniti transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija.

Doziranje i način primene

Lečenje bortezomibom se mora započeti pod nadzorom lekara specijaliste iskusnog u lečenju pacijenata sa kancerom, a bortezomib može primeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primeni hemioterapijskih lekova. Bortezomib mora rekonstituisati zdravstveni radnik (videti „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”).

Doziranje pri lečenju progresivnog multiplog mijeloma (pacijenti koji su prethodno primili barem jedan terapijski protokol)

Monoterapija

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom i nakon razblaživanja, takođe intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno, tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti, nakon potvrđenog kompletnog odgovora, prime još dva dodatna ciklusa bortezomiba. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa bortezomiba. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije

Terapija bortezomibom se mora prekinuti pri pojavi bilo kakve nehematološke toksičnosti 3. stepena ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stepena, isključujući neuropatiju, kao što je objašnjeno u daljem tekstu (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka”). Kada se povuku simptomi toksičnosti, lečenje bortezomibom može se ponovo započeti sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo pojave pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prekid terapije bortezomibom, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je bortezomib izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti prema uputstvima prikazanim u Tabeli 1 (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti bortezomibom samo posle pažljive procene odnosa rizika i koristi terapije.

Tabela 1: Preporučeno prilagođavanje doziranja u slučaju neuropatije izazvane bortezomibom*

Težina neuropatije	Prilagođavanje doziranja
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi: ograničene aktivnosti svakodnevnog života (ADL od engl. <i>Activities of Daily Living</i> **)).	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim davanja bortezomiba na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno.
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi: ograničavaju aktivnosti samostalne nege u svakodnevnom životu***).	Prekinuti terapiju bortezomibom dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, ponovo započeti terapiju bortezomibom i smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² jednom nedeljno.
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana je hitna intervencija) i/ili teška neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju bortezomibom.

*Na osnovu prilagođavanja doziranja u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva. Stepenuvanje je zasnovano prema Zajedničkim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).

** Aktivnosti svakodnevnog života ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, korišćenje telefona, upravljanje novcem, itd.

*** Samostalna nega ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lekova i ne odnosi se na pacijente koji leže nepokretni u krevetu.

Kombinovana terapija sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja i intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom

dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Pegilovani lipozomalni doksorubicin se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapije ciklusa bortezomiba kao jednočasovna intravenska infuzija nakon bortezomib injekcije.

Može se primeniti do 8 ciklusa ove kombinovane terapije, sve dok bolest ne progredira i dok pacijent podnosi terapiju. Pacijenti koji dostignu kompletan odgovor mogu nastaviti sa terapijom najmanje 2 ciklusa nakon prvog evidentiranja kompletnog odgovora, čak i ako to zahteva davanje više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih se nastavlja smanjivanje koncentracije paraproteina nakon 8 ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok podnose terapiju i dok imaju odgovor.

Za dodatne informacije koje se odnose na pegilovani lipozomalni doksorubicin videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 20 mg 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana terapijskog ciklusa lekom bortezomib.

Pacijenti koji dostignu odgovor ili stabilnu bolest nakon 4 ciklusa ove kombinovane terapije mogu da nastave da primaju istu kombinaciju tokom maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se odnose na deksametazon videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doziranja kombinovane terapije za pacijente sa progresivnim multiplim mijelomom

Za prilagođavanje doziranja bortezomiba u kombinovanoj terapiji, slediti smernice za modifikaciju doziranja koje su opisane u tekstu iznad, pod Monoterapija.

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

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. U ciklusima 1 – 4, bortezomib se primenjuje dva puta nedeljno, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana. U ciklusima 5 – 9, bortezomib se primenjuje jednom nedeljno, 1, 8, 22. i 29. dana. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Melfalan i prednizon treba dati oralno 1, 2, 3. i 4. dana u prvoj nedelji svakog bortezomib terapijskog ciklusa.

Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa ove kombinovane terapije.

Tabela 2: Preporučeno doziranje bortezomiba kada se primenjuje u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Bortezomib primenjen dva puta nedeljno (Ciklusi 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) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

Bortezomib primenjen jednom nedeljno (Ciklusi 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) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	pauza	--	--	pauza

B = Bortezomib; M = Melfalan; P= Prednizon.

Prilagođavanje doze prilikom terapije i kod ponovnog započinjanja kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$ i apsolutni broj neutrofila mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa.

Tabela 3: Prilagođavanje doziranja u toku narednih ciklusa bortezomib terapije u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Prilagođavanje ili odlaganje doziranja
Hematološka toksičnost tokom ciklusa	
• 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.
• Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/l$ ili apsolutni broj neutrofila (ABN) $\leq 0,75 \times 10^9/l$ na dan primene leka bortezomib (izuzev 1. dana)	Terapiju bortezomibom treba obustaviti.
• Ako se prekine primena nekoliko doza leka bortezomib u jednom ciklusu (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jednonedeljne primene)	Dozu bortezomiba treba smanjiti za 1 dozni nivo (od 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , ili od 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²).
Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti	Terapiju bortezomibom treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija bortezomibom može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² ili od 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Kod neuropatskog bola i/ili periferne neuropatije, povezanih sa primenom bortezomiba, potrebno je obustaviti i/ili podesiti dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu videti odgovarajuće Sažetke karakteristika tih lekova.

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

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja i intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

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

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

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

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

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije. Preporučuje se da pacijenti sa barem parcijalnim odgovorom dobiju 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje bortezomiba u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija

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
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Pauza
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-
	T 100 mg ^a	-	-	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
	T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-

B=bortezomib; Dx=deksametazon; T=talidomid.

^a Doza talidomida se povećava na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se doza od 50 mg podnosi, a na 200 mg od 2. ciklusa nadalje ako se doza od 100 mg podnosi.

^b Pacijentima koji nakon 4 ciklusa dostignu najmanje parcijalan odgovor, može se dati do 6 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju

Za prilagođavanje doziranja bortezomiba potrebno je pratiti smernice za doziranje opisane u delu „Monoterapija”. Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, u slučaju pojave toksičnosti treba uzeti u obzir adekvatno smanjenje doza tih lekova, u skladu sa preporukama iz Sažetaka karakteristika tih lekova.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP)
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, nakon čega sledi „period odmora”, bez primene leka u trajanju od 10 dana u periodu od 12. do 21. dana. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se 6 ciklusa, a u slučaju da je prvi odgovor zabeležen u 6. ciklusu, mogu se primeniti dva dodatna ciklusa leka bortezomib. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Sledeći lekovi se primenjuju prvog dana svakog 3-nedeljnog terapijskog ciklusa lečenja bortezomibom, kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m², ciklofosfamid 750 mg/m² i doksorubicin 50 mg/m².

Prednizon se daje oralno u dozi od 100 mg/m² 1, 2, 3, 4. i 5. dana svakog ciklusa lečenja bortezomibom.

Prilagođavanje doze tokom terapije za pacijente sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom
Pre početka novog ciklusa:

- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/mikrolitru i apsolutni broj neutrofila (ABN) treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru.
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija/mikrolitru kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sa sekvestracijom slezine.
- Hemoglobin ≥ 8 g/dl.
- Nehematološke toksičnosti treba da se povuku do prvog stepena ili na početno stanje.

Terapija bortezomibom se mora obustaviti na početku bilo koje nehematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3, koje su povezane sa primenom bortezomiba (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3 (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika leka). Za prilagođavanje doze videti Tabelu 5 u nastavku teksta.

U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primeniti za hematološku toksičnost. Profilaktička primena faktora stimulacije kolonija granulocita treba se uzeti u obzir u slučaju ponavljanih odlaganja primene terapijskog ciklusa. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano.

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

Toksičnost	Prilagođavanje ili odlaganje doziranja
<i>Hematološka toksičnost</i>	
• neutropenija $\geq$ stepena 3 sa groznicom, neutropenija $\geq$ stepena 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/mikrolitru	Terapiju bortezomibom treba obustaviti do 2 nedelje dok se pacijentu ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita od ≥ 25000 ćelija/mikrolitru. • Ako se nakon obustave terapije lekom bortezomib toksičnost ne povuče, kako je gore definisano, primena bortezomiba se mora potpuno

	obustaviti. Ako se toksičnost povuče, tj. pacijent ima apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru, terapija bortezomibom se može ponovo započeti 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 $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Ako je broj trombocita < 25000 ćelija/mikrolitru ili apsolutni broj neutrofila < 750 ćelija/mikrolitru u danu kada treba da se primeni bortezomib (osim 1. dana svakog ciklusa)	Terapiju bortezomibom treba obustaviti.
<i>Nehematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3 za koje se smatra da su povezane sa lekom bortezomib</i>	Terapiju bortezomibom treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stepena 2 ili manjeg. Nakon toga, bortezomib se može ponovo uvesti u dozi smanjenoj za jedan dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Kod neuropatskog bola i/ili periferne neuropatije, povezanih sa primenom bortezomiba, potrebno je obustaviti i/ili podesiti dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika leka.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema podataka koji bi ukazivali da je neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina sa multiplim mijelomom ili mantle ćelijskim limfomom.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi bortezomiba kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za hemioterapiju u velikim dozama sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija. Zato se ne mogu dati preporuke za doziranje u ovoj populaciji.

U kliničkom ispitivanju sa pacijentima sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom, 42,9% i 10,4% pacijenata izloženih bortezomibu je bilo starosti od 65 do 74 godina, odnosno ≥ 75 godina. Pacijenti starosti ≥ 75 godina, su oba režima, BR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (videti odeljak „Neželjena dejstva” u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje doze nije potrebno i treba primenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju treba započeti sa manjom dozom bortezomiba 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 modifikacija početne doze za lek bortezomib kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Stepen oštećenja funkcije jetre*	Koncentracija bilirubina	Koncentracije SGOT (AST)	Prilagođavanje početne doze
Blago	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Nema
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Bilo koje vrednosti	Nema

Umereno	>1,5 x–3 x ULN	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu bortezomiba na 0,7 mg/m ² tokom prvog ciklusa. Razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m ² ili dalje smanjenje doze na 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Teško	>3 x ULN	Bilo koje vrednosti	

Skraćenice:

SGOT – serumski glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – aspartat aminotransferaza

ULN – gornja granica normalnog opsega (engl. *Upper limit of the normal range*)

*Zasnovano na NCI klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m²). Zato kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi (CrCl < 20 ml/min/1,73 m²). S obzirom da se koncentracija bortezomiba može smanjiti tokom dijalize, bortezomib treba primeniti nakon postupka dijalize (videti odeljak „Farmakokinetički podaci” u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost bortezomiba kod dece ispod 18 godina starosti nije utvrđena (videti odeljke „Farmakodinamički podaci” i „Farmakokinetički podaci” u Sažetku karakteristika leka). Trenutno dostupni podaci su opisani u delu Farmakodinamički podaci, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Trioma, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju je dostupan za supkutanu i nakon razblaživanja, za intravensku primenu.

Lek Trioma ne bi trebalo primenjivati na drugi način. Intratekalna administracija je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se prvo razblažuje do 1 mg/ml (videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”) i nakon razblaživanja se primenjuje kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter ispira 9 mg/ml (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekcije. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze leka bortezomib.

Supkutana injekcija

Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju primenjuje se supkutano u butinu (desno ili levo) ili abdomen (sa desne ili leve strane). Rastvor treba injicirati supkutano, pod uglom od 45-90°. Mesto primene injekcije treba menjati tokom svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon supkutane injekcije bortezomiba pojave reakcije na mestu primene, supkutano se može primeniti rastvor bortezomiba manje koncentracije (1 mg/ml umesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prelazak na intravensku primenu.

Kada se lek bortezomib daje u kombinaciji sa drugim lekovima, pogledati Sažetke karakteristika tih lekova za instrukcije za primenu.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Manitol

Natrijum-hlorid

Voda za injekcije

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 4 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja i razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost nakon prvog otvaranja, za nerazblaženi proizvod (koncentracija 2,5 mg/ml) i za razblaženi proizvod nakon razblaživanja 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (koncentracija 1 mg/ml), ako se čuva u originalnoj bočici ili u polipropilenskom injekcionom špricu, potvrđena je za: 28 dana na 2 °C do 8 °C zaštićeno od svetlosti.

7 dana na 25 °C zaštićeno od svetlosti.

24 h na 25 °C u normalnim uslovima osvetljenja u zatvorenom prostoru.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda otvaranja/razblaživanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba odmah upotrebiti nakon otvaranja/razblaživanja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja, videti odeljak „Rok upotrebe”.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I zatvorena brombutil gumenim čepom i aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa polipropilenskim diskom, koja sadrži 1,4 ml rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica od bezbojnog stakla (ukupno 1 staklena bočica) i Uputstvo za lek.

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

Trudnice ne smeju da dođu u kontakt sa lekom Trioma, rastvor za injekciju.

Opšte mere predostrožnosti

Bortezomib je citotoksičan agens. Zbog toga je potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme leka Trioma. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odeće kako bi se sprečio kontakt sa kožom.

Obavezno je strogo pridržavanje aseptičnih uslova tokom rukovanja bortezomibom, jer lek ne sadrži konzervans.

Nenamerna intratekalna primena bortezomiba dovodi do smrtnih ishoda. Lek Trioma, rastvor za injekciju, namenjen je za supkutanu, a nakon razblaživanja i za intravensku upotrebu. Bortezomib se ne sme primenjivati intratekalno.

Uputstva za pripremu

Lek Trioma mora razblažiti zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija

Sadržaj jedne bočice bortezomiba se mora pažljivo razblažiti sa 2,1 ml, 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum-hlorida za injekcije, pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Nakon razblaživanja, jedan mililitar rastvora sadrži 1 mg bortezomiba. Razblažen rastvor je bistar i bezbojan do svetložut, sa krajnjom vrednošću pH od 4,0 do 7,0. Rastvor treba pregledati vizuelno pre upotrebe, 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 baciti.

Supkutana injekcija

Jedna bočica leka Trioma je spremna za supkutanu upotrebu. Jedan mililitar rastvora sadrži 2,5 mg bortezomiba. Rastvor je bistar i bezbojan do svetložut, sa pH vrednošću od 4,0 do 6,0. Rastvor treba pregledati vizuelno pre upotrebe, 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 baciti.

Postupak pravilnog odlaganja

Lek Trioma je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima za citotoksične lekove.

UPUTSTVO ZA PRIPREMU, PRIMENU I ODLAGANJE INTRAVENSKE I SUPKUTANE INJEKCIJE

1. PRIPREMA ZA INTRAVENSKU INJEKCIJU

Trudnice ne smeju da dođu u kontakt sa lekom Trioma, rastvor za injekciju.

Napomena: Lek Trioma je citotoksičan agens. Zbog toga je 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 TRIOMA, JER LEK NE SADRŽI KONZERVANS.

1.1 Priprema prilikom upotrebe bočice sa 3,5 mg bortezomiba: pažljivo dodati **2,1 ml** natrijum-hlorida za infuziju koncentracije 9 mg/ml (0,9%) u bočicu koja sadrži bortezomib.

Nakon razblaživanja, rastvor je koncentracije 1 mg/ml. Rastvor je bistar i bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4,0 do 7,0. Nije potrebno proveravati pH rastvora.

1.2 Rastvor treba pregledati vizuelno pre upotrebe, 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 baciti. Budite sigurni da primenjujete odgovarajuću dozu za **intravenski način upotrebe** (1 mg/ml).

1.3 Pripremljen rastvor upotrebiti odmah nakon pripreme. Ipak, pokazalo se da hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora iznosi 8 sati na temperaturi od 25 °C, ukoliko se čuva u originalnoj

bočici i/ili špricu pre primene, odnosno maksimalno 8 sati u špricu. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe odgovornost su korisnika.

Nije potrebno da se razblaženi medicinski preparat zaštititi od svetlosti.

2. PRIMENA

- Nakon razblaživanja, izvući odgovarajuću količinu razblaženog rastvora na osnovu preračunate doze prema pacijentovoj telesnoj površini.
- Potrebno je potvrditi dozu i koncentraciju u špricu pre upotrebe (proveriti da li je špric namenjen za intravensku upotrebu).
- Injektirati rastvor intravenskom bolus injekcijom tokom 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter u venu.
- Isprati periferni ili centralni venski kateter sterilnim 9 mg/ml (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida.

Bortezomib rastvor za injekciju je NAMENJEN ZA SUPKUTANU ILI INTRAVENSKU UPOTREBU. Ne sme se upotrebljavati na druge načine. Intratekalna primena je dovela do smrti.

3. ODLAGANJE

Samo za jednokratnu upotrebu, preostalu količinu rastvora odložiti.

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

1. PRIPREMA ZA SUPKUTANU INJEKCIJU

Trudnice ne smeju da dođu u kontakt sa lekom Trioma, rastvor za injekciju.

Napomena: Lek Trioma je citotoksičan agens. Zbog toga je 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 TRIOMA JER LEK NE SADRŽI KONZERVANS.

1.1 Lek Trioma je spreman za upotrebu.

Rastvor je koncentracije 2,5 mg/ml. Rastvor je bistar i bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4,0 do 6,0. Nije potrebno proveravati pH rastvora.

1.2. 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 baciti. Budite sigurni da primenjujete odgovarajuću dozu za **supkutani način upotrebe** (2,5 mg/ml).

1.3. Pripremljen rastvor ne sadrži konzervans, trebalo bi ga upotrebiti odmah nakon pripreme. Ipak, pokazalo se da hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora iznosi 8 sati na temperaturi od 25 °C, ukoliko se čuva u originalnoj bočici i/ili špricu pre primene. Ukupno vreme čuvanja razblaženog rastvora ne bi trebalo da pređe 8 sati pre primene. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja i stanje rastvora pre upotrebe odgovornost su korisnika.

Nije potrebno da se razblaženi medicinski preparat zaštititi od svetlosti.

2. PRIMENA

- Izvući odgovarajuću količinu rekonstituisanog rastvora na osnovu preračunate doze prema pacijentovoj telesnoj površini.
- Potrebno je potvrditi dozu i koncentraciju u špricu pre upotrebe (proveriti da li je špric namenjen za supkutanu upotrebu).
- Injektirati rastvor supkutano, pod uglom od 45° do 90°.
- Rastvor se primenjuje supkutano u butinu (levu ili desnu) ili stomak (levo ili desno).
- Mesto primene bi trebalo menjati (rotirati) pri uzastopnoj primeni.
- Ukoliko dođe do reakcije na mestu primene leka Trioma, supkutane injekcije, preporučuje se ili primena manje koncentrovanog rastvora leka Trioma (1 mg/ml umesto 2,5 mg/ml) ili prelazak na intravensku injekciju.

Lek Trioma, rastvor za injekciju je NAMENJEN ZA SUPKUTANU ILI INTRAVENSKU UPOTREBU. Ne koristite druge puteve primene. Intratekalni put primene je doveo do smrti.

3. ODLAGANJE

Samo za jednokratnu upotrebu, preostalu količinu rastvora odbaciti.

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