

UPUTSTVO ZA LEK

Bortezomib Sandoz[®], 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju
bortezomib

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete 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 pročit ćete:

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

1. Šta je lek Bortezomib Sandoz i čemu je namenjen

Lek Bortezomib Sandoz sadrži aktivnu supstancu bortezomib, i pripada grupi lekova koji se zovu inhibitor proteazoma. Proteazomi igraju važnu ulogu u kontroli ćelijskog rasta i funkcija. Utičući na njihovu funkciju, bortezomib može da ubija ćelije raka.

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

- samostalno (u monoterapiji) ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom kod pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja (progrediranja) bolesti nakon što su primili bar jednu terapiju i kod kojih je transplantacija koštane srži bila neuspešna ili nije pogodna.
- u kombinaciji sa lekovima melfalan i prednizon, za pacijente čija bolest prethodno nije lečena i koji ne ispunjavaju uslove za primenu visokih doza lekova za hemioterapiju uz transplantaciju koštane srži
- u kombinaciji sa deksametazonom ili u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom, kod pacijenata čija bolest nije lečena i pre primanja hemioterapije u velikim dozama uz transplantaciju koštane srži (indukciona terapija, tj. uvodno lečenje)

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

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Bortezomib Sandoz

Lek Bortezomib Sandoz ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na bortezomib, bor, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko bolujete od teških poremećaja funkcije srca ili pluća.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre primene leka Bortezomib Sandoz.

Recite Vašem lekaru ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas:

- imate mali broj crvenih ili belih krvnih zrnaca
- imate probleme sa krvarenjem i/ili smanjen broj trombocita u Vašoj krvi
- imate proliv (dijareju), otežano pražnjenje creva (konstipaciju), mučninu ili povraćanje
- ukoliko ste ranije imali nesvesticu, vrtoglavicu ili ošamućenost
- imate probleme sa bubrezima
- imate umerena do teška oboljenja jetre
- ukoliko ste ranije imali ukočenost, trnjenje ili bol u šakama ili stopalima (neuropatija)
- imate probleme sa srcem i krvnim pritiskom
- imate nedostatak daha ili kašalj
- imate epileptične napade
- imate herpes zoster (promene na koži lokalizovane u predelu oko očiju ili proširene po telu)
- imate simptome lize (razaranja) tumora, kao što su grčevi u mišićima, slabost u mišićima, zbunjenost, gubitak vida, smetnje pri disanju ili otežano disanje (nedostatak daha)
- imate gubitak pamćenja, problem sa razmišljanjem, 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 Sandoz, moraćete redovno da radite laboratorijske analize krvi, kako biste mogli da kontrolišete broj krvnih ćelija.

Ukoliko imate limfom mantle ćelija, i uz lek Bortezomib Sandoz 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 ponovnu pojavu hepatitisa, koja može biti smrtonosna. Ukoliko ste nekada 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 Sandoz, kako biste se informisali o merama opreza koje treba da preduzmete pre otpočinjanja primene terapije lekom Bortezomib Sandoz. Ako dobijate talidomid, potrebno je da uradite test na trudnoću i da obratite posebnu pažnju na mere prevencije ukoliko je potrebno (videti odeljak "Trudnoća, dojenje i plodnost").

Deca i adolescent

Lek Bortezomib Sandoz ne treba koristiti kod dece i adolescenata, pošto nije poznato kako će lek delovati na njih.

Drugi lekovi i lek Bortezomib Sandoz

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

Obavezno recite Vašem lekaru ukoliko koristite lekove koji sadrže neku od sledećih aktivnih supstanci:

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

Trudnoća i 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 Bortezomib Sandoz ne treba primenjivati ako ste trudni, osim ako to nije apsolutno neophodno.

Žene, kao i muškarci koji primaju lek Bortezomib Sandoz moraju primenjivati efektivnu kontracepciju tokom lečenja i 3 meseca nakon završetka lečenja. Ukoliko, uprkos ovim merama, dođe do trudnoće, odmah obavestite Vašeg lekara.

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

Talidomid uzrokuje defekte ploda i dovodi do smrti ploda. Kada se lek Bortezomib Sandoz primenjuje u kombinaciji sa talidomidom, morate pratiti program namenjen prevenciji trudnoće za vreme uzimanja talidomida (videti Uputstvo za lek talidomid).

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Bortezomib Sandoz 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 primenjuje lek Bortezomib Sandoz

Vaš lekar će prilagoditi dozu leka Bortezomib Sandoz prema Vašoj visini i telesnoj masi (telesna površina). Uobičajena početna doza leka Bortezomib Sandoz 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 drugim prisutnim stanjima (npr. problemi sa jetrom).

Progresivni multipli mijelom

Kada se lek Bortezomib Sandoz primenjuje u monoterapiji, dobićete intravenski ili supkutano 4 doze ovog leka 1, 4, 8. i 11. dana terapijskog ciklusa, nakon čega sledi desetodnevni „period odmora“. Ovaj period od ukupno 21 dana (3 nedelje) odgovara jednom terapijskom ciklusu. Možete dobiti maksimalno 8 ciklusa (24 nedelje).

Lek Bortezomib Sandoz Vam takođe može biti primenjen zajedno sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom.

Kada se lek Bortezomib Sandoz primenjuje zajedno sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom, dobićete lek Bortezomib Sandoz intravenski ili supkutano u terapijskom ciklusu lečenja koji traje 21 dan, dok će pegilovani lipozomalni doksorubicin u dozi od 30 mg/m² kao intravenska infuzija biti primenjen 4. dana terapijskog ciklusa, nakon injekcije leka Bortezomib Sandoz.

Možete dobiti maksimalno 8 terapijskih ciklusa (24 nedelje).

Kada se lek Bortezomib Sandoz primenjuje zajedno sa deksametazonom, dobićete lek Bortezomib Sandoz intravenski ili supkutano u terapijskom ciklusu od 21 dan, dok će se deksametazon u dozi od 20 mg primeniti oralno 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Sandoz koji traje 21 dan. Možete primiti maksimalno 8 terapijskih ciklusa (24 nedelje).

Prethodno nelečeni multipli mijelom

Ukoliko niste ranije lečeni od multiplog mijeloma, i ukoliko **niste** podobni za transplantaciju koštane srži, primaćete lek Bortezomib Sandoz intravenski ili supkutano 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 Sandoz se primenjuje dva puta nedeljno, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana.
- U periodu od 5. do 9. ciklusa, lek Bortezomib Sandoz se primenjuje jednom nedeljno, 1, 8, 22. i 29. dana.

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

Ukoliko niste ranije lečeni od multiplog mijeloma i **jeste** pogodni za transplantaciju koštane srži, primaćete lek Bortezomib Sandoz intravenski ili supkutano zajedno sa deksametazonom, ili deksametazonom i talidomidom, kao početnu (indukcionu) terapiju.

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

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

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

Možete primiti maksimalno 6 terapijskih ciklusa (24 nedelje).

Prethodno nelečeni limfom mantle ćelija

Ukoliko prethodno niste bili lećeni od limfoma mantle ćelija, primićete lek Bortezomib Sandoz intravenski ili supkutano zajedno sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom.

Lek Bortezomib Sandoz se primenjuje intravenski 1, 4, 8. i 11. dana, nakon ćega sledi „period odmora“ bez primene leka. Ovaj period od 21 dan se smatra jednim terapijskim ciklusom (3 nedelje). Možete primiti maksimalno 8 ciklusa (24 nedelje).

Sledeći lekovi se primenjuju 1. dana svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Sandoz, 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 uzima oralno u dozi od 100 mg/m², 1, 2, 3, 4. i 5. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Sandoz.

Kako se primjenjuje lek Bortezomib Sandoz

Ovaj lek je namenjen za intravensku ili supkutanu primenu. Lek Bortezomib Sandoz će Vam dati lekar koji ima iskustvo u primeni citotoksićnih lekova.

Lek Bortezomib Sandoz, prašak potrebno je rastvoriti pre primene. To će ućiniti zdravstveni radnik. Taj se rastvor zatim daje injekcijom ili u venu ili pod kožu. Venska injekcija daje se brzo tokom 3 do 5 sekundi. Potkožna injekcija primenjuje se u butinu ili trbuh.

Ako ste primili više leka Bortezomib Sandoz nego što treba

S obzirom na to da će Vam ovaj lek primeniti Vaš lekar ili medicinska sestra, malo je verovatno da možete primiti više leka nego što treba. Ukoliko ipak dođe do predoziranja, Vaš lekar će pratiti eventualnu pojavu neželjenih dejstava kod Vas.

Ako ste zaboravili da primite lek Bortezomib Sandoz

Ako mislite da niste dobili lek, obavestite lekara ili drugo medicinsko osoblje. Važno je da primite sve propisane doze leka.

Ako naglo prestanete da primite lek Bortezomib Sandoz

O prekidu primene leka odlučuje Vaš lekar. Ako imate bilo kakvih pitanja o upotrebi ovog leka pitajte Vašeg lekara.

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.

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

- grćevi mišića, mišićna slabost
- zbunjenost, gubitak vida ili smetnje vida, slepilo, epileptićni napadi, glavobolja
- nedostatak daha, otok stopala ili promene srćanog ritma, visok krvni pritisak, zamor, nesvestica
- kašalj i otežano disanje ili stezanje u predelu grudi.

Terapija lekom Bortezomib Sandoz, veoma često može izazvati smanjenje broja crvenih i belih krvnih zrnaca i trombocita u krvi. Stoga je neophodno sprovođenje redovnih laboratorijskih analiza krvi pre i tokom terapije lekom Bortezomib Sandoz, kako bi se redovno proveravao broj krvnih zrnaca. Možda će doći do smanjenja broja:

- trombocita (krvnih ploćica), zbog ćega možete biti skloniji pojavljivanju modrica, ili krvarenja bez vidljivih povređivanja (npr. krvarenje iz creva, želuca, usta i desni ili krvarenje u mozga ili jetri)
- crvenih krvnih zrnaca, što može uzrokovati anemiju, sa simptomima slićnim zamoru i bledilo
- belih krvnih zrnaca, usled ćega možete biti podložniji infekcijama ili simptomima slićnim gripu.

Ukoliko primete lek Bortezomib Sandoz 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 primaju lek):

- osetljivost, utrnulost, peckanje ili senzacije žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima, usled oštećenja nerava
- smanjenje broja crvenih i/ili belih krvnih zrnaca (videti gore navedeno)
- povišena telesna temperatura
- mučnina i povraćanje, gubitak apetita
- otežano pražnjenje creva (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
- bol u mišićima, bol u kostima

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

- nizak krvni pritisak, nagli pad krvnog pritiska pri ustajanju, što može dovesti do nesvestice
- visok krvni pritisak
- smanjena funkcija bubrega
- glavobolja
- osećaj opšte slabosti, bol, vertigo, ošamućenost, osećaj slabosti ili gubitak svesti
- drhtavica
- infekcije, uključujući zapaljenje pluća (pneumoniju), respiratorne infekcije, bronhitis, gljivične infekcije, kašalj sa iskašljavanjem, simptomi slični gripu
- infekcija herpes zoster virusom (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 sitni kapilari
- crvenilo kože
- dehidratacija praćena hipokalemijom i hiponatremijom
- gorušica, nadimanje, podrigivanje, gasovi, bol u predelu želuca, krvarenje iz creva ili želuca
- izmenjena funkcija jetre
- ranice u ustima ili na usnama, suva usta, ulceracije u ustima ili bol u grlu
- gubitak telesne mase, gubitak čula ukusa
- mišićni grčevi, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u ekstremitetima
- zamućen vid
- infekcije spoljašnjeg omotača oka i unutrašnje površine kapaka (konjunktivitis)
- krvarenje iz nosa
- teški poremećaji spavanja i smetnje sa spavanjem, znojenje, anksioznost, promene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir ili agitacija, promene mentalnog statusa, dezorijentacija
- oticanje tela, uključujući predeo oko očiju i drugih delova tela

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

- srčana slabost, srčani udar (infarkt), bol u grudima, nelagodnost u grudima, ubrzan ili usporen srčani ritam
- slabost bubrega
- zapaljenje vena, pojava krvnih ugrušaka u venama i plućima
- problemi sa zgrušavanjem krvi
- poremećaj cirkulacija
- zapaljenje srčane maramice (perikarditis) ili stvaranje tečnosti oko srca
- infekcije, uključujući infekcije urinarnog trakta, grip, infekcije virusom herpesa, infekcije uha i zapaljenje potkožnog tkiva (celulitis)

- pojava krvi u stolici, ili krvarenja iz mukoznih membrana, npr. usta, vagine
- cerebrovaskularni poremećaji
- paraliza, epileptični napadi, padovi, poremećaji kretanja, poremećene, izmenjene ili smanjene čulne senzacije (dodira, sluha, ukusa, mirisa), poremećaji pažnje, drhtanje, mišićni trzaji
- zapaljenje zglobova (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
- pojačano ili smanjeno stvaranje mokraće (usled oštećenja bubrega), bolno mokrenje ili krv/proteini u mokraći, zadržavanje tečnosti
- izmenjeno stanje svesti, zbunjenost, poremećaj ili gubitak pamćenja
- hipersenzitivnost (preosetljivost)
- gubitak sluha, gluvoća ili zujanje u ušima, neprijatan osećaj u ušima
- hormonski poremećaji koji utiču na resorpciju soli i vode
- prekomerna aktivnost štitaste žlezde
- nemogućnost stvaranja dovoljnih količina insulina ili rezistencija na normalne vrednosti insulina
- iritacija ili zapaljenje oka, pojačano suženje očiju, bol u očima, suvo oko, infekcije oka, izraslina u očnoj kapku (čmičak-halacion), crveni i otečeni kapci, sekrecija iz oka, poremećaj vida, krvarenje iz oka
- otok limfnih žlezda
- ukočenost zglobova ili mišića, osećaj težine, bol u preponama
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- alergijske reakcije
- crvenilo ili bol na mestu primene injekcije
- bol u ustima
- infekcije ili zapaljenja u ustima, ulceracije u ustima, jednjaku, želucu i crevima, nekada povezani sa bolom ili krvarenjem, usporenim pokretima creva (uključujući blokadu creva), osećajem neprijatnosti u jednjaku ili abdomenu, otežano gutanje, povraćanje krvi
- kožne infekcije
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije zuba
- zapaljenje pankreasa (pankreatitis), opstrukcija žučnih puteva
- bol u predelu genitalija, problemi sa erekcijom
- povećanje telesne mase
- žeđ
- zapaljenje jetre (hepatitis)
- poremećaji na mestu primene injekcije ili povezani sa medicinskim sredstvom kojim se primenjuje injekcija
- kožne reakcije i poremećaji (koji mogu biti teški i opasni po život), pojava čireva na koži
- nastanak modrice, padovi i povrede
- zapaljenja ili krvarenje krvnih sudova, nalik na male crvene ili ljubičaste tačkice (obično na nogama) do velikih pečata nalik na modrice ispod kože ili u tkivu
- benigne ciste
- teško reverzibilno stanje mozga koje uključuje epileptične napade, visok krvni pritisak, glavobolje, zamor, zbunjenost, slepilo ili druge probleme sa vidom

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

- srčane tegobe, uključujući anginu i srčani udar (infarkt)
- naleti crvenila
- promena boje (diskoloracija) vena
- zapaljenje nerava duž kičmene moždine

- problemi sa uhom, krvarenje iz uha
- smanjena aktivnost štitaste 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 praćeni: otežanim disanjem, bolom ili stezanjem u grudima, i/ili osećajem vrtoglavice/nesvestice, intenzivnim svrabom ili pojavom neravnina na koži, otokom lica, usana, jezika i/ili grla, koji može prouzrokovati teškoće sa gutanjem i kolaps
- poremećaji na nivou dojki
- pojačan sekret iz vagine, otok u predelu genitalija
- nepodnošenje alkohola
- mršavljenje, gubitak telesne mase
- povećan apetit
- stvaranje fistula
- nakupljanje tečnosti u zglobovima
- formiranje cisti na ovojnicama zglobova (sinovijalne ciste)
- prelomi
- kidanje mišićnih vlakana sa daljim komplikacijama
- otok jetre, krvarenje iz jetre
- kancer bubrega
- kožne promene nalik na psorijazu
- kancer kože
- bledilo kože
- povećanje broja krvnih pločica (trombocita) ili plazma ćelija (vrsta leukocita) u krvi
- abnormalne reakcije na transfuziju krvi
- delimični ili potpuni gubitak vida
- smanjen seksualni nagon
- pojačana salivacija
- izbočenje (ispupčenje) očnih jabučica
- povećana osetljivost na svetlost
- ubrzano disanje
- bol u rektumu
- pojava kamena u žučnoj kesi
- kila
- povrede
- krhki ili slabi nokti
- abnormalno nagomilavanje proteina u vitalnim organima
- koma
- ulceracije/čirevi (zapaljenjska oštećenja sluzokože) creva
- otkazivanje više organa
- krvni ugrušak u malim krvnim sudovima (trombotička mikroangiopatija)
- smrt
- teška upala nerva, koja može prouzrokovati paralizu i otežano disanje (*Guillain-Barre-ov* sindrom)

Ukoliko se lek Bortezomib Sandoz 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 primaju lek)

- zapaljenje pluća
- gubitak apetita

- osetljivost, utrnulost, trnjenje ili osećaj peckanja na koži, ili bol u šakama ili stopalima, usled oštećenja nerava
- mučnina i povraćanje
- proliv (dijareja)
- ulceracije u ustima
- otežano pražnjenje creva (konstipacija)
- 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 primaju lek)

- infekcija virusom herpes zoster (promene lokalizovane u predelu oko očiju ili proširene po telu)
- infekcija virusom herpes
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije disajnih puteva, bronhitis, produktivni kašalj, simptomi slični gripu
- gljivične infekcije
- preosetljivost (alergijske reakcije)
- nemogućnost stvaranja dovoljno insulina ili rezistencija (neosetljivost organizma) na normalne vrednosti insulina
- zadržavanje tečnosti u organizmu
- poteškoće ili problemi sa spavanjem
- gubitak svesti
- izmenjeno stanje svesti, konfuzija
- osećaj vrtoglavice
- ubrzani otkucaji srca, visok krvni pritisak, preznajavanje
- poremećaji vida, zamagljen vid
- slabost srca, 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
- zujanje u ušima, neprijatan osećaj u ušima
- krvarenje u crevima ili želucu
- gorušica
- bol u predelu želuca, nadimanje
- otežano gutanje
- infekcija ili zapaljenje želuca i creva
- bol u želucu
- ranice u ustima ili na usnama, bol u grlu,
- poremećaj funkcije jetre
- svrab na koži
- crvenilo kože
- osip
- mišićni spazam (grč)
- infekcije mokraćnih puteva
- bol u ekstremitetima
- ojava otoka čitavog tela, uključujući i regiju oko očiju, i druga tkiva
- podrhtavanje
- crvenilo i bol na mestu primene injekcije
- opšti osećaj malaksalosti
- gubitak telesne mase

- povećanje telesne mase

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

- hepatitis
- znakovi ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktički šok) koji mogu biti: otežano disanje, bol ili stezanje u grudima, i/ili osećaj vrtoglavice/nesvestice, intenzivan svrab kože ili pojava neravnina (izraslina) na koži, otok lica, usana, jezika i/ili grla, što može izazvati otežano gutanje i kolaps
- poremećaji kretanja, paraliza, trzanje mišića
- osećaj da se sve vrti oko Vas (vertigo)
- gubitak sluha, gluvoća
- poremećaji koji zahvataju pluća, i tako onemogućavaju preuzimanje dovoljne količine kiseonika i njegovu dostupnost do svih delova tela. 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)
- izraslina na očnom kapku (čmičak), crveni i otečeni kapci.

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 Sandoz

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

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

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Rok upotrebe rekonstituisanog rastvora

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 sati na 25 °C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ukoliko metod rekonstituisanja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Lek Bortezomib Sandoz namenjen je za jednokratnu upotrebu.

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 Bortezomib Sandoz

- Aktivna supstanca je bortezomib. Jedna bočica sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola).
- Pomoćna supstanca: manitol (E 421)

Rekonstitucija za intravensku injekciju:

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

Rekonstitucija za supkutanu injekciju:

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Kako izgleda lek Bortezomib Sandoz i sadržaj pakovanja

Lek Bortezomib Sandoz, prašak za rastvor za injekciju je beo do skoro beo kolač ili prašak.

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I, 6R (nominalne zapremine 6 mL) sa brombutilnim gumenim čepom, aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem plave boje („*flip-off*“).

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

Nosilac dozvole

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Novembar, 2021.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-00639-19-001 od 04.11.2021.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Bortezomib Sandoz, kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom, indikovano je za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili ne ispunjavaju uslove za takvu terapiju.

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

Lek Bortezomib Sandoz, u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom, indikovano je za indukcionu početnu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterijume za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze.

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

Doziranje i način primene

Lečenje bortezomibom se mora započeti i sprovesti pod nadzorom lekara specijaliste koji je iskusan u lečenju pacijenata sa kancerom, međutim lek može primeniti i zdravstveni radnik koji je iskusan u primeni hemioterapije. Zdravstveni radnik mora rekonstituisati lek Bortezomib Sandoz (videti odeljak "Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka").

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

Monoterapija

Lek Bortezomib Sandoz, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje kao intravenska ili supkutana injekcija 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 ukupno 3 nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti prime još dva terapijska ciklusa leka Bortezomib Sandoz, nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 ciklusa terapije bortezomibom. Između dve uzastopne doze leka Bortezomib Sandoz mora da prođe najmanje 72 sata.

Preporučeno prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije

Terapiju lekom Bortezomib Sandoz 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 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, terapija lekom Bortezomib Sandoz može da se započne ponovo 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). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovo pojavi pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prekid terapije lekom Bortezomib, 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 u Tabeli 1 (videti odeljak "Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka"). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti bortezomibom samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika lečenja.

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

Težina neuropatije	Prilagođavanje doziranja
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcije	Nema
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL - engl. <i>Activities of Daily Living</i>)**)	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim primene leka Bortezomib Sandoz na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti brige o samom sebi u	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Sandoz dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost

svakodnevnom životu, ADL ^{***})	povuče, započeti ponovo terapiju lekom Bortezomib Sandoz, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lek primeniti jednom nedeljno
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana hitna intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primenu leka Bortezomib Sandoz

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

** *Instrumentalni ADL (Dnevne aktivnosti u svakodnevnom životu)*: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, upotrebu telefona, rukovanje novcem, itd.

*** *Aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu (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

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno 1, 4, 8. i 11. dana u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Između dve uzastopne doze bortezomiba mora da prođe najmanje 72 sata. *Pegilovani lipozomalni doksorubicin* se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa bortezomibom putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata nakon primenjene injekcije bortezomiba.

Moguće je primeniti 8 ovakvih terapijskih ciklusa sve dok pacijenti podnose terapiju i dok ne dođe do progresije bolesti. Pacijenti koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti sa terapijom u najmanje dva ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ukoliko to zahteva terapiju u više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih koncentracije paraproteina nastavljaju da se smanjuju i nakon 8 terapijskih ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok ga podnose i dok je prisutan odgovor na lečenje.

Za dodatne informacije koje se tiču pegilovanog lipozomalnog doksorubicina, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane 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 period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom lečenja. Između dve uzastopne doze bortezomibom, potrebno je da prođe najmanje 72 sata.

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

Pacijenti kod kojih je postignut odgovor na lečenje ili je bolest stabilizovana nakon 4 terapijska ciklusa ovog kombinovanog lečenja, mogu nastaviti primenu iste kombinovane terapije tokom 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 prilagođavanje doze leka bortezomib u kombinovanoj terapiji treba pratiti smernice o izmeni doze opisane u delu o monoterapiji.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju kriterijume za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednisonom

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednisonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. – 4. ciklusa, bortezomib se primenjuje dva puta nedeljno, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana. U periodu 5. – 9. ciklusa, bortezomib se primenjuje jednom nedeljno, 1, 8, 22. i 29. dana. Između dve uzastopne doze leka bortezomib treba da prođe najmanje 72 sata.

Melfalan i prednizon treba primeniti oralno 1, 2, 3. i 4. dana prve nedelje svakog terapijskog ciklusa bortezomibom. Primenjuje se devet terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

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

Bortezomib dva puta nedeljno (1.-4. ciklus)						
Nedelja	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dan -- -- Dan 1 4	Dan Dan 8 11	period odmora	Dan Dan 22 25	Dan Dan 29 32	period odmora
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan Dan Dan Dan 1 2 3 4	-- --	period odmora	-- --	-- --	period odmora
Bortezomib jednom nedeljno (5.-9. ciklus)						
Nedelja	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dan -- -- -- 1	Dan 8	period odmora	Dan 22	Dan 29	period odmora
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan Dan Dan Dan 1 2 3 4	--	period odmora	--		period odmora

B = bortezomib, M = melfalan, P= prednizon

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

Pre početka novog terapijskog ciklusa lečenja:

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

Tabela 3: Prilagođavanje doze u toku narednih ciklusa bortezomibom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija 4stepena 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 apsolutni broj neutrofila (ANC) $\leq 0,75 \times 10^9/L$ na dan primene bortezomiba (izuzev dana 1) 	Terapiju bortezomidom treba obustaviti
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko se prekine primena nekoliko doza bortezomiba u 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)
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i>	Terapiju bortezomibom treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Nakon čega 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). U slučaju neuropatskog bola izazvanog bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekati sa primenom i/ili prilagođavati dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka koji je odobren nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

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

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Između dveju uzastopnih doza bortezomiba mora da prođe najmanje 72 sata.

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

Primenjuju se četiri terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek Bortezomib Sandoz, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, tokom terapijskog ciklusa koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje (28 dana) smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dveju uzastopnih doza bortezomiba mora da prođe najmanje 72 sata.

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

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 se može dalje povećati na 200 mg dnevno počev od drugog ciklusa (videti Tabelu 4).

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

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

B + Dx	1. do 4. ciklus				
	Nedelja	1	2	3	
B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora		
Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-		
B + Dx+T	1. ciklus				
	Nedelja	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4.^b ciklus				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 200 mg ^a	Dnevno	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 može povećati na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se dobro podnosi doza 50 mg i na 200 mg počev od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi.
- ^b Pacijenti koji nakon 4. ciklusa postignu najmanje parcijalan odgovor, može se dati do 6 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju

Za prilagođavanje doziranja bortezomiba potrebno je slediti smernice za promenu doze opisane u delu "Monoterapija".

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 Sažetka karakteristika leka.

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

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP)

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom 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 se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se davanje bortezomiba u 6 ciklusa, iako se kod pacijenata čiji je prvi terapijski odgovor dokumentovan tek u 6. ciklusu, mogu primeniti dva dodatna terapijska ciklusa bortezomibom. Između dve uzastopne doze bortezomibom mora proteći najmanje 72 sata.

Sledeći lekovi se mogu primenjivati 1. dana svakog tronedeljnog terapijskog ciklusa 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 primenjuje oralno u dozi od 100 mg/m², 1, 2, 3, 4. i 5. dana svakog terapijskog ciklusa bortezomibom.

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

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/mikrolitru, a apsolutni broj neutrofila (ANC – eng. *absolute neutrophils count*) treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija /mikrolitru, kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestriranom slezinom
- Hemoglobin mora biti u vrednostima ≥ 8 g/dL
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Terapija bortezomibom 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 povišenom telesnom temperaturom, neutropenija 4. stepena u trajanju dužem od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/mikrolitru 	Primena bortezomiba mora biti prekinuta na 2 nedelje, dok pacijent ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ANC) od ≥ 750 ćelija/mikrolitru, i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko se nakon obustave terapije bortezomibom, toksičnost ne povuče do gore definisanih vrednosti, terapija bortezomibom se mora potpuno obustaviti. • Ukoliko se toksičnost povuče, tj. kod pacijenta se dostignu vrednosti apsolutnog broja neutrofila (ANC) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru, bortezomib se može ponovo uvesti u terapiju, u dozi umanjenoj za jedan dozni interval (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ do 1 mg/m^2, ili od 1 mg/m^2 do $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita < 25000 ćelija/mikrolitru ili je vrednost apsolutnog broja neutrofila (ANC) < 750 ćelija/mikrolitru na dan primene bortezomiba (pod uslovom da nije 1. dan svakog ciklusa) 	Terapija bortezomibom se mora obustaviti
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se smatra da je povezana sa primenom bortezomiba</i>	Terapija bortezomibom mora se obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne vrate bar do 2. nivoa, ili manjeg. Nakon toga se terapija bortezomibom može nastaviti sa dozom umanjenom za jedan dozni interval (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ do 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 do $0,7 \text{ mg/m}^2$). Kod neuropatskog bola povezanog sa terapijom bortezomibom, i/ili periferne neuropatije, treba pričekati sa primenom i/ili izmeniti dozu bortezomiba, kako je to navedeno u Tabeli 1.

Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze imajući u vidu rizik od toksičnosti, u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika leka drugih primenjenih lekova.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema podataka koji bi ukazivali da je prilagođavanje 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 ispunjavaju uslove za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, stoga se ne mogu dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

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

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem 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 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").

Tabela 6: Preporučena korekcija početne doze bortezomiba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Stepen oštećenja funkcije jetre*	Koncentracija bilirubina	Koncentracije SGOT (AST)	Prilagodavanje početne doze
Blago	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nema
	> 1,0 x-1,5 x 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 terapijskog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Teško	> 3 x ULN	bilo koje vrednost	

Skraćenice:

SGOT – (eng. *serum glutamic oxaloacetic transaminase*) serumska glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – (eng. *aspartate aminotransferase*) aspartat aminotransferaza

ULN – (eng. *upper limit of the normal range*) gornja granica normalnog opsega

* Zasnovano na klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za kancer (NCI Organ Dysfunction Working Group) za hemioterapiju 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 (CrCL < 20 mL/min/1,73 m²), koji nisu na dijalizi. S obzirom na to da se koncentracija bortezomiba može smanjiti tokom dijalize, lek treba primeniti nakon završene dijalize (videti odeljak "Farmakokinetički podaci").

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost bortezomiba kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljeni (videti odeljke "Farmakodinamski podaci" i "Farmakokinetički podaci"). Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku "Farmakodinamski podaci", ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju je namenjen za intravensku ili supkutanu primenu.

Lek Bortezomib Sandoz ne treba primenjivati na drugi način. Intratekalna primena bortezomiba je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška leka Bortezomib Sandoz, 3,5 mg se primenjuje kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter mora isprati 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekcije. Između dve uzastopne doze leka Bortezomib Sandoz mora da prođe najmanje 72 sata.

Supkutana injekcija

Rekonstituisani rastvor leka Bortezomib Sandoz, 3,5 mg se primenjuje supkutano, u butinu (levu ili desnu) ili abdomen (sa leve ili desne strane). Rastvor treba injektovati supkutano, pod uglom od 45 - 90°. Mesto injektovanja treba sukcesivno rotirati pri svakoj narednoj primeni leka.

Ukoliko nakon primene supkutane injekcije leka Bortezomib Sandoz dođe do pojave reakcije na mestu primene, preporučuje se da se smanji koncentracija leka Bortezomib Sandoz u rastvoru prilikom davanja leka supkutano (Bortezomib Sandoz 3,5 mg rekonstituisati da sadrži 1 mg/mL umesto 2,5 mg/mL) ili se preporučuje prelazak na intravensku primenu.

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

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak "Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka".

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421)

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6 "Sažetka karakteristika leka".

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

3 godine

Rok upotrebe rekonstituisanog rastvora:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost u toku 8 sati na 25 °C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ukoliko metod rekonstituisanja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak "Rok upotrebe".

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I, 10R (nominalne zapremine 10 mL) sa brombutilnim gumenim čepom, aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem plave boje („flip-off“).

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

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

Opšte mere opreza

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

Aseptična tehnika se mora strogo poštovati tokom celog postupka rukovanja lekom Bortezomib Sandoz, jer lek ne sadrži konzervans.

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba.

Lek Bortezomib Sandoz, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju namenjen je isključivo za intravensku primenu, dok je lek Bortezomib Sandoz, 3,5mg, prašak za rastvor za injekciju, namenjen za intravensku ili supkutanu primenu. Lek Bortezomib Sandoz se ne sme primenjivati intratekalno.

Uputstvo za rekonstituciju

Lek Bortezomib Sandoz mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija

Jedna 10R (nominalna zapremina 10 mL) bočica leka Bortezomib Sandoz mora se pažljivo rekonstituisati sa 3,5 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za infuziju (9 mg/mL), pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 1 mg bortezomiba.

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

Rekonstituisani 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.

Supkutana injekcija

Jedna 10R (nominalna zapremina 10 mL) bočica bortezomiba mora se pažljivo rekonstituisati sa 1,4 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL), pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 2,5 mg bortezomiba.

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

Rekonstituisani 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 odlaganja

Bortezomib Sandoz je samo za jednokratnu upotrebu.

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