

UPUTSTVO ZA LEK

EUbor, 1 mg, prašak za 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, ili 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, ili farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

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

1. Štaje lek EUbor i čemu je namenjen

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

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

- samostalno (u monoterapiji), ili u kombinaciji sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome ili deksametazonom 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 koji sadrže melfalan ili 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 EUbor se koristi za terapiju limfoma *mantle* ćelija (tip kancera koji zahvata limfne čvorove), u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, kod pacijenata starijih od 18 godina čija bolest prethodno nije lečena i koji nisu pogodni za transplantaciju koštane srži.

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

Lek EUbor ne smete primati:

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

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre primene leka EUbor.

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 dijareju (proliv), konstipaciju (otežano pražnjenje creva), 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) u prošlosti
- 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 EUbor, moraćete redovno da radite laboratorijske analize krvi, kako biste mogli da kontrolišete broj krvnih ćelija.

Ukoliko imate limfom *mantle* ćelija, i uz lek EUbor 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 remisiju (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 EUbor, kako biste se informisali o merama opreza koje treba da preduzmete pre otpočinjanja primene terapije lekom EUbor. 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 adolescenti

- Lek EUbor ne treba koristiti kod dece i adolescenata, pošto je nepoznato kako će lek delovati na njih.

Drugi lekovi i lek EUbor

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 HIV infekcije
- rifampicin, antibiotik koji se koristi za lečenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, koji se koriste u terapiji epilepsije
- kantaron (*Hypericum perforatum*), koji se koristi kod 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 EUbor ne treba primenjivati ako ste trudni, osim ako to nije apsolutno neophodno.

Žene, kao i muškarci koji primaju lek EUbor 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 EUbor. 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 EUbor primenjuje u kombinaciji sa talidomidom, morate slediti program namenjen prevenciji trudnoće za vreme uzimanja talidomida (videti Uputstvo za lek talidomid).

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek EUbor 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 EUbor

Vaš lekar će prilagoditi dozu leka EUbor prema Vašoj visini i telesnoj masi (telesna površina).

Uobičajena početna doza leka EUbor je 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno. Vaš lekar može izmeniti dozu i ukupan broj terapijskih ciklusa, zavisno od Vašeg odgovora na lečenje i stepena ispoljavanja određenih neželjenih dejstava, kao i od Vašeg opšteg zdravstvenog stanja (npr. ako imate neko od oboljenja jetre).

Progresivni multipli mijelom

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

Lek EUbor Vam takođe može biti primenjen zajedno sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome ili deksametazonom.

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

Možete dobiti maksimalno 8 terapijskih ciklusa (24 nedelje).

Kada se lek EUBor primenjuje zajedno sa deksametazonom, dobićete lek EUBor intravenski 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 bortezomibom 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 predviđeni** za transplantaciju koštane srži, primaćete lek EUBor 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 EUBor se primenjuje dva puta nedeljno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana.
- U periodu od 5. do 9. ciklusa, lek EUBor 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 **predviđeni ste** za transplantaciju koštane srži, primaćete lek EUBor intravenski zajedno sa deksametazonom, ili deksametazonom i talidomidom, kao početnu (indukcionu) terapiju.

Kada se lek EUBor primenjuje zajedno sa deksametazonom, lek EUBor ćete primiti intravenski 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 bortezomibom koji traje 21 dan. Dobićete 4 terapijska ciklusa (12 nedelja).

Kada se lek EUBor 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 bortezomibom 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 lečeni od limfoma *mantle* ćelija, primićete lek EUBor intravenski zajedno sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom.

Lek EUBor se primenjuje intravenski 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega sledi period odmora bez primene leka do 21. dana. 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 EUBor, 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 EUBor.

Kako se primenjuje lek EUBor

Ovaj lek je namenjen za intravensku primenu. Primićete lek EUBor u specijalizovanoj medicinskoj ustanovi, pod nadzorom zdravstvenog stručnjaka sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Lek EUBor je u obliku praška i mora se rastvoriti pre primene. Ovo će uraditi zdravstveni radnik. Ovako pripremljen rastvor će Vam biti injektovan (primenjen) u venu. Injektovanje u venu je veoma brzo, tokom 3 do 5

sekundi.

Ako ste primili više leka EUBor 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 EUBor

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 EUBor

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 primaju ovaj lek.

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

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

Terapija lekom EUBor, 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 EUBor, kako bi se redovno proveravao broj krvnih zrnaca. Možda će doći do smanjenja broja:

- trombocita (krvnih pločica), zbog čega 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 sličnim zamoru i bledilo obraza
- belih krvnih zrnaca, usled čega možete biti podložniji infekcijama ili simptomima sličnim gripu.

Ukoliko primite lek EUBor 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 ili 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
- opšti osećaj malaksalosti, 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
- herpes zoster (promene lokalizovane u predelu oko očiju ili proširene po telu)
- bol u grudima ili nedostatak daha prilikom fizičke aktivnosti (vežbanja)
- različite forme osipa
- svrab, izrasline na koži ili suva koža
- crvenilo lica ili popucali sitni kapilari
- crvenilo kože
- dehidracija praćena hipokalemijom i hiponatremijom
- gorušica, nadimanje, podrigivanje, gasovi (flatulencija), 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 sna i spavanja, preznojavanje, anksioznost, promene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir ili agitacija, promene mentalnog statusa, dezorijentacija
- pojava otoka, 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 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
- promenjeno stanje svesti, zbunjenost, poremećaj ili gubitak pamćenja
- hipersenzitivnost (preosetljivost)
- gubitak sluha, gluvoća ili zujanje u ušima, osećaj neprijatnosti u ušima
- hormonski poremećaji koji utiču na resorpciju soli i vode
- preterano aktivna štitasta žlezda
- 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 očnom 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, 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 ružičaste tačkice (obično na nogama) do velikih pečata nalik na modrice ispod kože ili u tkivu
- benigne ciste
- teškoreverzibilno 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, 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
- vaginalna sekrecija
- 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
- reakcije na transfuziju krvi
- delimični ili potpuni gubitak vida
- smanjen seksualni nagon
- pojačana salivacija
- izbočenje (ispupčenje) očnih jabučica
- povećana osetljivost na svetlost
- ubrzano disanje
- rektalni bol

- 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 organa
- smrt
- teška upala nerva, koja može prouzrokovati paralizu i otežano disanje (*Guillain-Barre-ov* sindrom)

Ukoliko se lek EUbor 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
- dijareja (proliv)
- ulceracije (zapaljenjske promene sluzokože praćene razaranjem) 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)

- 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, zamućen vid
- srčana slabost, srčani udar (infarkt), bol ili neprijatan osećaj u grudima, ubrzan ili usporen srčani ritam
- povišen ili snižen krvni pritisak
- nagli pad krvnog pritiska prilikom zauzimanja uspravnog položaja tela, što može izazvati nesvesticu
- nedostatak daha prilikom fizičke aktivnosti
- kašalj
- štucanje
- 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
- pojava 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, 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
- vrtoglavica (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 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 EUbor

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

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

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisani rastvor:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora nakon rekonstitucije sa 1,0 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida u toku 8 sati na 25°C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 časa na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako se rekonstitucija ne sprovodi pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

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 EUBor

- Aktivna supstanca je bortezomib.

Jedna bočica sadrži 1 mg bortezomiba (u obliku estera boronske kiseline i manitola).

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

- Pomoćne supstance: manitol (E421).

Kako izgleda lek EUBor i sadržaj pakovanja

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

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica tip I, sa brombutil gumenim čepom, aluminijumskom kapicom i zaštitnim polipropilenskim poklopcem (flip-off) zelene boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PHARMA CONCEPT DOO BEOGRAD,
Gandijeva 122a, lokal 4, Beograd

Proizvođač:

1. SYNTHON HISPANIA S.L., C/Castello n°1, Pol. Las Salinas, Sant Boi de Llobregat, Barselona, Španija
2. SYNTHON S.R.O. Brnenska 32 / čp. 597, Blansko, Češka

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Novembar, 2021.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-04743-19-001 od 04.11.2021.

<----->

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

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

Lek EUbor, 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 EUbor, 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 EUbor, 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 transplantacija matičnih ćelija hematopoeze.

Doziranje i način primene

Lečenje bortezomibom se mora započeti i sprovoditi 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 EUbor (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)* u Sažetku karakteristika leka).

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

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje kao intravenska injekcija u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u jednom terapijskom ciklusu lečenja, koji traje 21 dan, lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj period od ukupno tri nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti kod kojih je postignuta kompletna remisija, nakon postignutog odgovora, prime još dva dodatna terapijska ciklusa leka EUbor. 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 EUbor mora da prođe najmanje 72 sata.

Preporučeno prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije

Terapiju bortezomibom 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 (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* u Sažetku karakteristika leka). Kada se povuku simptomi toksičnosti, terapija bortezomibom 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). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo pojave pri najmanjoj dozi, treba 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 kako je prikazano 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 koristi i rizika lečenja.

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

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze i režima
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcije	Nema
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; utiče ograničavajuće na dnevne aktivnosti (ADL - engl. <i>Activities of Daily Living</i>))*	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim primene leka EUbor na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu, ADL***)	Prekinuti terapiju bortezomibom dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom EUbor, 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 EUbor

*Na osnovu prilagođavanja doze u ispitivanjima lečenja multiplog mijeloma u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma kao i prilikom postmarketinškog praćenja.

Stepenovanje je zasnovano prema Zajedničkim kriterijumima Toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. NCI *Common Toxicity Criteria* CTCAE v 4.0)

** *Dnevne aktivnosti u svakodnevnom životu (ADL)*: 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 doksorubicinom inkorporiranim u liposome

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

Pegilovani doksorubicin inkorporiran u liposome se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa lekom EUbor, 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 doksorubicina inkorporiranog u liposome, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske 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 tri nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom lečenja. Između dve uzastopne doze bortezomiba, 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. *Prilagodavanje doze u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom*

Za prilagodavanje doze bortezomiba 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 prednizonom

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskim putem u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. - 4. ciklusa, 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 bortezomiba treba da prođe najmanje 72 sata. Melfalan i prednizon treba primeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dana prve nedelje svakog terapijskog ciklusa sa bortezomibom. Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

Tabela 2: Preporučeno doziranje bortezomiba kada se primenjuje 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 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 jednom nedeljno (5.-9. ciklus)

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

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
<p><i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija 4. stepena 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 bortezomibom treba obustaviti.
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko više doza bortezomiba u ciklusu nije primenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili >2 doze u toku jednonedeljne primene) 	Dozu bortezomiba treba smanjiti za 1 dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<p><i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i></p>	Terapiju 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). U slučaju neuropatskog bola izazvanog 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 konsultovati 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 EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) 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 se primenjuje oralno u dozi od 40 mg 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 EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana 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 se primenjuje oralno u dozi od 40 mg, 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 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	pauza	
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	pauza	pauza
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno		
	T 100 mg ^a			Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11		
	2. do 4.^b ciklus				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	pauza
	T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11		

B=bortezomib ; 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 (engl.mantle cell Lymphoma, MCL)

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

Lek EUbor, 1 mg , prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje (21 dan) se smatra 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 bortezomiba. Između dve uzastopne doze bortezomiba 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 sa 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 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* u Sažetku karakteristika 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	Podlašavanje 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 	<p>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.</p> <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 treba obustaviti.
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se smatra da je povezana sa primenom bortezomiba</i>	Terapija bortezomibom se treba 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% pacijenata koji su dobijali bortezomib je bilo staro između 65-74 godine, dok je 10,4% pacijenata bilo starije od 75 godina. Kod pacijenata starijih od 75 godina, oba terapijska režima (BR-CAP), kao i R-CHOP, su bila slabije tolerisana (videti odeljak *Neželjena dejstva* u Sažetku karakteristika leka).

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 mg/m² po injekciji tokom prvog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m², na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju (videti Tabelu 6 i odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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

Stepen oštećenja funkcije jetre*	Koncentracija bilirubina	Koncentracije SGOT (AST)	Prilagođavanje početne doze
Blago	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nema
	> 1,0x-1,5x ULN	bilo koje vrednosti	Nema
Umereno	> 1,5x-3x 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	> 3x ULN	bilo koje vrednosti	

Skraćenice:

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

AST (*engl. aspartate aminotransferase*) aspartat aminotransferaza

ULN - (*engl. upper limit of the normal range*) gornja granica normalnog opsega

* Zasnovano na klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za kancer 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 (CLcr > 20 mL/min/1,73 m²); stoga, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 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* u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijski pacijenti

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

Način primene

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

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

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška EUbor, 1 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 EUbor mora da prođe najmanje 72 sata.

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

Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421)

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rekonstituisani rastvor:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora nakon rekonstitucije sa 1,0 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida u toku 8 sati na 25° C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 časa na temperaturi od 2 - 8° C, osim ako se rekonstitucija ne sprovodi pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za čuvanje rekonstituisanog leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica tip I, sa brombutil gumenim čepom, aluminijumskom kapičom i zaštitnim polipropilenskim poklopcem (flip-off) zelene boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

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

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

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba.

Lek EUbor, prašak za rastvor za injekciju 1 mg, je namenjen za intravensku primenu. Lek EUbor, prašak za rastvor za injekciju 1 mg, ne treba primenjivati na drugi način.

Uputstvo za rekonstituciju

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

Intravenska primena

Sadržaj svake bočice 6 mL potrebno je rastvoriti sa 1 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL). Rastvaranje traje manje od dva minuta.

Nakon rekonstitucije, jedan mL pripremljenog rastvora za injekciju sadrži 1 mg bortezomiba. Rekonstituisani rastvor je bistar i 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 pravilnog odlaganja

Samo za jednokratnu upotrebu.

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