

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 1 mg bortezumibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto injekcinio tirpalo į veną yra 1 mg bortezumibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Baltas arba balkšvas gumulėlis ar milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

VELCADE kaip monoterapija arba kombinuotas gydymas su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu yra skirtas gydyti progresuojančia daugybine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie jau buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu ir kuriems jau buvo taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

VELCADE kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

VELCADE kartu su deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu yra skirtas suaugusių pacientų, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, indukciniam gydymui.

VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu yra skirtas gydyti mantijos ląstelių limfoma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą ir jį taikyti galima tik prižiūrint kvalifikuotam gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistais patirtį. VELCADE paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas gydant progresuojančią daugybinę mielomą (bent kartą anksčiau gydyti pacientai)

#### *Monoterapija*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę  $1,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Pacientams rekomenduojama skirti dar du gydymo VELCADE ciklus po to, kai yra patvirtinamas visiškas atsakas. Taip pat pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, bet nevisiška remisija, rekomenduojama skirti iš viso 8 VELCADE gydymo ciklus. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

### *Dozės keitimai gydymo metu ir atnaujinant monoterapiją*

Gydymą VELCADE būtina sustabdyti prasidėjus 3-iojo laipsnio nehematologiniam ar bet kokiam 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją (tai aptariama toliau, taip pat žr. 4.4 skyrių). Kai toksinio poveikio požymiai išnyksta, gydymą VELCADE galima atnaujinti 25 % mažesne doze (1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę sumažinti iki 1,0 mg/m<sup>2</sup>, 1,0 mg/m<sup>2</sup> dozę – iki 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jei toksinio poveikio požymiai neišnyksta ar atsinaujina pradėjus gydyti mažiausia doze, gydymą VELCADE reikia nutraukti, nebent jei gydymo nauda aiškiai nusveria riziką.

### *Neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija*

Pacientus, kuriems atsiranda su bortezomibo vartojimu susijęs neuropatinis skausmas ir (ar) periferinė neuropatija, reikia gydyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kuriems prieš gydymą jau yra sunki neuropatija, VELCADE galima pradėti gydyti tik kruopščiai įvertinus riziką ir naudą.

*1 lentelė. Rekomenduojamas\* dozavimo keitimas, pasireiškus su bortezomibo vartojimu susijusiai neuropatijai*

<b>Neuropatijos sunkumas</b>	<b>Dozavimo keitimas</b>
1-ojo laipsnio (be simptomų; giliųjų sausgyslinių refleksų netekimas ar parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo.	Nereikia
1-ojo laipsnio su skausmu ar 2-ojo laipsnio (vidutiniškai išreikšti simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**).	VELCADE dozę sumažinti iki 1,0 mg/m <sup>2</sup> arba pakeisti VELCADE dozavimo planą į 1,3 mg/m <sup>2</sup> vieną kartą per savaitę.
2-ojo laipsnio su skausmu ar 3-iojo laipsnio (sunkūs simptomai; ribojantys apsitarnavimo KV***).	Sustabdyti gydymą VELCADE, kol išnyks toksinio poveikio požymiai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą VELCADE sumažinus dozę iki 0,7 mg/m <sup>2</sup> vieną kartą per savaitę.
4-ojo laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; reikalinga neatidėliotina pagalba ) ir (ar) sunki autonominė neuropatija.	Nutraukti VELCADE vartojimą.

\* Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių daugybinės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Klasifikacija paremta NCI bendrojo toksiškumo kriterijais CTCAE 4.0 v.

\*\* Instrumentinė KV apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, pinigų apskaitą ir t.t.

\*\*\* Apsitarnavimo KV apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, sugebėjimą pačiam maitintis, naudojimąsi tualetu, vaistų vartojimą ir nebuvimą prikaustytu prie patalo.

### *Kombinuotas gydymas pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicinas skiriamas vartoti po 30 mg/m<sup>2</sup> 4-ąją gydymo VELCADE ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po VELCADE injekcijos.

Tokiu deriniu galima gydyti iki 8 ciklų tol, kol pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas yra toleruojamas. Pacientams, kuriems pasireiškia pilnas ataskas, gydymą galima tęsti bent 2 ciklus po to, kai gaunami pirmieji pilno atsako įrodymai, net jeigu tenka gydyti ilgiau kaip 8 ciklus. Pacientams, kurių paraproteinų koncentracijos po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti tol, kol gydymas yra toleruojamas ir pasireiškia atsakas į gydymą.

Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

### *Kombinuotas gydymas deksametazonu*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg per burną 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą dieną VELCADE gydymo ciklo metu.

Pacientams, kuriems pasiekiamas atsakas arba liga stabilizuojasi po 4 ciklų kombinuoto gydymo šiuo deriniu, galima ir toliau vartoti tą patį derinį ne ilgiau kaip 4 papildomus ciklus.

Papildomos informacijos apie deksametazoną ieškokite šio vaistinio preparato Preparato charakteristikų santraukoje.

### *Dozės pritaikymas kombinuoto gydymo atveju pacientams su progresuojančia daugybine mieloma*

Keičiant VELCADE dozavimą, taikant kombinuotą terapiją, reikia laikytis pirmiau aprašytų dozavimo keitimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

### Dozavimas pacientams, kurie nebuvo gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

#### *Kombinuotas gydymas melfalanu ir prednizonu*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami leidžiant į veną kartu su geriamuoju melfalanu ir geriamuoju prednizonu, kaip parodyta 2 lentelėje. 6 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. 1–4-ojo ciklų metu VELCADE skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dieną. 5–9-ojo ciklų metu VELCADE skiriamas vieną kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dieną. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo VELCADE ciklo pirmos savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 4-ą dienomis.

Skiriami devyni šio kombinuoto gydymo ciklai.

### *2 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kai VELCADE skiriamas kartu su melfalanu ir prednizonu*

<b>VELCADE du kartus per savaitę (1–4 ciklai)</b>												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	--	--	4 diena	8 diena	11 dien a	Pertrauk a	22 diena	25 diena	29 diena	32 diena	Pertrauka
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	--	Pertrauk a	--	--	--	--	Pertrauka

  

<b>VELCADE vieną kartą per savaitę (5–9 ciklai)</b>									
Savaitė	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	--	--	--	8 diena	Pertrauk a	22 diena	29 diena	Pertrauka
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	Pertrauk a	--	--	Pertrauka

Vc – VELCADE, M – melfalanas, P – prednizonas.

### *Dozės keitimai gydymo keliais vaistiniais preparatais (kartu su melfalanu ir prednizonu) metu ir atnaujinant tokį gydymą*

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- Trombocitų kiekis turi būti  $\geq 70 \times 10^9/l$  ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
- Nehematologinis toksiškumas turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozavimo keitimai vėlesnių gydymo VELCADE kartu su melfalanu ir prednizonu ciklų metu

Toksiškumas	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei praėjusio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4-ojo laipsnio neutropenija, trombocitopenija arba trombocitopenija su kraujavimu</li> </ul>	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % kitam ciklui.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei trombocitų kiekis <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> arba ANK <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> VELCADE vartojimo dieną (kitą nei 1 dieną)</li> </ul>	Gydymą VELCADE reikia sustabdyti.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei kelios VELCADE dozės ciklo metu buvo sulaikytos (<math>\geq 3</math> dozės, skiriant du kartus per savaitę, arba <math>\geq 2</math> dozės, skiriant vieną kartą per savaitę)</li> </ul>	VELCADE dozė turi būti sumažinta vienu dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki $1 \text{ mg/m}^2$ arba nuo $1 \text{ mg/m}^2$ iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
<i>3-iojo laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis</i>	Gydymas VELCADE turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą VELCADE, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki $1 \text{ mg/m}^2$ arba nuo $1 \text{ mg/m}^2$ iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Esant su VELCADE vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, sustabdykite ir (arba) koreguokite VELCADE vartojimą, kaip parodyta 1 lentelėje.

Papildomą informaciją apie melfalaną ir prednizoną žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Dozavimas anksčiau dėl daugybinės mielomos negydytiems pacientams, kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (indukcinis gydymas)

*Kombinuotas gydymas su deksametazonu*

VELCADE 1mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę  $1,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą VELCADE gydymo ciklo dienomis.

Yra skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai.

*Kombinuotas gydymas su deksametazonu ir talidomidu*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę  $1,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Šis 4 savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą dieną VELCADE gydymo ciklo metu.

Talidomidas skiriamas vartoti per burną po 50 mg per parą 1-14 dienomis ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau dozė didinama iki 100 mg per parą 15-28 dienomis, ir vėliau nuo 2 ciklo gali būti papildomai didinama iki 200 mg per parą (žr. 4 lentelę).

Yra skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai. Pacientams, kuriems buvo nustatytas bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama skirti dar du gydymo ciklus.

4 lentelė. VELCADE kombinuoto gydymo dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugybine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Vc+ Dx	Nuo 1-o iki 4-o ciklo				
	Savaitė	1-a	2-a	3-a	
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	
Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-		
Vc+Dx+T	1-as ciklas				
	Savaitė	1-a	2-a	3-a	4-a
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 50 mg	Per parą	Per parą	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-	-
	Nuo 2-o iki 4-o <sup>b</sup> ciklo				
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 200 mg <sup>a</sup>	Per parą	Per parą	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-	-

Vc=VELCADE; Dx=deksametazonas; T=talidomidas

<sup>a</sup> Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo 3-ios pirmo ciklo savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo antro ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

<sup>b</sup> Pacientus, kuriems po 4 ciklų pasireiškia bent jau dalinis atsakas, galima gydyti iki 6 ciklų.

#### Dozavimo keitimai pacientams, kuriems tinka transplantacija

VELCADE dozavimo keitimus neuropatijos atveju žr. 1 lentelėje.

Be to, skiriant kombinuotą gydymą VELCADE kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamai mažinti šių vaistinių preparatų dozes pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

#### Dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL)

*Kombinuotas gydymas rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP)*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami injekcijos į veną būdu, rekomenduojamą po 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę leidžiant du kartus per savaitę dvi savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma 10 dienų pertrauka 12-21 dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo VELCADE ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas 6-ąjį gydymo ciklą, galima skirti papildomus du gydymo VELCADE ciklus. Tarp dviejų paeiliui VELCADE dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo VELCADE ciklo pirmąją dieną infuzijos į veną būdu skiriami toliau išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabas 375 mg/m<sup>2</sup> doze, ciklofosfamidas 750 mg/m<sup>2</sup> doze ir doksorubicinas 50 mg/m<sup>2</sup> doze.

Kiekvieno gydymo VELCADE ciklo 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją dienomis yra skiriamas geriamasis prednizonas 100 mg/m<sup>2</sup> doze.

#### Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti  $\geq 100\ 000$  ląstelių/ $\mu$ l ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti  $\geq 1\ 500$  ląstelių/ $\mu$ l;
- trombocitų kiekis turi būti  $\geq 75\ 000$  ląstelių/ $\mu$ l pacientams, kuriems yra kaulų čiulpių infiltracija arba blužnies sekvestracija;
- hemoglobino  $\geq 8$  g/dl;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti, pasireiškus bet kokiam  $\geq 3$  laipsnio su VELCADE susijusiam nehematologiniam toksiniam poveikiui (išskyrus neuropatiją) arba  $\geq 3$  laipsnio

hematologiniam toksiniam poveikiui (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kaip keisti dozę, žr. toliau esančioje 5 lentelėje.

Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedama suleisti gydymo ciklus. Trombocitų transfuzija trombocitopenijos gydymui turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui.

5 lentelė. *Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

<b>Toksiškumas</b>	<b>Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas</b>
<i>Hematologinis toksinis poveikis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 paras, trombocitų kiekis <math>&lt; 10\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	<p>Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps <math>\geq 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> ir trombocitų kiekis taps <math>\geq 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeigu, atidėjus VELCADE vartojimą, toksinis poveikis neišnyksta, kaip aprašyta pirmiau, VELCADE vartojimą reikia nutraukti.</li> <li>• Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra <math>\geq 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> ir trombocitų kiekis yra <math>\geq 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math>, VELCADE vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygmeniu mažesnę dozę (sumažinus nuo <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> iki <math>1\text{ mg/m}^2</math> arba nuo <math>1\text{ mg/m}^2</math> iki <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeigu trombocitų kiekis yra <math>&lt; 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> arba ANK yra <math>&lt; 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> VELCADE dozės vartojimo dieną (kitą nei pirmąją kiekvieno ciklo dieną)</li> </ul>	Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti.
<i>3-iojo laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis, kuris laikomas susijusiu su VELCADE vartojimu</i>	Gydymas VELCADE turi būti laikinai nutrauktas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio. Tada vėl galima atnaujinti gydymą VELCADE, sumažinus dozę vienu lygmeniu (nuo $1,3\text{ mg/m}^2$ iki $1\text{ mg/m}^2$ arba nuo $1\text{ mg/m}^2$ iki $0,7\text{ mg/m}^2$ ). Esant su VELCADE vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, reikia laikinai nutraukti ir (arba) keisti VELCADE vartojimą, kaip apibrėžta 1 lentelėje.

Be to, VELCADE vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti šių vaistinių preparatų dozės sumažinimą pagal rekomendacijas atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

### Specialių grupių pacientai

#### *Senyvi žmonės*

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems yra daugybinė mieloma ar mantijos ląstelių limfoma, reikėtų koreguoti dozę, nėra.

VELCADE tyrimų su senyvais pacientais, kuriems yra anksčiau negydyta daugybinė mieloma ir tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta. Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų tyrimo metu 42,9 % ir 10,4 % pacientų VELCADE vartojusių grupėje buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir  $\geq 75$  metų. Pacientai, kuriems buvo  $\geq 75$  metų, blogiau toleravo abu, VcR-CAP ir R-CHOP, gydymo planus (žr. 4.8 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nereikia ir juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu per vieną injekciją leidžiant sumažintą 0,7 mg/m<sup>2</sup> VELCADE dozę, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m<sup>2</sup> arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m<sup>2</sup> reikalingumą (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. Rekomenduojamas pradinės VELCADE dozės keitimas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas

Kepenų veiklos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino koncentracija	SGOT (AST) aktyvumas	Pradinės dozės keitimas
Lengvas	$\leq 1,0 \times \text{VNR}$	$> \text{VNR}$	Nereikia
	$> 1,0-1,5 \times \text{VNR}$	Bet kuris	Nereikia
Vidutinio sunkumo	$> 1,5-3 \times \text{VNR}$	Bet kuris	VELCADE dozę sumažinti iki 0,7 mg/m <sup>2</sup> pirmojo gydymo ciklo metu. Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m <sup>2</sup> arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m <sup>2</sup> reikalingumą.
Sunkus	$> 3 \times \text{VNR}$	Bet kuris	

Santrumpos: SGOT = serumo gliutamatoacetattransaminazė.

AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba.

\* Remiantis JAV Nacionalinio vėžio tyrimo instituto (angl. *National Cancer Institute [NCI]*) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės klasifikacija apibūdinant kepenų veiklos sutrikimo laipsnį (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas [CrCL]  $> 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams vaistinio preparato dozės keisti nebūtina. Ar bortezomibo farmakokinetika pakinta pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (CrCL  $< 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ) ir kuriems neatliekamos dializės, organizme, nežinoma. Dializė gali sumažinti bortezomibo koncentraciją, todėl VELCADE reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

VELCADE saugumas ir veiksmingumas vaikams jaunesniems nei 18 metų neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Tiekiami VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui, kurie skirti leisti tik į veną.

Tiekiami VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui, kurie skirti leisti į veną arba po oda.

VELCADE negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.

#### *Injekcija į veną*

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti tik į veną. Paruoštas tirpalas turi būti sušvirkštas per 3-5 sekundes boliusu į periferinę ar centrinę veną per kateterį, kurį po to reikia



praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

VELCADE skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas žiūrėkite jų preparato charakteristikų santraukose.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, borui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė difuzinė infiltracinė plaučių ir perikardo liga.

VELCADE vartojant kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, apie papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

VELCADE vartojant kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, prieš pradėdant gydymą VELCADE, reikia perskaityti šių kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomidą, turi būti kreipiamas ypatingas dėmesys nėštumo testams ir prevencijos reikalavimams (žr. 4.6 skyrių).

##### Intratekalinis vartojimas

Buvo mirties atvejų atsitiktinai sulėidus VELCADE intratekaliai. VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti tik į veną, o VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. VELCADE negalima vartoti intratekaliai.

##### Toksinis poveikis virškinimo traktui

Labai dažnai, vartojant VELCADE, būna toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Yra buvę nedažnų žarnų nepraeinamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl ligonius, kuriems yra vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

##### Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas VELCADE labai dažnai yra susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija). Tyrimuose su pacientais, kurie dėl daugybinės mielomos atkryčio buvo gydyti VELCADE, ir su pacientais, kurie dėl anksčiau negydytos MLL buvo gydyti VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP), vienas dažniausiai pasireiškusių hematologinio toksinio poveikio reiškinių buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo VELCADE ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Požymių, kad tyrimo eigoje vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, rasta nebuvo. Daugybinės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis siekė apytikriai 40 % jų pradinio kiekio, o MLL tyrime – 50 %. Ligoniams, kurie serga pažengusia daugybine mieloma, trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % tiriamųjų iš 21 ligonio, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo < 75 000/μl, klinikinio tyrimo metu trombocitų kiekis buvo ≤ 25 000/μl, tarp jų 14 % – < 10 000/μl; priešingai, iš 309 pacientų, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo > 75 000/μl, tik 14 % trombocitų kiekis tyrimo metu buvo ≤ 25 000/μl.

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) ≥ 3 laipsnio trombocitopenija dažniau (56,7 %, palyginti su 5,8 %) pasireiškė gydymo VELCADE grupėje (VcR-CAP), palyginti su gydymo grupe, kurioje VELCADE nevertas (skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas [R-CHOP]). Abiejose gydymo grupėse buvo panašus bendrasis visų sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių (6,3 % VcR-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat ir 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinių dažnis (VcR-CAP: 4 pacientams [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientams [1,2 %]). VcR-CAP grupėje 22,5 % pacientų buvo perpilta trombocitų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimus iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusius su gydymu VELCADE. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną VELCADE dozę. Gydymas VELCADE turi būti pristabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra  $< 25\ 000/\mu\text{l}$ , arba tuo atveju, jeigu vartojant kartu su melfalanu ir prednizonu, trombocitų kiekis yra  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$  (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai palyginti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio ar didelio laipsnio trombocitopenija ir kraujavimo rizikos veiksnių.

Viso gydymo VELCADE metu būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su ląstelių diferenciacija, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Trombocitų transfuzija turi būti apsvaistyta esant klinikiniam poreikiui (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri išnykdavo tarp ciklų ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo VELCADE ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą gydymo ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Tyrimo LYM-3002 metu gydymas kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi buvo skirtas 78 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 61 % pacientų R-CHOP grupėje. Kadangi pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija, yra didesnė infekcijos rizika, juos reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančiųjų faktorių reikia apsvaistyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedama suleisti gydymo ciklus. (žr. 4.2 skyrių).

#### Herpes zoster viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems VELCADE, rekomenduojama profilaktiškai naudoti antivirusinius vaistinius preparatus.

III fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo daugybinės mielomos anksčiau negydyti pacientai, herpes zoster infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems VELCADE, melfalaną ir prednizoną (Vc+M+P), palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (M+P) (atitinkamai 14 %, palyginti su 4 %).

MLL sergantiems pacientams (tyrimas LYM-3002) juosiančiosios pūslelinės (herpes zoster) infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

#### Hepatito B virusų (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su VELCADE, prieš pradėdant gydymą visada reikia atlikti HBV patikrą pacientams su HBV infekcijos rizika. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuoto gydymo rituksimabu kartu su VELCADE metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinių ir laboratorinių požymių hepatito B virusų nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B. Reikia apsvaistyti priešvirusinės profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos žiūrėkite rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

#### Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo gauta pranešimų apie VELCADE gydytiems pacientams pasireiškusius labai retus nežinomos priežasties *John Cunningham (JC)* viruso infekcijos atvejus, kurie baigėsi PDL ir mirtimi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, anksčiau arba kartu buvo gydomi imunosupresantais. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios VELCADE dozės pavartojimo. Atliekant CNS sutrikimų diferencinę diagnozę, pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar blogėjančių neurologinių simptomų ar požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimą. Jeigu įtariama PDL diagnozė, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, nutraukite gydymą VELCADE.

#### Periferinė neuropatija

Gydymas VELCADE labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, kuri dažniausiai esti sensorinė, tačiau yra buvę pranešimų apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus su ar be periferinės sensorinės neuropatijos. Periferinės neuropatijos pasireiškimų dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir būna didžiausias 5 ciklo metu.

Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda neuropatijos požymių, pvz., deginimo jausmo, hiperestezijos, hipostezijos, parestezijos, diskomforto, neuropatinio skausmo ar silpnumo.

Pacientams, kuriems atsiranda ar paūmėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą ir gali prireikti keisti VELCADE dozę arba dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems VELCADE kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomai susiję su neuropatija (pvz., talidomidu), reikia apsvarstyti anksti pradėti ir reguliariai stebėti, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų ir atlikti neurologinės būklės įvertinimą, bei reikia apsvarstyti tinkamai mažinti dozę arba gydymą nutraukti.

Be periferinės neuropatijos, ir autonominė neuropatija gali turėti įtakos kai kurioms nepageidaujamos reakcijos, pvz., padėties hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui su žarnų nepraeinamumu. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką šiems nepageidaujamiems reiškiniams nepakanka.

#### Priepuoliai

Nedažnai ligoniams, kuriems praeityje nebuvo priepuolių ar nebuvo diagnozuota epilepsija, pasireiškė priepuoliai. Todėl ligonius, kuriems yra priepuolių rizikos veiksniai, reikia gydyti labai atsargiai.

#### Hipotenzija

Gydymas VELCADE dažnai esti susijęs su ortostatine (padėties) hipotenzija. Dažniausiai nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios ar vidutinio sunkumo ir pastebimos viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant VELCADE (leidžiamą į veną) pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos požymių prieš gydymą VELCADE nebuvo. Daugumai pacientų reikėjo ortostatinės hipotenzijos gydymo. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškiniai. Ortostatinė (padėties) hipotenzija nebuvo aiškiai susijusi su VELCADE boliuso infuzija. Šio reiškinio atsiradimo būdas nežinomas, nors iš dalies gali būti dėl autonominės neuropatijos. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su bortezomibo vartojimu arba bortezomibas gali pabloginti jau esančią patologinę būklę, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Būtina laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė sinkopė ir kurie vartoja galimai hipotenziją sukeltantį vaistinį preparatą, taip pat pacientus, kuriems yra dehidracija dėl pasikartojančio viduriavimo ar vėmimo. Ortostatinei (padėties) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidraciją ar skirti mineralokortikoidų ir (ar) simpatomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi medicinos pagalbos pasireiškus svaigulio, galvos sukimosi ar trumpo alpimo epizodams.

#### Užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų, kad VELCADE vartojantiems pacientams pasireiškė ULES. ULES yra reta, dažnai grįžtama, greitai progresuojanti nervų sistemos būklė, kuri gali pasireikšti priepuoliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, konfūzija, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia ULES, gydymas VELCADE turi būti nutrauktas.

#### Širdies nepakankamumas

Buvo atvejų, kai gydymas bortezomibu metu pacientams ūmiai prasidėjo arba paūmėjo stazinis širdies nepakankamumas ir (ar) pirmą kartą sumažėjo širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Skysčių susikaupimas gali būti skatinančiu faktoriumi širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams atsirasti. Rizikos faktorių susirgti širdies liga turinčius ar ja sergančius ligonius reikia atidžiai nuolat stebėti.

#### Elektrokardiogramos tyrimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pavienių QT intervalo pailgėjimo atvejų, kurių priežastinis ryšys nustatytas nebuvo.

### Plaučių sutrikimai

Retai yra buvę pranešimų apie nežinomos etiologijos ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS, angl., Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]) VELCADE gydomiems ligoniams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradėdant gydymą VELCADE, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems ar pasunkėjus jau esantiems plaučių klinikiniais simptomams (pvz., kosulys, dusulys), reikia nedelsiant atlikti ligonio ištyrimą ir tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą VELCADE, reikia įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime dėl recidyvuojančios ūminės mielogeninės leukemijos pradėjus gydymą didelės dozės citarabino (2 g/m<sup>2</sup> per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija kartu su daunorubicinu ir VELCADE, du ligoniai (iš dviejų) mirė ankstyvoje gydymo stadijoje dėl ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS) ir tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to šis specifinis skyrimo būdas kartu su didele citarabino doze (2 g/m<sup>2</sup> per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija nerekomenduojamas.

### Inkstų veiklos sutrikimas

Daugybine mieloma sergantiems pacientams dažnai būna inkstų komplikacijų. Pacientus, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Kepenų veiklos sutrikimas

Bortezomibą metabolizuoja kepenų fermentai. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, organizme bortezomibo ekspozicija būna padidėjusi. Šiuos pacientus reikia gydyti sumažintomis VELCADE dozėmis ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Kepenų reakcijos

Retais atvejais buvo pranešama apie atsiradusį kepenų nepakankamumą ligoniams, kurie kartu vartojo VELCADE ir kitų vaistinių preparatų, ir kurių sveikatos būklė buvo sunki. Buvo pranešimų ir apie kitas kepenų reakcijas, tokias kaip kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperbilirubinemija ir hepatitas. Tokie pakitimai gali išnykti nutraukus gydymą bortezomibu (žr. 4.8 skyrių).

### Naviko lizės sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmines ląsteles ir MLL ląsteles, dėl to gali atsirasti naviko lizės sindromo komplikacijos. Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso ligoniai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Šiuos ligonius būtina atidžiai stebėti ir taikyti tinkamas atsargumo priemonės.

### Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Pacientus, kurie bortezomibą vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti. Bortezomibą taip pat būtina atsargiai skirti kartu su CYP3A4 ar CYP2C19 substratais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia įsitikinti, kad geriamųjų hipoglikeminių vaistų vartojančių ligonių kepenų funkcija yra normali. Tokius ligonius gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

### Reakcijos, kurios gali būti susijusios su imuniniais kompleksais

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos, tokios, kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su išbėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pasitaikė nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkios reakcijos, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bortezomibas yra silpnas citochromo P450 (CYP) izofermentų 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 inhibitorius. Kadangi CYP2D6 įtaka bortezomibo metabolizmui yra maža (7 %),

nesitikima, kad CYP2D6 fenotipas, kai paciento organizme jo metabolinis aktyvumas yra silpnas, veiktų bendrą borteomibo dispoziciją.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės borteomibo *AUC* padidėjimą 35 % ( $PI_{90}$  % [1,032-1,772]), remiantis 12 pacientų duomenimis. Todėl pacientus, kuriems borteomibas yra skiriamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 17 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio borteomibo farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės borteomibo *AUC* sumažėjimą 45 %, remiantis 6 pacientų duomenimis. Todėl borteomibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonazolės preparatais) nerekomenduojama, nes gali sumažėti veiksmingumas.

Tame pačiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime vertinant silpnos CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio borteomibo farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas melfalano ir prednizono poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį borteomibo *AUC* padidėjimą 17 %, remiantis 21 paciento duomenimis. Nėra manoma, kad tai kliniškai svarbu.

Klinikinių tyrimų metu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamuosius hipoglikeminius vaistus, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija, todėl gali reikėti atidžiai sekti geriamuosius antidiabetinius preparatus vartojančių pacientų, gydomų VELCADE, gliukozės koncentraciją kraujyje ir prireikus koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų dozę.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 3 mėnesius po gydymo.

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie borteomibo ekspoziciją nėštumo metu nėra. Teratogeninio borteomibo poveikio galimybė nebuvo pakankamai iširta.

Neklinikinių tyrimų duomenimis, borteomibas neveikė žiurkių ir triušių embrionų bei vaisių raidos, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė. Tyrimų su gyvūnais borteomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų raidai iširti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). VELCADE nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti VELCADE.

VELCADE vartojančią nėščią moterį ar moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, išskyrus kai yra vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. VELCADE kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos žr. talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

## Žindymas

Nežinoma, ar bortezomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos žindomiems kūdikiams gydymo VELCADE metu žindymą reikia nutraukti.

## Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su VELCADE neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

VELCADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. VELCADE labai dažnai gali sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai sinkopę ir dažnai ortostatinę (nuo padėties priklausomą) hipotenziją ar neryškų matymą. Todėl gydymo metu pacientai privalo būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Gydymo VELCADE metu nedažnai buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: širdies nepakankamumą, naviko lizės sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus. Retais atvejais pasireiškė autonominė neuropatija. Gydymo VELCADE metu dažniausiai buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, vėmimą, nuovargį, karščiavimą, trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją, periferinę neuropatiją (įskaitant sensorinę), galvos skausmą, paresteziją, apetito sumažėjimą, dusulį, išbėrimą, juostinę pūslelinę ir mialgiją.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

##### *Daugybinė mieloma*

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos turėjo tyrėjų nurodytą mažiausiai galimą ar tikėtiną priežastinį ryšį su VELCADE vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5 476 pacientus, iš kurių 3 996 buvo gydyti VELCADE 1,3 mg/m<sup>2</sup> doze, ir išvardytos 7 lentelėje.

VELCADE buvo skirta iš viso 3 974 pacientams daugybinės mielomos gydymui.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant *MedDRA* žodyno 14.1 versiją. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gautos nepageidaujamos reakcijos, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu, yra taip pat įtrauktos.

7 lentelė. *Nepageidaujamos reakcijos daugybine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems vien tik VELCADE arba kartu su kitais vaistiniais preparatais*

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Juosiančioji pūslelinė (įskaitant diseminuotąją ir akių), plaučių uždegimas*, paprastoji pūslelinė*, grybelinė infekcija*
	Nedažni	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, herpes viruso infekcija*, herpes virusų sukeltas meningoencefalitas <sup>#</sup> , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su įtaisu susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija*, danties infekcija*
	Reti	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, povirusinis nuovargio sindromas

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Reti	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažni	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koaguliopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija <sup>#</sup>
	Reti	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, trombocitozė*, padidėjusio kraujo klampumo sindromas, trombocitų sutrikimas (NK), trombocitopeninė purpura, kraujo sutrikimas (NK), hemoraginė diatezė, limfocitinė infiltracija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Angioneurozinė edema <sup>#</sup> , padidėjęs jautrumas*
	Reti	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Kušingo sindromas*, hipertirozė*, neatitinkanti antidiurezinio hormono sekrecija
	Reti	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormali gliukozės koncentracija kraujyje*, hipokalcemija*, fermentų sutrikimas*
	Nedažni	Naviko lizės sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormali šlapimo rūgšties koncentracija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Reti	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių persikaupimas, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų sudėtinė stoka, vitamino B12 stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažni	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozinis sutrikimas*, sumišimas*, neramumas
	Reti	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Motorinė neuropatija, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*
	Nedažni	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, su smegenėlėmis susiję koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus demenciją)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas <sup>#</sup> , neurotoksiškumas, priepuolių sutrikimai*, poherpetinė neuralgija, kalbos sutrikimas*, neramių kojų sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės iškrypimas

	Reti	Kraujavimas į smegenis*, intrakranijinis kraujavimas (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvinių nervų paralyžius*, paralyžius*, parėzė*, presinkopė, smegenų kamieno sindromas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervo šaknelės pažeidimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nugaros smegenų suspaudimas, kognityvinis sutrikimas (NK), motorinės funkcijos sutrikimas, nervų sistemos sutrikimas (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija
Akių sutrikimai	Dažni	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*
	Nedažni	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, akies uždegimas*, dvejinimasis (diplopija), sausa akis*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Reti	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voko) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija <sup>#</sup> , įvairaus laipsnio regėjimo pakenkimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )*
	Nedažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesius)*, pakenkta klausos (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Reti	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažni	Širdies tamponada <sup>#</sup> , širdies bei kvėpavimo sustojimas*, širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, aritmija*, tachikardija*, palpitacijos, krūtinės angina, perikarditas (įskaitant skystį perikardo ertmėje)*, kardiomiopatija*, skilvelio disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), <i>Torsade de pointes</i> , nestabili krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažni	Cerebrovaskulinis priepuolis <sup>#</sup> , giliųjų venų trombozė*, kraujavimas (hemoragija)*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminį šoką), flebitas, veido ir kaklo paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenalinę)*, prasta periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių)*
	Reti	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venos spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*
	Nedažni	Plaučių embolija, skystis pleuros ertmėje, plaučių edema (įskaitant ūminę), kraujavimas iš plaučių alveolių <sup>#</sup> , bronchų spazmas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga*, hipoksemija*, kvėpavimo takų paburkimas*, hipoksija, pleuritas*, žagsėjimas, rinorėja, disfonija, švokštimas



	Reti	Kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, apnėja, pneumotoraksas, atelektazė, plautinė hipertenzija, atsikosėjimas krauju, hiperventiliacija, ortopnėja, pneumonitas, respiracinė alkalozė, tachipnėja, plaučių fibrozė, bronchų sutrikimas*, hipokapnija*, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija, spaudimo jausmas gerklėje, sausa gerklė, sustiprėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinės)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo išpūtimas, burnos ir ryklės skausmas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, meteorizmas
	Nedažni	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpos patinimas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantenu, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*, išeminis kolitas <sup>#</sup> , virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
	Reti	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės rauko atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakiurimas*, dantenu hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpos skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Kepenų fermentų pakitimai*
	Nedažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Reti	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Chiari sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas*, niežulys*, eritema, sausa oda
	Nedažni	Daugiaformė eritema, dilgėlinė, ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė <sup>#</sup> , <i>Stivens-Johnson</i> sindromas <sup>#</sup> , dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, žvynelinė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos <sup>#</sup> , spuogai*, pūslė*, pigmentacijos sutrikimas*
	Reti	Odos reakcija, Jessnerio limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmuruota oda ( <i>Livedo reticularis</i> ), odos sukietėjimas, papulė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažni	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas
	Nedažni	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatijos*, sunkumo pojūtis
	Reti	Rabdomiolizė, smilkininio apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulo sutrikimas, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovijinė cista

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų veiklos sutrikimas*
	Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas*, šlapimo takų infekcija*, šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai*, hematurija*, šlapimo susilaikymas, šlapinimosi sutrikimas*, proteinurija, azotemija, oligurija*, padažnėjęs šlapinimasis
	Reti	Šlapimo pūslės dirginimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Kraujavimas iš makšties, lyties organų skausmas*, erekcijos disfunkcija
	Reti	Sėklidžių sutrikimas*, prostatitas, krūties sutrikimas moterims, antsėklidžio skausmingumas, epididimitas, mažojo dubens skausmas, vulvos išopėjimas
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Reti	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi yda, ichtiozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), drebulys, skausmas*, bendras negalavimas*
	Nedažni	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, eisenos sutrikimas, šalčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jutimas, injekcijos vietos skausmas*
	Reti	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, nekardialinis krūtinės skausmas, kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažni	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalus kraujo tyrimas*, padidėjęs C-reaktyvaus baltymo kiekis
	Reti	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormalus radinys elektrokardiogramoje (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjusi troponino I koncentracija, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pargriuvimas, sumušimas
	Reti	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Reti	Makrofagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

\* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal MedDRA grupavimas

# Nepageidaujama reakcija gauta po vaistinio preparato patekimo į rinką

### Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

VELCADE saugumo duomenys 240 MLL sergusių pacientų, gydytų VELCADE 1,3 mg/m<sup>2</sup> doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu [R-CHOP], santykinai atitiko duomenis, stebėtus daugybine mieloma sergantiems pacientams, o pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą, nustatytos kaip susijusios su kombinuotu gydymu (VcR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinių dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į

vaistinių preparatą negalima priskirti vien tik VELCADE. Pastebimi skirtumai MLL sergančių pacientų populiacijoje, palyginti su daugybinės mielomos tyrimuose dalyvavusiais pacientais, buvo  $\geq 5\%$  didesnis hematologinių nepageidaujamų reakcijų (neutropenijos, trombocitopenijos, leukopenijos, anemijos, limfopenijos), periferinės sensorinės neuropatijos, hipertenzijos, karščiavimo, plaučių uždegimo, stomatito ir plaukų pažeidimų dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos kaip pasireiškusios  $\geq 1\%$  dažnumu, panašiu ar didesniu dažnumu VcR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su VcR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, yra išvardytos toliau esančioje 8 lentelėje. Be to, yra įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą, kurios buvo nustatytos VcR-CAP grupėje ir tyrėjo nuomone turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį su VELCADE, remiantis istoriniais daugybinės mielomos tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 8 lentelė buvo paruošta naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

8 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti VcR-CAP

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juosiančioji pūslelinė ( <i>herpes zoster</i> ) (įskaitant diseminuotą ir akių), herpes viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė ( <i>herpes simplex</i> )*
	Nedažni	Hepatitis B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas*
	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, pakitusi gliukozės koncentracija kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Miego sutrikimai ir sutrikdymai*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Neuropatijos*, motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), encefalopatija*, periferinė sensomotorinė neuropatija, galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas *
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesį)*
	Nedažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )*, pakenkta klausa (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą)
Širdies sutrikimai	Dažni	Širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), aritmija*, širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, miokardo išemija, skilvelių disfunkcija*
	Nedažni	Širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką)

Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kosulys*, žagsėjimas
	Nedažni	Ūminis kvėpavimo distreso sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinių)*, pilvo pūtimas, dispepsija, burnos ir ryklės skausmas*, gastritas*, burnos išopėjimas*, pilvo diskomfortas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)
	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*
	Dažni	Niežulys*, dermatitas*, išbėrimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Raumenų spazmai*, raumenų ir kaulų skausmas*, galūnės skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo takų infekcija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, reakcija injekcijos vietoje*, bendras negalavimas*
Tyrimai	Dažni	Hiperbilirubinemija*, pakitę baltymų analizės rodmenys*, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris

\* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas.

#### Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Herpes zoster viruso reaktyvacija*

##### Daugybė mieloma

Profilaktiškai naudojami antivirusiniai vaistiniai preparatai buvo skiriami 26 % pacientų Vc+M+P grupėje. *Herpes zoster* pasireiškė 17 % Vc+M+P grupės pacientų, kuriems nebuvo profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai, palyginti su 3 % pacientų, kuriems profilaktiškai buvo skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai.

##### Mantijos ląstelių limfoma

Priešvirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) VcR-CAP grupėje. Juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*) VcR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta priešvirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta priešvirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

##### *Hepatitis B viruso (HBV) reaktivacija ir infekcija*

##### Mantijos ląstelių limfoma

HBV infekcija su mirtina baigtimi pasireiškė 0,8 % (n = 2) gydymo be VELCADE grupės (kai skirtas rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; R-CHOP) pacientų ir 0,4 % (n = 1) pacientų, vartojusių VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP). Bendras hepatitis B infekcijų dažnis pacientų, gydytų VcR-CAP ar R-CHOP, grupėse buvo panašus (atitinkamai 0,8 %, palyginti su 1,2 %).

*Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuoto gydymo planą*

**Daugybinė mieloma**

Tyrimų, kurių metu VELCADE buvo skirtas indukciniam gydymui kartu su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) bei deksametazonu-talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis, periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuoto gydymo planus, dažnis yra nurodytas toliau esančioje lentelėje.

*9 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis indukcinio gydymo metu pagal toksiškumą ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	<i>IFM-2005-01</i>		<i>MMY-3010</i>	
	VDDx (N = 239)	VcDx (N = 239)	TDx (N = 126)	VcTDx (N = 130)
PN dažnis (%)				
Visų laipsnių PN	3	15	12	45
≥ 2 laipsnio PN	1	10	2	31
≥ 3 laipsnio PN	< 1	5	0	5
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas; VcDx = VELCADE, deksametazonas; TDx = talidomidas, deksametazonas; VcTDx = VELCADE, talidomidas, deksametazonas; PN = periferinė neuropatija.

Pastaba. Periferinė neuropatija apima pasirinktas sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija ir polineuropatija.

**Mantijos ląstelių limfoma**

Tyrimo LYM-3002 metu, kai VELCADE buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidą, doksorubicinu ir prednizonu (R-CAP), periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuoto gydymo planus yra pateiktas toliau esančioje lentelėje.

*10 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis tyrimo LYM-3002 metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
PN dažnis (%)		
Visų laipsnių PN	30	29
≥ 2 laipsnio PN	18	9
≥ 3 laipsnio PN	8	4
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=VELCADE, rituksimabas, ciklofosfamidą, doksorubicinas ir prednizonas; R-CHOP = rituksimabas, ciklofosfamidą, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; PN = periferinė neuropatija.

Periferinė neuropatija apima pasirinktas sąvokas: periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

*Senyvi pacientai, sergantys MLL*

VcR-CAP grupėje 42,9 % ir 10,4 % pacientų buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir ≥ 75 metų. Nors pacientai, kuriems buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo VcR-CAP ir R-CHOP, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis VcR-CAP grupėje buvo 68 %, palyginti su 42 % R-CHOP grupėje.

*Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis, gydymas*

Tyrimo, kurio metu VELCADE pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal planą, kurio sudėtyje buvo VELCADE, duomenimis, dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ne mažiau kaip 25 % pacientų, buvo trombocitopenija (55 %), neuropatija (40 %), anemija (37 %), viduriavimas (35 %) ir vidurių užkietėjimas (28 %). Visų sunkumo laipsnių periferinė neuropatija ir ≥ 3 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė atitinkamai 40 % ir 8,5 % pacientų.

**Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas**

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pavartojusiems pacientams staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimis. Apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus žr. 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio borteomibui nėra. Įvykus perdozavimui, turi būti stebimi pagrindiniai ligo gvybieniai rodikliai ir taikomas atitinkamas palaikomas gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (skiriant skysčius, kraujospūdį didinančius preparatus ir [ar] širdies raumens susitraukimą stiprinančius medikamentus) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX32.

#### Veikimo mechanizmas

Borteomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas tam, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino - proteosomos kelias vaidina pagrindinį vaidmenį reguliuojant specifinių baltymų apykaitą. Taip jie palaiko ląstelės homeostazę. 26S proteosomos slopinimas apsaugo nuo šios kryptingos proteolizės ir veikia daugybę signalinių kaskadų ląstelės viduje, kas galiausiai sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Borteomibas yra labai selektyvus proteosomai. Esant 10 µM koncentracijai borteomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1 500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam iš eilės pagal selektyvumą jo veikiamam fermentui. Proteosomos slopinimo kinetika buvo tiriama *in vitro*. Nustatyta, kad borteomibo disociacijos nuo proteosomos pusperiodis ( $t_{1/2}$ ) yra 20 min. Tai rodo, kad borteomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamo pobūdžio.

Borteomibo skatinama proteosomos inhibicija vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais, vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliacinių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo seką ir branduolinio faktoriaus kapa B (NF-kB) aktyvinimą, pokyčiai. Dėl proteosomos slopinimo sustoja ląstelės ciklas ir įvyksta apoptozė. NF-kB yra transkripcijos faktorius, kurio aktyvinimas svarbus daugeliui tumorogenezės aspektų, iš jų ląstelės augimui ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai ir metastazavimui. Sergant mieloma, borteomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpų mikroaplinka.

Ekspirimentais nustatyta, kad borteomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms, ir kad vėžinės ląstelės būna daug jautresnės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui negu normalios ląstelės. Borteomibas *in vivo* slopina įvairių ikiklinikinių naviko modelių, tarp jų ir daugybinės mielomos, naviko augimą.

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad borteomibas didina osteoblastų diferenciaciją ir aktyvumą bei slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugybine mieloma su toli pažengusia osteolizine liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti borteomibu.

#### Klinikinis veiksmingumas anksčiau negydytos daugybinės mielomos atveju

Buvo atliktas perspektyvinis III fazės, tarptautinis, atsitiktinių imčių (1:1), atviras klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai, siekiant nustatyti, ar vartojant VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> leidžiamo į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) pailgėja laikas

iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizono (60 mg/m<sup>2</sup>) poveikiu pacientams, negydytiems nuo daugybinės mielomos. Gydytas buvo taikomas daugiausia 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio. Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – europidai, o jų medianinis funkcinės būklės Karnofsky indeksas buvo 80. Pacientai sirgo IgG/IgA/lengvųjų grandinių mieloma 63 %/25 %/8 % atvejų, medianinis hemoglobino kiekis buvo 105 g/l ir medianinis trombocitų kiekis – 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Pacientų, kurių kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., santykis grupėse buvo panašus (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis (laikas iki ligos progresavimo) yra pasiekta, ir pacientams, vartojusiems M+P, buvo pasiūlyta gydytis Vc+M+P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. Vc+M+P gydymo grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas (RS = 0,695, p = 0,00043), nežiūrint, koks buvo tolesnis gydymas, įskaitant gydymo režimus, kurių pagrindą sudarė VELCADE. Vc+M+P gydymo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 56,4 mėnesio, palyginti su 43,1 mėnesio M+P gydymo grupėje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. VISTA tyrimo veiksmingumo rezultatai, galutiniai atnaujinti išgyvenamumo duomenis

<b>Veiksmingumo vertinamoji baigtis</b>	<b>Vc+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
<b>Laikas iki ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	20,7 mėn. (17,6; 24,7)	15,0 mėn. (14,1; 17,9)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	18,3 mėn. (16,6; 21,7)	14,0 mėn. (11,1; 15,0)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Bendras išgyvenamumas*</b>		
Atvejų (mirties) skaičius (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	56,4 mėn. (52,8, 60,9)	43,1 mėn. (35,3, 48,3)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Atsako dažnis</b>		
Populiacijos <sup>e</sup> skaičius = 668	n = 337	n = 331
VR <sup>f</sup> skaičius (%)	102 (30)	12 (4)
DA <sup>f</sup> skaičius (%)	136 (40)	103 (31)
nVR skaičius (%)	5 (1)	0
VR+DA <sup>f</sup> skaičius (%)	238 (71)	115 (35)
p-reikšmė <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Serumo M baltymo sumažėjimas</b>		
Populiacijos <sup>g</sup> skaičius = 667	n = 336	n = 331
≥90 % skaičius (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Laikas iki pirmojo atsako VR + DA grupėje</b>		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
<b>Atsako trukmės mediana<sup>a</sup></b>		
VR <sup>f</sup>	24,0 mėn.	12,8 mėn.

VR+DA <sup>f</sup>	19,9 mėn.	13,1 mėn.
<b>Laikas iki kito gydymo</b>		
Atvejų skaičius (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	27,0 mėn. (24,7; 31,1)	19,2 mėn. (17,0; 21,05)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-reiškė <sup>c</sup>	<0,000001	

<sup>a</sup> Įvertinta Kaplano ir Mejerio metodu.

<sup>b</sup> Rizikos santykis įvertintas, remiantis Kokso proporcinė rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriams: beta 2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo Vc+M+P pranašumą.

<sup>c</sup> Nominali p-reiškė paremta stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijumi (angl. *stratified log-rank test*), pritaikytu stratifikavimo faktoriams: beta 2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

<sup>d</sup> Atsako dažnio p-reiškė (VR+DA) pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadratinį kriterijų (angl. *Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test*), pritaikytą stratifikavimo faktoriams.

<sup>e</sup> Atsako populiacija apima pacientus, kurių ligą buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu.

<sup>f</sup> VR = visiška remisija; DA = dalinis atsakas. EBMT kriterijai.

<sup>g</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, sergantys sekretuojančia liga.

\* Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. mėn. – mėnesiai.

PI = pasikliautinis intervalas.

#### *Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija*

Du atsitiktinių imčių, atviri daugiacentriai III fazės tyrimai (*IFM-2005-01*, *MMY-3010*) buvo atlikti, kad parodyti VELCADE saugumą ir veiksmingumą, skiriant kombinuotą gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais indukciniam gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją pacientams su anksčiau negydyta daugybine mieloma.

Tyrimo *IFM-2005-01* metu VELCADE vartojimas kartu su deksametazonu [VcDx, n = 240] buvo palygintas su gydymu vinkristinu – doksorubicinu - deksametazonu [VDDx, n = 242]. VcDx grupės pacientai buvo gydyti keturis 21-os dienos ciklus, kiekvieno jų metu jie vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> į veną du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) ir geriamąjį deksametazoną (40 mg per parą nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 9-os iki 12-os dienos 1-o ir 2-o gydymo ciklų metu bei nuo 1-os iki 4-os dienos 3-io ir 4-o gydymo ciklų metu).

Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos atitinkamai 198 (82 %) ir 208 (87 %) VDDx ir VcDx grupių pacientams. Daugumai pacientų buvo atlikta viena persodinimo procedūra. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 48 % pacientų buvo didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių VcDx grupėje. Gydymo ciklų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai.

Pirminė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis (VR+nVR) po indukcinio gydymo. Buvo stebėtas statistškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo VELCADE kartu su deksametazonu grupės naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė atsako po po persodinimo dažnį (VR+nVR, VR+nVR+VGPR+DA), laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. *IFM-2005-01* tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	VcDx	VDDx	ŠS; 95% PI; p-reiškė <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	N=240 (ITT populiacija)	N=242 (ITT populiacija)	
AD (po indukcinio gydymo) *VR+nVR VR+nVR+ LGDA +DA % (95% PI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001



<i>AD (po transplantacijos)<sup>b</sup></i> VR+nVR VR+nVR+ LGDA +DA % (95% PI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179
---	--	--	--

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; *ITT* = angl., *intent to treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija; AD = atsako dažnis; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, deksametazonas; VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; ŠS = šansų santykis.

\* Pirminė vertinamoji baigtis.

<sup>a</sup> Atsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p-reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

<sup>b</sup> Nurodo atsako dažnį po antrojo persodinimo tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas antrasis persodinimas (42 iš 240 [18%] VcDx grupėje ir 52 iš 242 [21%] VDDx grupėje).

Pastaba. ŠS> 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Vc, pranašumą.

Tyrime *MMY-3010* indukcinis gydymas VELCADE kartu su talidomidu ir deksametazonu [VcTDx, n = 130] buvo palygintas su gydymu talidomidu - deksametazonu [TDx, n = 127]. VcTDx grupės pacientai buvo gydyti šešis 4 savaičių ciklus, kurių kiekvieno metu vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> dozė buvo skirta du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-os iki 28-os dienos), deksametazoną (40 mg dozė per burną buvo skirta nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 8-os iki 11-os dienos) ir talidomidą (50 mg paros dozė per burną buvo skirta 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau skirta 200 mg paros dozė).

Viena autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta atitinkamai 105 (81 %) ir 78 (61 %) VcTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. VcTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai palyginti su 56 metais, 99 % pacientų, palyginti su 98 %, buvo baltųjų rasės, ir 58 % pacientų, palyginti su 54 %, buvo vyrai. 12 % VcTDx grupės pacientų buvo citogenetiškai klasifikuoti kaip didelės rizikos, palyginti su 16 % pacientų TDx grupėje. Gydymo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės, o gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 6,0 ir buvo pastovi tarp gydymo grupių. Pirminės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VR+nVR). Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo VELCADE kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. *MMY-3010* tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	VcTDx	TDx	ŠS; 95% PI; p-reikšmė <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N=130 ( <i>ITT</i> populiacija)	N=127 ( <i>ITT</i> populiacija)	
* <i>AD (po indukcinio gydymo)</i> VR+nVR VR+nVR +DA % (95% PI)	49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup> 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
* <i>AD (po transplantacijos)</i> VR+nVR VR+nVR +DA % (95% PI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup> 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; *ITT* = angl., *intent to treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija; AD = atsako dažnis; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, talidomidai, deksametazonas; TDx=talidomidai, deksametazonas; DA = dalinis atsakas, ŠS = šansų santykis.

\* Pirminė vertinamoji baigtis.

<sup>a</sup> Atsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p-reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

Pastaba. ŠS> 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Vc, pranašumą.

#### Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar atsparios daugybinės mielomos atveju

VELCADE (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose ligoniams skiriant 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę. Viename iš jų (III fazės atsitiktinių imčių palyginamasis klinikinis tyrimas (APEX)) 669 ligoniams su atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugybine mieloma, kurie jau anksčiau buvo gydyti 1-3 gydymo metodais, VELCADE poveikis buvo palygintas su deksametazono (Dex) poveikiu. Kitame II fazės vienos imties klinikiname tyrime VELCADE

poveikis buvo analizuojamas 202 atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugybine mieloma sirgusiems ligoniams, kurie anksčiau jau buvo gydyti mažiausiai 2 gydymo būdais ir kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu.

III fazės klinikinio tyrimo metu VELCADE gydytiems ligoniams, palyginti su deksametazonu gydytų tiriamųjų grupe, buvo stebimas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki ligos progresavimo, žymiai ilgesnis išgyvenamumas ir reikšmingai didesnis nustatyto atsako į gydymą skaičius. Šie dėsningumai pasireiškė tiek tarp visų ligonių, tiek ir analizuojant pacientus, kurie anksčiau jau buvo gydyti 1 gydymo metodu (žr. 14 lentelę). Suplanuotos tarpinės analizės metu gautų rezultatų pagrindu ligonių įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems į deksametazono gydymo imtį atrinktiems ligoniams nepriklausomai nuo ligos būklės buvo siūlomas gydymas VELCADE. Dėl tokio ankstyvo perėjimo išgyvenusių ligonių stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Tiek tarp paskutiniam anksčiau taikytam gydymui atsparia liga sirgusių ligonių, tiek ir tarp pacientų, kurių liga nebuvo atspari gydymui, VELCADE gydytiems ligoniams nustatyti bendro išgyvenamumo ir atsako į gydymą rezultatai buvo ženkliai geresni.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų ligonių 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų amžiaus ar senesni. Nepriklausomai nuo amžiaus, atsako į gydymą parametrai kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP) buvo ženkliai geresni VELCADE gydymo grupėje. Nepriklausomai nuo beta 2-mikroglobulino koncentracijos pradinio įvertinimo metu visi vaisto veiksmingumo rodikliai (laikas iki ligos progresavimo (LIP), bendras išgyvenamumas ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni VELCADE gydytų ligonių grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant pacientus su gydymui atsparia liga, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės nurodytus kriterijus. Visų įtrauktų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 17 mėnesių (nuo < 1 iki 36+ mėnesių). Šis išgyvenamumas buvo ilgesnis už 6-9 mėnesių išgyvenamumo medianą, konsultuojančių klinikinių tyrėjų numatomą panašioms pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendrosios būklės, 13-osios chromosomos išnykimo, ankstesnių gydymo būdų skaičiaus ir tipo. Atsakas pasireiškė 32 % (10 iš 32) pacientų, anksčiau gydytų 2 ar 3 gydymo būdais, ir 31 % (21 iš 67) pacientų, anksčiau gydytų daugiau kaip 7 gydymo būdais.

14 lentelė. II fazės ir III fazės (APEX) klinikinio tyrimų ligos vertinamųjų baigčių santrauka

	III fazė		III fazė		III fazė		II fazė
	Visi ligoniai		1 ankstesnis gydymo būdas		> 1 ankstesnis gydymo būdas		≥ 2 ankst. gyd. būdai
Laiko įtakoti rodikliai	Vc n = 333a	Dex n = 336a	Vc n = 132a	Dex n = 119a	Vc n = 200a	Dex n = 217a	Vc n = 202a
LIP, dienos [95 % PI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 m. išgyvenamumas, % [95 % PI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<b>Geriausias atsakas (%)</b>	<b>Vc n = 315c</b>	<b>Dex n = 312c</b>	<b>Vc n = 128</b>	<b>Dex n = 110</b>	<b>Vc n = 187</b>	<b>Dex n = 202</b>	<b>Vc n = 193</b>
VR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VR + nVR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
VR + nVR + DA	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
VR + nVR + DA + MA	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Trukmės mediana</b> Dienos (mėnesiai)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*

<b>Laikas iki atsako VR + DA (dienos)</b>	43	43	44	46	41	27	38*
---	----	----	----	----	----	----	-----

<sup>a</sup> Ketinamų gydyti ligonių (angl., *intent to treat [ITT]*) populiacija.

<sup>b</sup> p-reikšmė pagal stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijų (angl. *stratified log-rank test*); analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą;  $p < 0,0001$ .

<sup>c</sup> Pacientų su pasiektu atsaku į gydymą populiacijoje buvo ligoniai, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie gydymo tikslais gavo bent I tiriamojo vaistinio preparato dozę.

<sup>d</sup> p-reikšmė pagal Cochran-Mantel Haenszel chi kvadrato kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą.

\* VR+DA+MA \*\*VR = VR (IF-); nVR = VR (IF+).

NA = neaktualu, NV = nebuvo vertinama

LIP = laikas iki progresavimo.

PI = pasikliautinis intervalas.

Vc = VELCADE; Dex = deksametazonas.

VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija.

DA = dalinis atsakas; MA = minimalus atsakas.

II fazės klinikinio tyrimo protokolais pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik VELCADE buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, leido gydymui kartu su VELCADE skirti dideles deksametazono dozes. Gydymas VELCADE ir deksametazono kombinacija buvo taikytas iš viso 74 ligoniams. Taikant sudėtinį gydymą, 18 % pacientų atsakas į gydymą buvo gautas arba pagerėjo [MA (11 %) arba DA (7 %)].

#### *Kombinuotas gydymas, VELCADE vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu (tyrimas DOXIL-MMY-3001)*

Atviru būdu daugelyje centrų buvo atliktas III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo VELCADE kartu su pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas bei liga neprogresavo, taikant gydymo planą, kurio pagrindą sudarė antraciklinai, palyginti su monoterapija VELCADE. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo LIP, o antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VR + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl., *the European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT]*) kriterijus.

Pagal protokolą suplanuoti tarpinė analizė (pagrįsta 249 LIP atvejais) paskatino nutraukti tyrimą anksčiau numatytojo laiko dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE ir pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu. LIP mediana truko 6,5 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija VELCADE, palyginti su 9,3 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE ir pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu. Šie duomenys, nors ir nėra galutiniai, įtraukti į pagal protokolą apibrėžtą galutinę analizę.

Galutinė BI duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija VELCADE, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; nuo 25,2 iki 36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE kartu su pegiliuotu liposominiu dokсорubicinu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

#### *Kombinuotas gydymas, VELCADE vartojant kartu su deksametazonu*

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota išplitusi daugybinė mieloma, gydymo VELCADE ir VELCADE vartojimo kartu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė suderintų porų duomenų analizė, kuira norėta palyginti VELCADE vartojimo neatsitiktiniu būdu kartu su deksametazonu grupės duomenis (atviru būdu atliktas II fazės tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos VELCADE grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu (M34101-039 [APEX] ir DOXIL MMY-3001), esant tokiai pat indikacijai.

Suderintų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., VELCADE vartojimo kartu su deksametazonu) pacientų ir palyginimo grupės (pvz., VELCADE vartojimo) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į iškraipiančiuosius veiksnius, individualiai

suporuojant tiriamųjų duomenis. Tai sumažina klaidas dėl iškraipiančių veiksnių įtakos, kai gydymasis poveikis įvertinamas, naudojant ne atsitiktiniu būdu gautus duomenis. Buvo nustatytos 127 suderintos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VR + DA) (šansų santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), LIP pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su monoterapija VELCADE.

Duomenys apie daugybinės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą VELCADE yra riboti. II fazės atviras vienos grupės tyrimas MMY-2036 (*RETRIEVE*) buvo atliktas siekiant nustatyti pakartotinio gydymo VELCADE veiksmingumą ir saugumą. Vienas šimtas trisdešimt pacientų ( $\geq 18$  metų), sergančių daugine mieloma, kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal planą, kurio sudėtyje buvo VELCADE, buvo pakartotinai gydyti, nustačius ligos progresavimą. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, VELCADE buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę (n=93) arba  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n=37) dozę, kuri buvo vartota 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą kiekvienos iš 3 savaitių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas, arba kartu su deksametazonu, atsižvelgiant į įprastą priežiūrą. Deksametazonas buvo skiriamas kartu su VELCADE 83 pacientams pirmojo ciklo metu, ir pakartotinio gydymo VELCADE ciklų metu deksametazonas buvo skirtas vartotas papildomiems 11 pacientų. Pirminė vertinamoji baigtis buvo geriausiai patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą, įvertinus pagal *EBMT* kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VR + DR) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

#### Klinikinis veiksmingumas gydant anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL) sergančius pacientus

Tyrimas LYM-3002 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas kombinuoto gydymo VELCADE, rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP; n = 243) veiksmingumas ir saugumas su gydymo rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP; n = 244) veiksmingumu ir saugumu suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta MLL (II, III ar IV stadijos). VcR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup>; 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 11-ąją dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabo į veną 1-ąją dieną, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido į veną 1-ąją dieną, 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicino į veną 1-ąją dieną ir 100 mg/m<sup>2</sup> prednizono per burną nuo pirmosios iki 5-oios dienos 21 dienos trukmės VELCADE gydymo ciklo metu. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas 6-ąjį ciklą, buvo paskirti du papildomi gydymo ciklai. Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP), remiantis nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį iki ligos progresavimo (LIP), laikotarpį iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmę (LBG), bendrojo atsako dažnį (BAD) ir visiškos remisijos (VR/nVR) dažnį, bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir atsako trukmę.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abiejose gydymo grupėse iš esmės buvo panašūs: pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 74 % tiriamųjų buvo vyrai, 66 % buvo baltųjų rasės ir 32 % – azijiečiai, 69 % pacientų buvo MLL aptikta kaulų čiulpų aspirate ir (arba) kaulų čiulpų biopsijos medžiagoje, 54 % pacientų buvo įvertinti  $\geq 3$  Tarptautinio prognostinio indekso (TPI) balais ir 76 % buvo diagnozuota IV stadijos liga. Gydymo trukmė (mediana = 17 savaitių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % VcR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys yra pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Tyrimo LYM-3002 veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
<b>Išgyvenimas ligai neprogresuojant (NPK)<sup>a</sup></b>			
Reiškiniai n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	SR <sup>b</sup> (95 % PI)=0,63 (0,50;0,79)
Mediana <sup>c</sup> (95 % PI) (mėnesiais)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-reikšmė <sup>d</sup> < 0,001
<b>Atsako dažnis</b>			
n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
Bendra visiška remisija (VR+nVR) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	ŠS <sup>e</sup> (95 % PI)=1,688 (1,148; 2,481) p-reikšmė <sup>g</sup> =0,007
Bendras atsakas (VR+nVR+DA) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	ŠS <sup>e</sup> (95 % PI)=1,428 (0,749; 2,722) p-reikšmė <sup>g</sup> =0,275

<sup>a</sup> Remiantis nepriklausomos peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu (tik radiologiniai duomenys).

<sup>b</sup> Santykinės rizikos rodiklis pagrįstas Cox modeliu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo VcR-CAP naudai.

<sup>c</sup> Remiantis Kaplan-Meier ribiniais įverčiais.

<sup>d</sup> Remiantis log rank testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel bendrojo atsako šansų santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip sluokniavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Šansų santykis (ŠS) > 1 rodo pranašumą gydymo VcR-CAP naudai.

<sup>f</sup> Apima visus VR + nVR: pagal NPK, kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

<sup>g</sup> P-reikšmė, remiantis Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato testu, kaip sluokniavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.

<sup>h</sup> Apima visus radiologinius VR + nVR + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

VR = visiška remisija. nVR = nepatvirtinta visiška remisija. DA = dalinis atsakas. PI = pasikliautinis intervalas. SR = santykinė rizika. ŠS = šansų santykis. ITT = angl. *Intent to Treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija.

ILNP mediana tyrėjo įvertinimu truko 30,7 mėnesio VcR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika [SR] = 0,51; p < 0,001). Statistiškai reikšminga nauda (p < 0,001) gydymo VcR-CAP grupėje, palyginti su R-CHOP grupe, buvo nustatyta LIP (mediana 30,5 mėnesio, palyginti su 16,1 mėnesio), LIKG (mediana 44,5 mėnesio, palyginti su 24,8 mėnesio) ir LBG (mediana 40,6 mėnesio, palyginti su 20,5 mėnesio). Visiškos remisijos trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio VcR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė VcR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Esant 40 mėnesių stebėjimo trukmės medianai, BI mediana (56,3 mėnesio R-CHOP grupėje ir nepasiekta VcR-CAP grupėje) buvo geresnė VcR-CAP grupėje (apskaičiuotoji SR = 0,80; p = 0,173). Buvo stebėta pailgėjusio bendrojo išgyvenimo tendencija, palankesnė VcR-CAP grupėje, apskaičiuotasis išgyvenimo 4 metus dažnis R-CHOP grupėje buvo 53,9 %, o VcR-CAP grupėje – 64,4 %.

#### Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo VELCADE saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atviras ne atsitiktinių imčių I/II fazės tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, nebuvo gauta, ir konkrečiai VELCADE nesunkino organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažaidos. Žvalgomosios veiksmingumo analizės duomenimis, ištyrus 49 įvertinamus pacientus, kurie buvo gydyti didžiausiomis leidžiamomis 1,6 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per savaitę ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę dozėmis, buvo nustatytas 67,3 % atsako, įvertinto pagal hematologinį (M-baltymo) atsaką, dažnis (įskaitant 28,6 % visiško atsako dažnį). Šių dozių kohortose nustatytas bendro išgyvenamumo vienerius metus dažnis buvo 88,1 %.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti VELCADE tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis daugybinei mielomai ir mantijos ląstelių limfomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Vienuolikai daugybine mieloma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis nei 50 ml/min., po 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozės boliuso injekcijos į veną vidutinė aukščiausia bortezomibo koncentracija plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių vidutinė aukščiausia bortezomibo koncentracija plazmoje svyravo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m<sup>2</sup> dozės ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozės.

### Pasiskirstymas

Vidutinis bortezomibo pasiskirstymo tūris (V<sub>d</sub>) po vienkartinės ar kartotinių 1,0 mg/m<sup>2</sup> arba 1,3 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato dozių į veną daugybine mieloma sergantiems pacientams svyravo nuo 1 659 l iki 3 294 l. Tai reiškia, kad bortezomibas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose. Kai bortezomibo koncentracija yra 0,01-1,0 µg/ml, su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* susijungia vidutiniškai 82,9 % vaistinio preparato. Su plazmos baltymais susijungusio bortezomibo frakcija nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

### Biotransformacija

Tyrimuose *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir komplementarios DNR išreikštais citochromo P450 izofermentais nustatyta, kad bortezomibas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu, veikiant citochromo P450 izofermentams 3A4, 2C19 ir 1A2. Pagrindinis metabolizmo būdas yra deboronavimas, kurio metu atsiranda du deboronuoti metabolitai, kurie vėliau yra hidroksilinami ir virsta keliais metabolitais. Deboronuoti bortezomibo metabolitai nepasižymi 26S proteosomą slopinančiu poveikiu.

### Eliminacija

Vidutinio bortezomibo pusinės eliminacijos periodo (t<sub>1/2</sub>) po kartotinių dozių ribos yra 40-193 val. Bortezomibas iš organizmo yra šalinamas greičiau po pirmos dozės, palyginti su kartotinėmis dozėmis. Vidutinis bendras klirensas iš organizmo po pirmos 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozių svyravo atitinkamai nuo 15 l/val. iki 32 l/val. ir nuo 18 l/val. iki 32 l/val.

### Specialių grupių pacientai

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Kepenų veiklos sutrikimo įtaka bortezomibo farmakokinetikai buvo įvertinta I fazės tyrime per pirmąjį gydymo ciklą, kurio metu buvo gydytas 61 pacientas visų pirma su solidiniais navikais ir įvairaus laipsnio kepenų pakenkimu, kuriems buvo skirtos nuo 0,5 iki 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomibo dozės.

Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, lengvas kepenų veiklos sutrikimas neturėjo įtakos pagal dozę koreguotam bortezomibo AUC. Vis dėlto, pagal dozę koreguoto bortezomibo AUC vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir šie pacientai turi būti atidžiai stebimi (žr. 6 lentelę 4.2 skyriuje).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems yra įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos (CrCL ≥ 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), lengvo inkstų veiklos sutrikimo (CrCL = 40-59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimo (CrCL = 20-39 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) ir sunkaus inkstų veiklos sutrikimo (CrCL < 20 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Tyrime dalyvavo ir pacientai (n = 8), kuriems buvo atliekamos dializės ir vartojama vaistinio preparato dozė po dializės seanso. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiamos nuo 0,7 mg/m<sup>2</sup> iki 1,3 mg/m<sup>2</sup> VELCADE dozės. VELCADE ekspozicija (nuo dozės priklausomas AUC ir C<sub>max</sub>) visose grupėse buvo panaši (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatytas teigiamas klastogeninis bortezomibo aktyvumas (struktūrinės chromosominės aberacijos) atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su kuniškųjų žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis, vartojant tik 3,125 µg/ml koncentraciją, kuri buvo mažiausia vertinta koncentracija. Atliekant *in vitro* mutageninio poveikio testą (*Ames* testą) ir *in vivo* mikrobranduolių testą pelėms, bortezomibo genotoksinio poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių raidai tyrimai parodė, kad preparatas pavojingas embriono ir vaisiaus gyvybei, jei dozės patelei buvo toksinės, tačiau tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nepastebėta, jei dozės patelei buvo mažesnės negu toksinės dozės. Vaisingumo tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriama bendrojo toksinio poveikio tyrimų metu. Šešių mėnesių žiurkių tyrimo metu nustatytas degeneracinis poveikis ir sėklidėms, ir kiaušidėms. Todėl manoma, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vaisingumui. Perinatalinės ir postnatalinės raidos tyrimų neatlikta.

Daugiacikliai bendrojo toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, parodė, kad labiausiai veikiami organai yra virškinimo traktas (toksinis poveikis pasireiškia vėmimu ir (ar) viduriavimu), hemopoezinis ir limfinis audinys (pasireiškia citopenija periferiniame kraujyje, limfinio audinio atrofija, sumažėja hemopoezinių kaulų čiulpų ląstelių skaičius), taip pat pasireiškia periferinė neuropatija (beždžionėms, pelėms ir šunims), apimanti sensorinių nervų aksonus, bei neryškūs inkstų pokyčiai. Nutraukus gydymą, visi šie paveikti organai iš dalies ar visiškai atsigavo.

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad bortezomibas, jei ir prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, tai labai mažai, ir šių duomenų reikšmė žmonėms nėra žinoma.

Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną sušvirkštos maždaug nuo dviejų iki trijų kartų didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje skaičiuojant mg/m<sup>2</sup> žmogaus kūno paviršiaus ploto, vaisto dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, širdies raumens susitraukiamumo sumažėjimu, hipotenzija ir mirtimi. Šunų sumažėjęs širdies raumens susitraukiamumas ir hipotenzija reagavo, greitai paskyrus teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių ar kraujospūdį didinančių preparatų. Be to, tyrimų su šunimis metu buvo stebimas nežymus koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

Azotas

### 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 8 val.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5 ml 1 tipo stiklo buteliukas, užkimštas pilku brombutilo kamščiu su sandarinamuoju aliuminio gaubteliu ir žaliu dangteliu, kuriame yra 1 mg borteomibo.

Buteliukas yra permatomoje lizdinėje pakuotėje, kurią sudaro dėklas ir dangtelis. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis buteliukas.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

##### Bendros atsargumo priemonės

Borteomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl tvarkyti ir ruošti VELCADE reikia atsargiai. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistu.

VELCADE sudėtyje nėra konservantų, todėl visos procedūros metu būtina griežtai laikytis **aseptikos reikalavimų**.

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus VELCADE intratekaliai. VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti tik į veną, o VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda. VELCADE negalima vartoti intratekaliai.

##### Paruošimo instrukcija

VELCADE paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Kiekvieno 5 ml VELCADE buteliuko turinį reikia tirpinti 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg borteomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7.

Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

##### Atliekų tvarkymas

VELCADE turinys vartojamas tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

### **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/04/274/002



## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2004 m. balandžio mėn. 26 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2014 m. balandžio mėn. 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 3,5 mg bortezumibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto injekcinio tirpalo po oda yra 2,5 mg bortezumibo.

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto injekcinio tirpalo į veną yra 1 mg bortezumibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Baltas arba balkšvas gumulėlis ar milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

VELCADE kaip monoterapija arba kombinuotas gydymas su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu yra skirtas gydyti progresuojančia daugybine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie jau buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu ir kuriems jau buvo taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

VELCADE kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

VELCADE kartu su deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu yra skirtas suaugusių pacientų, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, indukciniam gydymui.

VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu yra skirtas gydyti mantijos ląstelių limfoma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį taikyti galima tik prižiūrint kvalifikuotam gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistais patirtį. VELCADE paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas gydant progresuojančią daugybinę mielomą (bent kartą anksčiau gydyti pacientai)

*Monoterapija*

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Pacientams rekomenduojama skirti dar du gydymo VELCADE ciklus po to, kai yra patvirtinamas visiškas atsakas. Taip pat pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, bet nevysiška remisija,

rekomenduojama skirti iš viso 8 VELCADE gydymo ciklus. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

#### *Dozės keitimai gydymo metu ir atnaujinant monoterapiją*

Gydymą VELCADE būtina sustabdyti prasidėjus 3-iojo laipsnio nehematologiniam ar bet kokiam 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją (tai aptariama toliau, taip pat žr. 4.4 skyrių). Kai toksinio poveikio požymiai išnyksta, gydymą VELCADE galima atnaujinti 25 % mažesne doze (1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę sumažinti iki 1,0 mg/m<sup>2</sup>, 1,0 mg/m<sup>2</sup> dozę – iki 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jei toksinio poveikio požymiai neišnyksta ar atsinaujina pradėjus gydyti mažiausia doze, gydymą VELCADE reikia nutraukti, nebent jei gydymo nauda aiškiai nusveria riziką.

#### *Neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija*

Pacientus, kuriems atsiranda su bortezomibo vartojimu susijęs neuropatinis skausmas ir (ar) periferinė neuropatija, reikia gydyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kuriems prieš gydymą jau yra sunki neuropatija, VELCADE galima pradėti gydyti tik kruopščiai įvertinus riziką ir naudą.

*1 lentelė. Rekomenduojamas\* dozavimo keitimas, pasireiškus su bortezomibo vartojimu susijusiai neuropatijai*

<b>Neuropatijos sunkumas</b>	<b>Dozavimo keitimas</b>
1-ojo laipsnio (be simptomų; giliųjų sausgyslinių refleksų netekimas ar parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo.	Nereikia
1-ojo laipsnio su skausmu ar 2-ojo laipsnio (vidutiniškai išreikšti simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**).	VELCADE dozę sumažinti iki 1,0 mg/m <sup>2</sup> arba pakeisti VELCADE dozavimo planą į 1,3 mg/m <sup>2</sup> vieną kartą per savaitę.
2-ojo laipsnio su skausmu ar 3-iojo laipsnio (sunkūs simptomai; ribojantys apsitarnavimo KV***).	Sustabdyti gydymą VELCADE, kol išnyks toksinio poveikio požymiai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą VELCADE sumažinus dozę iki 0,7 mg/m <sup>2</sup> vieną kartą per savaitę.
4-ojo laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; reikalinga neatidėliotina pagalba) ir (ar) sunki autonominė neuropatija.	Nutraukti VELCADE vartojimą.

\* Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių daugybinės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Klasifikacija paremta NCI bendrojo toksiškumo kriterijais CTCAE 4.0 v.

\*\* *Instrumentinė KV* apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, pinigų apskaitą ir t.t.

\*\*\* *Apsitarnavimo KV* apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, sugebėjimą pačiam maitintis, naudojimąsi tualetu, vaistų vartojimą ir nebuvimą prikaustytu prie patalo.

#### *Kombinuotas gydymas pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu*

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicinas skiriamas vartoti po 30 mg/m<sup>2</sup> 4-ąją gydymo VELCADE ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po VELCADE injekcijos.

Tokiu deriniu galima gydyti iki 8 ciklų tol, kol pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas yra toleruojamas. Pacientams, kuriems pasireiškia pilnas ataskas, gydymą galima tęsti bent 2 ciklus po to, kai gaunami pirmieji pilno atsako įrodymai, net jeigu tenka gydyti ilgiau kaip 8 ciklus. Pacientams, kurių paraproteinų koncentracijos po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti tol, kol gydymas yra toleruojamas ir pasireiškia atsakas į gydymą.

Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

### *Kombinuotas gydymas deksametazonu*

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg per burną 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą dieną VELCADE gydymo ciklo metu.

Pacientams, kuriems pasiekiamas atsakas arba liga stabilizuojasi po 4 ciklų kombinuoto gydymo šiuo deriniu, galima ir toliau vartoti tą patį derinį ne ilgiau kaip 4 papildomus ciklus.

Papildomos informacijos apie deksametazoną ieškokite šio vaistinio preparato Preparato charakteristikų santraukoje.

### *Dozės pritaikymas kombinuoto gydymo atveju pacientams su progresuojančia daugybine mieloma*

Keičiant VELCADE dozavimą, taikant kombinuotą terapiją, reikia laikytis pirmiau aprašytų dozavimo keitimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

### Dozavimas pacientams, kurie nebuvo gydyti nuo daugybinės mielomos ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

#### *Kombinuotas gydymas melfalanu ir prednizonu*

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami leidžiant į veną arba po oda kartu su geriamuoju melfalanu ir geriamuoju prednizonu, kaip parodyta 2 lentelėje. 6 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. 1–4-ojo ciklų metu VELCADE skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dieną. 5–9-ojo ciklų metu VELCADE skiriamas vieną kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dieną. Tarp einančių iš eilės VELCADE dozių turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka. Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo VELCADE ciklo pirmos savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 4-ą dienomis.

Skiriami devyni šio kombinuoto gydymo ciklai.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kai VELCADE skiriamas kartu su melfalanu ir prednizonu

VELCADE du kartus per savaitę (1–4 ciklai)												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	--	--	4 diena	8 diena	11 dien a	Pertrauk a	22 diena	25 diena	29 diena	32 diena	Pertrauka
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	--	Pertrauk a	--	--	--	--	Pertrauka
VELCADE vieną kartą per savaitę (5–9 ciklai)												
Savaitė	1				2	3	4	5	6			
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	--	--	--	8 diena	Pertrauk a	22 diena	29 diena	Pertrauka			
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	Pertrauk a	--	--	Pertrauka			

Vc – VELCADE, M – melfalanas, P – prednizonas.

### *Dozės keitimai gydymo keliais vaistiniais preparatais (kartu su melfalanu ir prednizonu) metu ir atnaujinant tokį gydymą*

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- Trombocitų kiekis turi būti  $\geq 70 \times 10^9/l$  ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
- Nehematologinis toksiškumas turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozavimo keitimai vėlesnių gydymo VELCADE kartu su melfalanu ir prednizonu ciklų metu

Toksiškumas	Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei praėjusio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4-ojo laipsnio neutropenija, trombocitopenija arba trombocitopenija su kraujavimu</li> </ul>	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % kitam ciklui.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei trombocitų kiekis <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> arba ANK <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> VELCADE vartojimo dieną (kitą nei 1 dieną)</li> </ul>	Gydymą VELCADE reikia sustabdyti.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei kelios VELCADE dozės ciklo metu buvo sulaikytos (<math>\geq 3</math> dozės, skiriant du kartus per savaitę, arba <math>\geq 2</math> dozės, skiriant vieną kartą per savaitę)</li> </ul>	VELCADE dozė turi būti sumažinta vienu dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki $1 \text{ mg/m}^2$ arba nuo $1 \text{ mg/m}^2$ iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
<i>3-iojo laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis</i>	Gydymas VELCADE turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą VELCADE, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki $1 \text{ mg/m}^2$ arba nuo $1 \text{ mg/m}^2$ iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Esant su VELCADE vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, sustabdykite ir (arba) koreguokite VELCADE vartojimą, kaip parodyta 1 lentelėje.

Papildomą informaciją apie melfalaną ir prednizoną žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Dozavimas anksčiau dėl daugybinės mielomos negydytiems pacientams, kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (indukcinis gydymas)

*Kombinuotas gydymas su deksametazonu*

VELCADE  $3,5 \text{ mg}$  milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę  $1,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis trijų savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po  $40 \text{ mg}$  per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą VELCADE gydymo ciklo dienomis.

Yra skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai.

*Kombinuotas gydymas su deksametazonu ir talidomidu*

VELCADE  $3,5 \text{ mg}$  milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę  $1,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Šis 4 savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po  $40 \text{ mg}$  per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą VELCADE gydymo ciklo dieną ciklo metu.

Talidomidas skiriamas vartoti per burną po  $50 \text{ mg}$  per parą 1-14 dienomis ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau dozė didinama iki  $100 \text{ mg}$  per parą 15-28 dienomis, ir vėliau nuo 2 ciklo gali būti papildomai didinama iki  $200 \text{ mg}$  per parą (žr. 4 lentelę).

Yra skiriami keturi šio kombinuoto gydymo ciklai. Pacientams, kuriems buvo nustatytas bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama skirti dar du gydymo ciklus.

4 lentelė. VELCADE kombinuoto gydymo dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugybine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Vc+ Dx	Nuo 1-o iki 4-o ciklo				
	Savaitė	1-a	2-a	3-a	
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	
Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-		
Vc+Dx+T	1-as ciklas				
	Savaitė	1-a	2-a	3-a	4-a
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 50 mg	Per parą	Per parą	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-	-
	Nuo 2-o iki 4-o <sup>b</sup> ciklo				
	Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1-a, 4-a diena	8-a, 11-a diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 200 mg <sup>a</sup>	Per parą	Per parą	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1-a, 2-a, 3-a, 4-a diena	8-a, 9-a, 10-a, 11-a diena	-	-

Vc=VELCADE; Dx=deksametazonas; T=talidomidas

<sup>a</sup> Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo 3-ios pirmo ciklo savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo antro ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

<sup>b</sup> Pacientus, kuriems po 4 ciklų pasireiškia bent jau dalinis atsakas, galima gydyti iki 6 ciklų.

#### Dozavimo keitimai pacientams, kuriems tinka transplantacija

VELCADE dozavimo keitimus neuropatijos atveju žr. 1 lentelėje.

Be to, skiriant kombinuotą gydymą VELCADE kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamai mažinti šių vaistinių preparatų dozes pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

#### Dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL)

*Kombinuotas gydymas rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP)*

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami injekcijos į veną arba po oda būdais, rekomenduojama po 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozė leidžiant du kartus per savaitę dvi savaites 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma 10 dienų pertrauka 12-21 dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo VELCADE ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas 6-ąjį gydymo ciklą, galima skirti papildomus du gydymo VELCADE ciklus. Tarp dviejų paeiliui VELCADE dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo VELCADE ciklo pirmąją dieną infuzijos į veną būdu skiriami toliau išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabas 375 mg/m<sup>2</sup> doze, ciklofosfamidas 750 mg/m<sup>2</sup> doze ir doksorubicinas 50 mg/m<sup>2</sup> doze.

Kiekvieno gydymo VELCADE ciklo 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją dienomis yra skiriamas geriamasis prednizonas 100 mg/m<sup>2</sup> doze.

#### Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti  $\geq 100\ 000$  ląstelių/ $\mu$ l ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti  $\geq 1\ 500$  ląstelių/ $\mu$ l;
- trombocitų kiekis turi būti  $\geq 75\ 000$  ląstelių/ $\mu$ l pacientams, kuriems yra kaulų čiulpų infiltracija arba blužnies sekvestracija;
- hemoglobino  $\geq 8$  g/dl;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti, pasireiškus bet kokiam  $\geq 3$  laipsnio su VELCADE susijusiam nehematologiniam toksiniam poveikiui (išskyrus neuropatiją) arba  $\geq 3$  laipsnio

hematologiniam toksiniam poveikiui (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kaip keisti dozę, žr. toliau esančioje 5 lentelėje. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančiųjų faktorių reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedama suleisti gydymo ciklus. Trombocitų transfuzija trombocitopenijos gydymui turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui.

5 lentelė. *Dozės keitimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

<b>Toksiškumas</b>	<b>Dozavimo keitimas arba gydymo atidėjimas</b>
<i>Hematologinis toksinis poveikis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 paras, trombocitų kiekis <math>&lt; 10\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	<p>Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps <math>\geq 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> ir trombocitų kiekis taps <math>\geq 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeigu atidėjus VELCADE vartojimą toksinis poveikis neišnyksta kaip aprašyta pirmiau, VELCADE vartojimą reikia nutraukti.</li> <li>• Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra <math>\geq 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> ir trombocitų kiekis yra <math>\geq 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math>, VELCADE vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygmeniu mažesnę dozę (sumažinus nuo <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> iki <math>1\text{ mg/m}^2</math> arba nuo <math>1\text{ mg/m}^2</math> iki <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeigu trombocitų kiekis yra <math>&lt; 25\,000</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> arba ANK yra <math>&lt; 750</math> ląstelių/<math>\mu\text{l}</math> VELCADE dozės vartojimo dieną (kitą nei pirmąją kiekvieno ciklo dieną)</li> </ul>	Gydymą VELCADE reikia laikinai nutraukti.
<i>3-iojo laipsnio ir didesnis nehematologinis toksinis poveikis, kuris laikomas susijusiu su VELCADE vartojimu</i>	Gydymas VELCADE turi būti laikinai nutrauktas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2-ojo ar mažesnio laipsnio. Tada vėl galima atnaujinti gydymą VELCADE, sumažinus dozę vienu lygmeniu (nuo $1,3\text{ mg/m}^2$ iki $1\text{ mg/m}^2$ arba nuo $1\text{ mg/m}^2$ iki $0,7\text{ mg/m}^2$ ). Esant su VELCADE vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, reikia laikinai nutraukti ir (arba) keisti VELCADE vartojimą, kaip apibrėžta 1 lentelėje.

Be to, VELCADE vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniaisiais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti šių vaistinių preparatų dozės sumažinimą pagal rekomendacijas atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

### Specialių grupių pacientai

#### *Senyvi žmonės*

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems yra daugybinė mieloma ar mantijos ląstelių limfoma, reikėtų koreguoti dozę, nėra.

VELCADE tyrimų su senyvais pacientais, kuriems yra anksčiau negydyta daugybinė mieloma ir tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta. Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų tyrimo metu 42,9 % ir 10,4 % pacientų VELCADE vartojusių grupėje buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir  $\geq 75$  metų. Pacientai, kuriems buvo  $\geq 75$  metų, blogiau toleravo abu, VcR-CAP ir R-CHOP, gydymo planus (žr. 4.8 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nereikia ir juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu per vieną injekciją leidžiant sumažintą 0,7 mg/m<sup>2</sup> VELCADE dozę, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m<sup>2</sup> arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m<sup>2</sup> reikalingumą (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. Rekomenduojamas pradinės VELCADE dozės keitimas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas

<b>Kepenų veiklos sutrikimo laipsnis*</b>	<b>Bilirubino koncentracija</b>	<b>SGOT (AST) aktyvumas</b>	<b>Pradinės dozės keitimas</b>
Lengvas	$\leq 1,0 \times \text{VNR}$	$> \text{VNR}$	Nereikia
	$> 1,0-1,5 \times \text{VNR}$	Bet kuris	Nereikia
Vidutinio sunkumo	$> 1,5-3 \times \text{VNR}$	Bet kuris	VELCADE dozę sumažinti iki 0,7 mg/m <sup>2</sup> pirmojo gydymo ciklo metu. Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m <sup>2</sup> arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m <sup>2</sup> reikalingumą.
Sunkus	$> 3 \times \text{VNR}$	Bet kuris	

Santrumpos: SGOT = serumo gliutamatoaketoacetattransaminazė.

AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba.

\* Remiantis JAV Nacionalinio vėžio tyrimo instituto (angl. *National Cancer Institute [NCI]*) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės klasifikacija apibūdinant. kepenų veiklos sutrikimo laipsnį (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas [CrCL]  $> 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams vaistinio preparato dozės keisti nebūtina. Ar bortezomibo farmakokinetika pakinta pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (CrCL  $< 20 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ) ir kuriems neatliekamos dializės, organizme, nežinoma. Dializė gali sumažinti bortezomibo koncentraciją, todėl VELCADE reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

VELCADE saugumas ir veiksmingumas vaikams jaunesniems nei 18 metų neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Tiekiami VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui, kurie skirti leisti į veną arba po oda.

Tiekiami VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui, kurie skirti leisti tik į veną.

VELCADE negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.

#### *Injekcija į veną*

Paruoštas VELCADE 3,5 mg tirpalas turi būti sušvirktas per 3-5 sekundes boliusu į periferinę ar centrinę veną per kateterį, kurį po to reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp VELCADE dozių iš eilės vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.



### *Injekcija po oda*

Paruoštas VELCADE 3,5 mg tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (kairės arba dešinės) arba pilvo (kairės ar dešinės pusės) oda. Tirpalą reikia suleisti po oda 45-90° kampu. Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.

Jeigu po VELCADE injekcijos po oda pasireiškė lokali reakcija injekcijos vietoje, galima vartoti arba mažesnės koncentracijos VELCADE tirpalą (VELCADE 3,5 mg reikia praskiesti iki 1 mg/ml koncentracijos vietoj 2,5 mg/ml) suleisti po oda, arba rekomenduojama pereiti prie injekcijos į veną.

VELCADE skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas žiūrėkite jų preparato charakteristikų santraukose.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, borui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė difuzinė infiltracinė plaučių ir perikardo liga.

VELCADE vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, apie papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

VELCADE vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą VELCADE, reikia perskaityti šių kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomidą, turi būti kreipiamas ypatingas dėmesys nėštumo testams ir prevencijos reikalavimams (žr. 4.6 skyrių).

#### Intratekalinis vartojimas

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus VELCADE intratekaliai. VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti tik į veną, o VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. VELCADE negalima vartoti intratekaliai.

#### Toksinis poveikis virškinimo traktui

Labai dažnai, vartojant VELCADE, būna toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Yra buvę nedažnų žarnų nepraeinamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl ligonius, kuriems yra vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

#### Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas VELCADE labai dažnai yra susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija). Tyrimuose su pacientais, kurie dėl daugybinės mielomos atkryčio buvo gydyti VELCADE, ir su pacientais, kurie dėl anksčiau negydytos MLL buvo gydyti VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP), vienas dažniausiai pasireiškusių hematologinio toksinio poveikio reiškinių buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo VELCADE ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Požymių, kad tyrimo eigoje vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, rasta nebuvo. Daugybinės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis siekė apytikriai 40 % jų pradinio kiekio, o MLL tyrime - 50 %. Ligoniams, kurie serga pažengusia daugybine mieloma, trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % tiriamųjų iš 21 ligonio, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo < 75 000/μl, klinikinio tyrimo metu trombocitų kiekis buvo ≤ 25 000/μl, tarp jų 14 % – < 10 000/μl; priešingai, iš 309 pacientų, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo > 75 000/μl, tik 14 % trombocitų kiekis tyrimo metu buvo ≤ 25 000/μl.

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) ≥ 3 laipsnio trombocitopenija dažniau (56,7 %, palyginti su 5,8 %) pasireiškė gydymo VELCADE grupėje (VcR-CAP), palyginti su gydymo grupe, kurioje VELCADE nevertotas (skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir

prednizonas [R-CHOP]). Abiejose gydymo grupėse buvo panašus bendrasis visų sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių (6,3 % VcR-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat ir 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinių dažnis (VcR-CAP: 4 pacientams [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientams [1,2 %]). VcR-CAP grupėje 22,5 % pacientų buvo perpilta trombocitų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimus iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusius su gydymu VELCADE. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną VELCADE dozę. Gydymas VELCADE turi būti pristabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra  $< 25\ 000/\mu\text{l}$ , arba, tuo atveju, jeigu vartojant kartu su melfalanu ir prednizonu, trombocitų kiekis yra  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$  (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai palyginti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio ar didelio laipsnio trombocitopenija ir kraujavimo rizikos veiksnių.

Viso gydymo VELCADE metu būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su diferenciacija, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Trombocitų transfuzija turi būti apsvaistyta esant klinikiniam poreikiui (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri išnykdavo tarp ciklų ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ąją kiekvieno gydymo VELCADE ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą gydymo ciklą atsistatydavo iki pradinio lygmens. Tyrimo LYM-3002 metu gydymas kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriu buvo skirtas 78 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 61 % pacientų R-CHOP grupėje. Kadangi pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija, yra didesnė infekcijos rizika, juos reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktiškai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančiųjų faktorių reikia apsvaistyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedama suleisti gydymo ciklus. (žr. 4.2 skyrių).

#### Herpes zoster viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems VELCADE, rekomenduojama profilaktiškai naudoti antivirusinius vaistinius preparatus.

III fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo daugybinės mielomos anksčiau negydyti pacientai, *herpes zoster* infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems VELCADE, melfalaną ir prednizoną (Vc+M+P), palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (M+P) (atitinkamai 14 %, palyginti su 4 %).

MLL sergantiems pacientams (tyrimas LYM-3002) juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

#### Hepatito B virusų (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su VELCADE, prieš pradėdant gydymą visada reikia atlikti HBV patikrą pacientams su HBV infekcijos rizika. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuoto gydymo rituksimabu kartu su VELCADE metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinių ir laboratorinių požymių hepatito B virusų nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B. Reikia apsvaistyti priešvirusinės profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos žiūrėkite rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

#### Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo gauta pranešimų apie VELCADE gydytiems pacientams pasireiškusius labai retus nežinomos priežasties *John Cunningham (JC)* viruso infekcijos atvejus, kurie baigėsi PDL ir mirtimi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, anksčiau arba kartu buvo gydomi imunosupresantais. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios VELCADE dozės pavartojimo. Atliekant CNS sutrikimų diferencinę diagnozę, pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar blogėjančių neurologinių simptomų ar požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimą. Jeigu įtariama PDL diagnozė, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, nutraukite gydymą VELCADE.

### Periferinė neuropatija

Gydymas VELCADE labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, kuri dažniausiai esti sensorinė, tačiau yra buvę pranešimų apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus su ar be periferinės sensorinės neuropatijos. Periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir būna didžiausias 5 ciklo metu.

Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda neuropatijos požymių, pvz., deginimo jausmo, hiperestezijos, hipostezijos, parestezijos, diskomforto, neuropatinio skausmo ar silpnumo.

III fazės klinikiniame tyrime lyginant į veną skiriamą VELCADE su skiriamu po oda, 2 ir didesnio laipsnio periferinės neuropatijos reiškiniai pasitaikė 24 % injekcijos po oda grupėje ir 41 % injekcijos į veną grupėje ( $p=0,0124$ ). 3 ir didesnio laipsnio neuropatija pasitaikė 6 % pacientų gydymo vaistą leidžiant po oda grupėje, palyginti su 16 % pacientų gydymo leidžiant vaistą į veną grupėje ( $p=0,0264$ ). Visų laipsnių neuropatijos dažnumas VELCADE skiriant į veną buvo mažesnis seniau atliktuose tyrimuose su į veną leidžiamu VELCADE, palyginti su dažnumu tyrime MMY-3021.

Pacientams, kuriems atsiranda ar paūmėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą ir gali prireikti keisti VELCADE dozę arba dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems VELCADE kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomai susiję su neuropatija (pvz., talidomidu), reikia apsvarstyti anksti pradėti ir reguliariai stebėti, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų ir atlikti neurologinės būklės įvertinimą, bei reikia apsvarstyti tinkamai mažinti dozę arba gydymą nutraukti.

Be periferinės neuropatijos, ir autonominė neuropatija gali turėti įtakos kai kurioms nepageidaujamos reakcijos, pvz., padėties hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui su žarnų nepraeinamumu. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką šiems nepageidaujamiems reiškiniams nepakanka.

### Prieuoliai

Nedažnai ligoniams, kuriems praeityje nebuvo priepuolių ar nebuvo diagnozuota epilepsija, pasireiškė priepuoliai. Todėl ligonius, kuriems yra priepuolių rizikos veiksniai, reikia gydyti labai atsargiai.

### Hipotenzija

Gydymas VELCADE dažnai esti susijęs su ortostatine (padėties) hipotenzija. Dažniausiai nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios ar vidutinio sunkumo ir pastebimos viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant VELCADE (leidžiamą į veną) pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos požymių prieš gydymą VELCADE nebuvo. Daugumai pacientų reikėjo ortostatinės hipotenzijos gydymo. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškiniai. Ortostatinė (padėties) hipotenzija nebuvo aiškiai susijusi su VELCADE boliuso infuzija. Šio reiškinio atsiradimo būdas nežinomas, nors iš dalies gali būti dėl autonominės neuropatijos. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su bortezomibo vartojimu arba bortezomibas gali pabloginti jau esančią patologinę būklę, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Būtina laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė sinkopė ir kurie vartoja galimai hipotenziją sukeltantį vaistinį preparatą, taip pat pacientus, kuriems yra dehidracija dėl pasikartojančio viduriavimo ar vėmimo. Ortostatinei (padėties) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidraciją ar skirti mineralokortikoidų ir (ar) simpatomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi medicinos pagalbos pasireiškus svaigulio, galvos sukimosi ar trumpo alpimo epizodams.

### Užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų, kad VELCADE vartojantiems pacientams pasireiškė ULES. ULES yra reta, dažnai grįžtama, greitai progresuojanti nervų sistemos būklė, kuri gali pasireikšti priepuoliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, konfūzija, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio

rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia ULES, gydymas VELCADE turi būti nutrauktas.

#### Širdies nepakankamumas

Buvo atvejų, kai gydymo bortezomibu metu pacientams ūmiai prasidėjo arba paūmėjo stazinis širdies nepakankamumas ir (ar) pirmą kartą sumažėjo širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Skysčių susikaupimas gali būti skatinančiu faktoriumi širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams atsirasti. Rizikos faktorių susirgti širdies liga turinčius ar ja sergančius ligonius reikia atidžiai nuolatos stebėti.

#### Elektrokardiogramos tyrimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pavienių QT intervalo pailgėjimo atvejų, kurių priežastinis ryšys nustatytas nebuvo.

#### Plaučių sutrikimai

Retai yra buvę pranešimų apie nežinomos etiologijos ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS, angl., Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]) VELCADE gydomiems ligoniams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradėdant gydymą VELCADE, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems ar pasunkėjus jau esantiems plaučių klinikiniams simptomams (pvz., kosulys, dusulys), reikia nedelsiant atlikti ligonio ištyrimą ir tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą VELCADE, reikia įvertinti galimos naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime dėl recidyvuojančios ūminės mielogeninės leukemijos pradėjus gydymą didelės dozės citarabino (2 g/m<sup>2</sup> per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija kartu su daunorubicinu ir VELCADE, du ligoniai (iš dviejų) mirė ankstyvoje gydymo stadijoje dėl ūminio kvėpavimo sutrikimo sindromo (ŪKSS) ir tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to šis specifinis skyrimo būdas kartu su didele citarabino doze (2 g/m<sup>2</sup> per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija nerekomenduojamas.

#### Inkstų veiklos sutrikimas

Daugybine mieloma sergantiems pacientams dažnai būna inkstų komplikacijų. Pacientus, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Kepenų veiklos sutrikimas

Bortezomibą metabolizuoja kepenų fermentai. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, organizme bortezomibo ekspozicija būna padidėjusi. Šiuos pacientus reikia gydyti sumažintomis VELCADE dozėmis ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Kepenų reakcijos

Retais atvejais buvo pranešama apie atsiradusį kepenų nepakankamumą ligoniams, kurie kartu vartojo VELCADE ir kitų vaistinių preparatų, ir kurių sveikatos būklė buvo sunki. Buvo pranešimų ir apie kitas kepenų reakcijas, tokias kaip kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperbilirubinemija ir hepatitas. Tokie pakitimai gali išnykti nutraukus gydymą bortezomibu (žr. 4.8 skyrių).

#### Naviko lizės sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmines ląsteles ir MLL ląsteles, dėl to gali atsirasti naviko lizės sindromo komplikacijos. Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso ligoniai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Šiuos ligonius būtina atidžiai stebėti ir taikyti tinkamas atsargumo priemonės.

#### Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Pacientus, kurie bortezomibą vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti. Bortezomibą taip pat būtina atsargiai skirti kartu su CYP3A4 ar CYP2C19 substratais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia įsitikinti, kad geriamųjų hipoglikeminių vaistų vartojančių ligonių kepenų funkcija yra normali. Tokius ligonius gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

#### Reakcijos, kurios gali būti susijusios su imuniniais kompleksais

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos, tokios, kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su išbėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pasitaikė nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkios reakcijos, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bortezomibas yra silpnas citochromo P450 (CYP) izofermentų 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 inhibitorius. Kadangi CYP2D6 įtaka bortezomibo metabolizmui yra maža (7 %), nesitikima, kad CYP2D6 fenotipas, kai paciento organizme jo metabolinis aktyvumas yra silpnas, veiktų bendrą bortezomibo dispoziciją.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo *AUC* padidėjimą 35 % ( $PI_{90\%}$  [1,032-1,772]), remiantis 12 pacientų duomenimis. Todėl pacientus, kuriems bortezomibas yra skiriamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 17 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo *AUC* sumažėjimą 45 %, remiantis 6 pacientų duomenimis. Todėl bortezomibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonažolės preparatais) nerekomenduojama, nes gali sumažėti veiksmingumas.

Tame pačiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime vertinant silpnesnio CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetiniams rodikliams nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas melfalano ir prednizono poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo *AUC* padidėjimą 17 %, remiantis 21 paciento duomenimis. Nėra manoma, kad tai kliniškai svarbu.

Klinikinių tyrimų metu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamuosius hipoglikeminius vaistus, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija, todėl gali reikėti atidžiai sekti geriamuosius antidiabetinius preparatus vartojančių pacientų, gydomų VELCADE, gliukozės koncentraciją kraujyje ir prireikus koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų dozę.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui 3 mėnesius po gydymo.

### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie bortezomibo ekspoziciją nėštumo metu nėra. Teratogeninio bortezomibo poveikio galimybė nebuvo pakankamai ištirta.

Neklinikinių tyrimų duomenimis, bortezomibas neveikė žiurkių ir triušių embrionų bei vaisių raidos, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė. Tyrimų su gyvūnais bortezomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų raidai iširti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). VELCADE nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti VELCADE.

VELCADE vartojančią nėščią moterį ar moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, išskyrus kai yra vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. VELCADE kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos žr. talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

### Žindymas

Nežinoma, ar bortezomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos žindomiems kūdikiams gydymo VELCADE metu žindymą reikia nutraukti.

### Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su VELCADE neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

VELCADE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. VELCADE labai dažnai gali sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai sinkopę ir dažnai ortostatinę (nuo padėties priklausomą) hipotenziją ar neryškų matymą. Todėl gydymo metu pacientai privalo būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo savybių santrauka

Gydymo VELCADE metu nedažnai buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: širdies nepakankamumą, naviko lizės sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus. Retais atvejais pasireiškė autonominė neuropatija. Gydymo VELCADE metu dažniausiai buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, vėmimą, nuovargį, karščiavimą, trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją, periferinę neuropatiją (įskaitant sensorinę), galvos skausmą, parestziją, apetito sumažėjimą, dusulį, išbėrimą, juostinę pūslelinę ir mialgiją.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

#### *Daugybinė mieloma*

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos turėjo tyrėjų nurodytą mažiausiai galimą ar tikėtiną priežastinį ryšį su VELCADE vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5 476 pacientus, iš kurių 3 996 buvo gydyti VELCADE 1,3 mg/m<sup>2</sup> doze, ir išvardytos 7 lentelėje.

VELCADE buvo skirta iš viso 3 974 pacientams daugybinės mielomos gydymui.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant *MedDRA* žodyno 14.1 versiją. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gautos nepageidaujamos reakcijos, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu, yra taip pat įtrauktos.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos daugybine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems vien tik VELCADE arba kartu su kitais vaistiniais preparatais

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Juosiančioji pūslelinė (įskaitant diseminuotąją ir akių), plaučių uždegimas*, paprastoji pūslelinė*, grybelinė infekcija*
	Nedažni	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, herpes viruso infekcija*, herpes virusų sukeltas meningoencefalitas <sup>#</sup> , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su įtaisu susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija*, danties infekcija*
	Reti	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, povirusinis nuovargio sindromas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Reti	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažni	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koagulopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija <sup>#</sup>
	Reti	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, trombocitozė*, padidėjusio kraujo klampumo sindromas, trombocitų sutrikimas (NK), trombocitopeninė purpura, kraujo sutrikimas (NK), hemoraginė diatezė, limfocitinė infiltracija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Angioneurozinė edema <sup>#</sup> , padidėjęs jautrumas*
	Reti	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Kušingo sindromas*, hipertirozė*, neatitinkanti antidiurezinio hormono sekrecija
	Reti	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormali gliukozės koncentracija kraujyje*, hipokalcemija*, fermentų sutrikimas*
	Nedažni	Naviko lizės sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormali šlapimo rūgšties koncentracija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Reti	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių persikaupimas, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų sudėtinė stoka, vitamino B12 stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažni	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozinis sutrikimas*, sumišimas*, neramumas
	Reti	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis

Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Motorinė neuropatija, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*
	Nedažni	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, su smegenėlėmis susiję koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus demenciją)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas#, neurotoksiškumas, priepuolių sutrikimai*, poherpetinė neuralgija, kalbos sutrikimas*, neramių kojų sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės iškrypimas
	Reti	Kraujavimas į smegenis*, intrakranijinis kraujavimas (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvinių nervų paralyžius*, paralyžius*, parėzė*, presinkopė, smegenų kamieno sindromas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervo šaknelės pažeidimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nugaros smegenų suspaudimas, kognityvinis sutrikimas (NK), motorinės funkcijos sutrikimas, nervų sistemos sutrikimas (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija
Akių sutrikimai	Dažni	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*
	Nedažni	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, akies uždegimas*, dvejinimasis (diplopija), sausa akis*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Reti	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voko) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija#, įvairaus laipsnio regėjimo pakenkimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )*
	Nedažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesius)*, pakenkta klausa (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Reti	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažni	Širdies tamponada#, širdies bei kvėpavimo sustojimas*, širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, aritmija*, tachikardija*, palpitacijos, krūtinės angina, perikarditas (įskaitant skystį perikardo ertmėje)*, kardiomiopatija*, skilvelio disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), <i>Torsade de pointes</i> , nestabili krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažni	Cerebrovaskulinis priepuolis#, giliųjų venų trombozė*, kraujavimas (hemoragija)*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminių šoką), flebitas, veido ir kaklo paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenalinę)*, prasta periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių)*
	Reti	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venos spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas



Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*
	Nedažni	Plaučių embolija, skystis pleuros ertmėje, plaučių edema (įskaitant ūminę), kraujavimas iš plaučių alveolių #, bronchų spazmas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga*, hipoksemija*, kvėpavimo takų paburkimas*, hipoksija, pleuritas*, žagsėjimas, rinorėja, disfonija, švokštimas
	Reti	Kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, apnėja, pneumotoraksas, atelektazė, plautinė hipertenzija, atsikosėjimas krauju, hiperventiliacija, ortopnėja, pneumonitas, respiracinė alkalozė, tachipnėja, plaučių fibrozė, bronchų sutrikimas*, hipokapnija*, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija, spaudimo jausmas gerklėje, sausa gerklė, sustiprėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinės)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo išpūtimas, burnos ir ryklės skausmas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, meteorizmas
	Nedažni	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpos patinimas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantenu, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*, išeminis kolitas#, virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
Reti	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės rauko atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakiurimas*, dantenu hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpos skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos	
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Dažni	Kepenų fermentų pakitimai*
	Nedažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Reti	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Chiari sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas*, niežulys*, eritema, sausa oda
	Nedažni	Daugiaformė eritema, dilgėlinė, ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė#, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas#, dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, žvynelinė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos #, spuogai*, pūslė*, pigmentacijos sutrikimas*
	Reti	Odos reakcija, Jessnerio limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmuruota oda ( <i>Livedo reticularis</i> ), odos sukietėjimas, papulė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų sutrikimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažni	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas
	Nedažni	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatijos*, sunkumo pojūtis
	Reti	Rabdomiolizė, smilkininio apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulo sutrikimas, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovijinė cista
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų veiklos sutrikimas*
	Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas*, šlapimo takų infekcija*, šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai*, hematurija*, šlapimo susilaikymas, šlapinimosi sutrikimas*, proteinurija, azotemija, oligurija*, padažnėjęs šlapinimasis
	Reti	Šlapimo pūslės dirginimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Kraujavimas iš makšties, lyties organų skausmas*, erekcijos disfunkcija
	Reti	Sėklidžių sutrikimas*, prostatitas, krūties sutrikimas moterims, antsėklidžio skausmingumas, epididimitas, mažojo dubens skausmas, vulvos išopėjimas
Igimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Reti	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi yda, ichtiozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), drebulys, skausmas*, bendras negalavimas*
	Nedažni	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, eisenos sutrikimas, šalčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jutimas, injekcijos vietos skausmas*
	Reti	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, nekardialinis krūtinės skausmas, kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažni	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalus kraujo tyrimas*, padidėjęs C-reaktyvaus baltymo kiekis
	Reti	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormalus radinys elektrokardiogramoje (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjusi troponino I koncentracija, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pargriuvimas, sumušimas
	Reti	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Reti	Makrofaagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

\* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal MedDRA grupavimas

# Nepageidaujama reakcija gauta po vaistinio preparato patekimo į rinką

### Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

VELCADE saugumo duomenys 240 MLL sirgusių pacientų, gydytų VELCADE 1,3 mg/m<sup>2</sup> doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu [R-CHOP], santykinai atitiko duomenis, stebėtus daugybine mieloma sergantiems pacientams, o pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos kaip susijusios su kombinuotu gydymu (VcR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinių dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą negalima priskirti vien tik VELCADE. Pastebimi skirtumai MLL sergančių pacientų populiacijoje, palyginti su daugybinės mielomos tyrimuose dalyvavusiais pacientais, buvo ≥ 5 % didesnis hematologinių nepageidaujamų reakcijų (neutropenijos, trombocitopenijos, leukopenijos, anemijos, limfopenijos), periferinės sensorinės neuropatijos, hipertenzijos, karščiavimo, plaučių uždegimo, stomatito ir plaukų pažeidimų dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos kaip pasireiškusios ≥ 1 % dažnumu, panašiu ar didesniu dažnumu VcR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su VcR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, yra išvardytos toliau esančioje 8 lentelėje. Be to, yra įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios buvo nustatytos VcR-CAP grupėje ir tyrėjo nuomone turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį su VELCADE, remiantis istoriniais daugybinės mielomos tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni (≥ 1/10), dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai reti (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 8 lentelė buvo paruošta, naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

8 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti VcR-CAP

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juosiančioji pūslelinė ( <i>herpes zoster</i> ) (įskaitant diseminuotą ir akių), <i>herpes</i> viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių / apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė ( <i>herpes simplex</i> )*
	Nedažni	Hepatitis B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas*
	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, pakitusi gliukozės koncentracija kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Miego sutrikimai ir sutrikdymai*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Neuropatijos*, motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), encefalopatija*, periferinė sensomotorinė neuropatija, galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas *

Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesį)*
	Nedažni	Galvos sukimasis ( <i>vertigo</i> )*, pakenkta klausos (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą)
Širdies sutrikimai	Dažni	Širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), aritmija*, širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, miokardo išemija, skilvelių disfunkcija*
	Nedažni	Širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kosulys*, žagsėjimas
	Nedažni	Ūminis kvėpavimo distreso sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinių)*, pilvo pūtimas, dispepsija, burnos ir ryklės skausmas*, gastritas*, burnos išopėjimas*, pilvo diskomfortas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)
	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*
	Dažni	Niežulys*, dermatitas*, išbėrimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Raumenų spazmai*, raumenų ir kaulų skausmas*, galūnės skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo takų infekcija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, reakcija injekcijos vietoje*, bendras negalavimas*
Tyrimai	Dažni	Hiperbilirubinemija*, pakitę baltymų analizės rodmenys*, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris

\* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas.

#### Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Herpes zoster viruso reaktyvacija*

##### Daugybinė mieloma

Profilaktiškai naudojami antivirusiniai vaistiniai preparatai buvo skiriami 26 % pacientų Vc+M+P grupėje. *Herpes zoster* pasireiškė 17 % Vc+M+P grupės pacientų, kuriems nebuvo profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai, palyginti su 3 % pacientų, kuriems profilaktiškai buvo skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai.

##### Mantijos ląstelių limfoma

Priešvirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) VcR-CAP grupėje. Juosiančioji pūslelinė (*herpes zoster*) VcR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta priešvirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta priešvirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

### *Hepatito B viruso (HBV) reaktivacija ir infekcija*

#### Mantijos ląstelių limfoma

HBV infekcija su mirtina baigtimi pasireiškė 0,8 % (n = 2) gydymo be VELCADE grupės (kai skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; R-CHOP) pacientų ir 0,4 % (n = 1) pacientų, vartojusių VELCADE kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP). Bendras hepatito B infekcijų dažnis pacientų, gydytų VcR-CAP ar R-CHOP, grupėse buvo panašus (atitinkamai 0,8 %, palyginti su 1,2 %).

### *Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuoto gydymo planą*

#### Daugybinė mieloma

Tyrimų, kurių metu VELCADE buvo skirtas indukciniam gydymui kartu su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) bei deksametazonu-talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis, periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuoto gydymo planus, dažnis yra nurodytas toliau esančioje lentelėje.

9 lentelė. *Periferinės neuropatijos dažnis indukcinio gydymo metu pagal toksiškumą ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	<i>IFM-2005-01</i>		<i>MMY-3010</i>	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
PN dažnis (%)				
Visų laipsnių PN	3	15	12	45
≥ 2 laipsnio PN	1	10	2	31
≥ 3 laipsnio PN	< 1	5	0	5
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas; VcDx = VELCADE, deksametazonas; TDx = talidomidas, deksametazonas; VcTDx = VELCADE, talidomidas, deksametazonas; PN = periferinė neuropatija.

Pastaba. Periferinė neuropatija apima pasirinktinas sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija ir polineuropatija.

#### Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimo LYM-3002 metu, kai VELCADE buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (R-CAP), periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuoto gydymo planus yra pateiktas toliau esančioje lentelėje.

10 lentelė. *Periferinės neuropatijos dažnis tyrimo LYM-3002 metu pagal toksišumą ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
PN dažnis (%)		
Visų laipsnių PN	30	29
≥ 2 laipsnio PN	18	9
≥ 3 laipsnio PN	8	4
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=VELCADE, rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas ir prednizonas; R-CHOP = rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; PN = periferinė neuropatija.

Periferinė neuropatija apima pasirinktinas sąvokas: periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

### *Senyvi pacientai, sergantys MLL*

VcR-CAP grupėje 42,9 % ir 10,4 % pacientų buvo atitinkamai nuo 65 iki 74 metų ir ≥ 75 metų. Nors pacientai, kuriems buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo VcR-CAP ir R-CHOP, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis VcR-CAP grupėje buvo 68 %, palyginti su 42 % R-CHOP grupėje.

### *Pastebimi VELCADE, vartojamo kaip vienintelio gydomojo preparato, saugumo savybių skirtumai, palyginant vartojamą po oda su leidžiamu į veną*

III fazės klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems VELCADE buvo skiriamas po oda, palyginus su leidžiamu į veną, bendrasis 3-iojo ar didesnio toksiškumo laipsnio gydymo metu atsiradusių

nepageidaujamų reakcijų dažnumas buvo 13 % mažesnis, ir 5 % mažesnis buvo VELCADE vartojimo nutraukimo dažnumas. Bendras viduriavimo, virškinimo trakto ir pilvo skausmo, asteninių būklių, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir periferinių neuropatijų dažnumas vartojimo po oda grupėje buvo 12–15 % mažesnis nei leidimo į veną grupėje. Be to, 3-iojo ar didesnio laipsnio periferinių neuropatijų dažnumas buvo 10 % mažesnis, o gydymo nutraukimo dėl periferinių neuropatijų dažnumas buvo 8 % mažesnis vartojimo po oda grupėje, palyginus su leidimo į veną grupe.

6 proc. pacientų pasireiškė vietinė nepageidaujama reakcija į preparato leidimą po oda, daugiausia raudonumas. Laiko, per kurį būklės praėjo, mediana buvo 6 dienos, dviems pacientams reikėjo keisti dozę. Dviems (1%) pacientams pasireiškė sunkios reakcijos: vienu atveju tai buvo niežulys, kitu - raudonumas.

Gydymo metu įvykusios mirties dažnumas buvo 5 % vartojimo po oda grupėje ir 7 % leidimo į veną grupėje. Mirties dėl progresuojančios ligos dažnumas buvo 18 % vartojimo po oda grupėje ir 9 % leidimo į veną grupėje.

#### *Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis, gydymas*

Tyrimo, kurio metu VELCADE pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal planą, kurio sudėtyje buvo VELCADE, duomenimis, dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ne mažiau kaip 25 % pacientų, buvo trombocitopenija (55 %), neuropatija (40 %), anemija (37 %), viduriavimas (35 %) ir vidurių užkietėjimas (28 %). Visų sunkumo laipsnių periferinė neuropatija ir  $\geq 3$  sunkumo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė atitinkamai 40 % ir 8,5 % pacientų.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pavartojusiems pacientams staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimis. Apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus žr. 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio bortezomibui nėra. Įvykus perdozavimui, turi būti stebimi pagrindiniai ligonio gyvybiniai rodikliai ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (skiriant skysčius, kraujospūdį didinančius preparatus ir [ar] širdies raumens susitraukimą stiprinančius medikamentus) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX32.

#### Veikimo mechanizmas

Bortezomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas tam, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino - proteosomos kelias vaidina pagrindinį vaidmenį reguliuojant specifinių baltymų apykaitą. Taip jie palaiko ląstelės homeostazę. 26S proteosomos slopinimas apsaugo nuo šios kryptingos proteolizės ir veikia daugybę signalinių kaskadų ląstelės viduje, kas galiausiai sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Bortezomibas yra labai selektyvus proteosomai. Esant 10  $\mu$ M koncentracijai bortezomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1 500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam iš eilės pagal selektyvumą jo veikiamam fermentui. Proteosomos slopinimo kinetika buvo tiriama *in vitro*. Nustatyta, kad bortezomibo disociacijos nuo proteosomos pusperiodis ( $t_{1/2}$ ) yra 20 min. Tai rodo, kad bortezomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamo pobūdžio.

Bortezomibo skatinama proteosomos inhibicija vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais, vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliacinių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo seką ir branduolinio faktoriaus kapa B (NF- $\kappa$ B) aktyvinimą, pokyčiai. Dėl proteosomos slopinimo sustoja ląstelės ciklas ir įvyksta apoptozė. NF- $\kappa$ B yra transkripcijos faktorius, kurio aktyvinimas svarbus daugeliui tumorogenezės aspektų, iš jų ląstelės augimui ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai ir metastazavimui. Sergant mieloma, bortezomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpų mikroaplinka.

Eksperimentais nustatyta, kad bortezomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms, ir kad vėžinės ląstelės būna daug jautresnės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui negu normalios ląstelės. Bortezomibas *in vivo* slopina įvairių ikiklinikinių naviko modelių, tarp jų ir daugybinės mielomos, naviko augimą.

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad bortezomibas didina osteoblastų diferenciaciją ir aktyvumą bei slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugybine mieloma su toli pažengusia osteolizine liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti bortezomibu.

#### Klinikinis veiksmingumas anksčiau negydytos daugybinės mielomos atveju

Buvo atliktas perspektyvinis III fazės, tarptautinis, atsitiktinių imčių (1:1), atviras klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai, siekiant nustatyti, ar vartojant VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> leidžiamo į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) pailgėja laikas iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizono (60 mg/m<sup>2</sup>) poveikiu pacientams, negydytiems nuo daugybinės mielomos. Gydytas buvo taikomas daugiausia 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – europidai, o jų medianinis funkcinės būklės Karnofsky indeksas buvo 80. Pacientai sirgo IgG/IgA/lengvųjų grandinių mieloma 63 %/25 %/8 % atvejų, medianinis hemoglobino kiekis buvo 105 g/l ir medianinis trombocitų kiekis – 221,5  $\times 10^9/l$ . Pacientų, kurių kreatinino klirensas  $\leq 30$  ml/min., santykis grupėse buvo panašus (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis (laikas iki ligos progresavimo) yra pasiekta, ir pacientams, vartojusiems M+P, buvo pasiūlyta gydytis Vc+M+P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. Vc+M+P gydymo grupėje buvo nustatytas statistškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas (RS = 0,695, p = 0,00043), nežiūrint, koks buvo tolesnis gydymas, įskaitant gydymo režimus, kurių pagrindą sudarė VELCADE. Vc+M+P gydymo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 56,4 mėnesio, palyginti su 43,1 mėnesio M+P gydymo grupėje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. VISTA tyrimo veiksmingumo rezultatai, galutinai atnaujintus išgyvenamumo duomenis

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Vc+M+P n = 344	M+P n = 338
<b>Laikas iki ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	20,7 mėn. (17,6; 24,7)	15,0 mėn. (14,1; 17,9)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,000002	

<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	18,3 mėn. (16,6; 21,7)	14,0 mėn. (11,1; 15,0)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Bendras išgyvenamumas*</b>		
Atvejų (mirties) skaičius (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	56,4 mėn. (52,8, 60,9)	43,1 mėn. (35,3, 48,3)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Atsako dažnis</b>	n = 337	n = 331
Populiacijos <sup>e</sup> skaičius = 668		
VR <sup>f</sup> skaičius (%)	102 (30)	12 (4)
DA <sup>f</sup> skaičius (%)	136 (40)	103 (31)
nVR skaičius (%)	5 (1)	0
VR+DA <sup>f</sup> skaičius (%)	238 (71)	115 (35)
p-reikšmė <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Serumo M baltymo sumažėjimas</b>	n = 336	n = 331
Populiacijos <sup>g</sup> skaičius = 667		
>=90 % skaičius (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Laikas iki pirmojo atsako VR + DA grupėje</b>		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
<b>Atsako trukmės mediana<sup>a</sup></b>		
VR <sup>f</sup>	24,0 mėn.	12,8 mėn.
VR+DA <sup>f</sup>	19,9 mėn.	13,1 mėn.
<b>Laikas iki kito gydymo</b>		
Atvejų skaičius (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	27,0 mėn. (24,7; 31,1)	19,2 mėn. (17,0; 21,05)
Rizikos santykis <sup>b</sup> (95 % PI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-reikšmė <sup>c</sup>	<0,000001	

<sup>a</sup> Įvertinta Kaplano ir Mejerio metodu.

<sup>b</sup> Rizikos santykis įvertintas, remiantis Kokso proporcine rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriams: beta 2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo Vc+M+P pranašumą.

<sup>c</sup> Nominali p-reikšmė paremta stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijumi (angl. *stratified log-rank test*), pritaikytu stratifikavimo faktoriams: beta 2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

<sup>d</sup> Atsako dažnio p-reikšmė (VR+DA) pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadratinį kriterijų (angl. *Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test*), pritaikytą stratifikavimo faktoriams.

<sup>e</sup> Atsako populiacija apima pacientus, kurių ligą buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu.

<sup>f</sup> VR = visiška remisija; DA = dalinis atsakas. EBMT kriterijai.

<sup>g</sup> Visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, sergantys sekretuojančia liga.

\* Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis.

mėn. – mėnesiai.

PI = pasikliautinis intervalas.

### *Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija*

Du atsitiktinių imčių, atviri daugiacentriai III fazės tyrimai (IFM-2005-01, MMY-3010) buvo atlikti, kad parodyti VELCADE saugumą ir veiksmingumą, skiriant kombinuotą gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais indukciniam gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją pacientams su anksčiau negydyta daugybine mieloma.



Tyrimo IFM-2005-01 metu VELCADE vartojimas kartu su deksametazonu [VcDx, n = 240] buvo palygintas su gydymu vinkristinu – doksorubicinu - deksametazonu [VDDx, n = 242]. VcDx grupės pacientai buvo gydyti keturis 21-os dienos ciklus, kiekvieno jų metu jie vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> į veną du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) ir geriamąjį deksametazoną (40 mg per parą nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 9-os iki 12-os dienos 1-o ir 2-o gydymo ciklų metu bei nuo 1-os iki 4-os dienos 3-io ir 4-o gydymo ciklų metu).

Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos atitinkamai 198 (82 %) ir 208 (87 %) VDDx ir VcDx grupių pacientams. Daugumai pacientų buvo atlikta viena persodinimo procedūra. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 48 % pacientų buvo didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių VcDx grupėje. Gydymo ciklų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai.

Pirminė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis (VR+nVR) po indukcinio gydymo. Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo VELCADE kartu su deksametazonu grupės naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė atsako po persodinimo dažnį (VR+nVR, VR+nVR+VGPR+DA), laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. IFM-2005-01 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	VcDx	VDDx	ŠS; 95% PI; p-reikšmė <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	N=240 (ITT populiacija)	N=242 (ITT populiacija)	
AD (po indukcinio gydymo) *VR+nVR VR+nVR+ LGDA +DA % (95% PI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
AD (po transplantacijos) <sup>b</sup> VR+nVR VR+nVR+ LGDA +DA % (95% PI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; ITT = angl., *intent to treat* – numatytu gydyti pacientų populiacija; AD = atsako dažnis; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, deksametazonas; VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; ŠS = šansų santykis.

\* Pirminė vertinamoji baigtis.

<sup>a</sup> Atsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p-reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

<sup>b</sup> Nurodo atsako dažnį po antrojo persodinimo tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas antrasis persodinimas (42 iš 240 [18%] VcDx grupėje ir 52 iš 242 [21%] VDDx grupėje).

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Vc, pranašumą.

Tyrimo MMY-3010 indukcinis gydymas VELCADE kartu su talidomidu ir deksametazonu [VcTDx, n = 130] buvo palygintas su gydymu talidomidu - deksametazonu [TDx, n = 127]. VcTDx grupės pacientai buvo gydyti šešis 4 savaičių ciklus, kurių kiekvieno metu vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup> dozė buvo skirta du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-os iki 28-os dienos), deksametazoną (40 mg dozė per burną buvo skirta nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 8-os iki 11-os dienos) ir talidomidą (50 mg paros dozė per burną buvo skirta 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau skirta 200 mg paros dozė).

Viena autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta atitinkamai 105 (81 %) ir 78 (61 %) VcTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. VcTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai palyginti su 56 metais, 99 % pacientų, palyginti su 98 %, buvo baltųjų rasės, ir 58 % pacientų, palyginti su 54 %, buvo vyrai. 12 % VcTDx grupės pacientų buvo citogenetiškai klasifikuoti kaip didelės rizikos, palyginti su 16 % pacientų TDx grupėje. Gydymo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės, o gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 6,0 ir buvo pastovi tarp gydymo grupių.

Pirminės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VR+nVR). Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo VELCADE kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. MMY-3010 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	VcTDx	TDx	ŠS; 95% PI; p-reikšmė <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N=130 (ITT populiacija)	N=127 (ITT populiacija)	
* AD (po indukcinio gydymo)			
VR+nVR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup>
VR+nVR +DA % (95% PI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
* AD (po transplantacijos)			
VR+nVR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup>
VR+nVR +DA % (95% PI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; ITT = angl., *intent to treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija; AD = atsako dažnis; Vc = VELCADE; VcDx = VELCADE, talidomidas, deksametazonas; TDx=talidomidas, deksametazonas; DA = dalinis atsakas, ŠS = šansų santykis.

\* Pirminė vertinamoji baigtis.

<sup>a</sup> Atsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p-reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

Pastaba. ŠS> 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra Vc, pranašumą.

### Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar atsparios daugybinės mielomos atveju

VELCADE (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose ligoniams skiriant 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę. Viename iš jų (III fazės atsitiktinių imčių palyginamasis klinikinis tyrimas (APEX)) 669 ligoniams su atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugybine mieloma, kurie jau anksčiau buvo gydyti 1-3 gydymo metodais, VELCADE poveikis buvo palygintas su deksametazono (Dex) poveikiu. Kitame II fazės vienos imties klinikiname tyrime VELCADE poveikis buvo analizuojamas 202 atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugybine mieloma sirgusiems ligoniams, kurie anksčiau jau buvo gydyti mažiausiai 2 gydymo būdais ir kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu.

III fazės klinikinio tyrimo metu VELCADE gydytiems ligoniams, palyginti su deksametazonu gydytų tiriamųjų grupe, buvo stebimas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki ligos progresavimo, žymiai ilgesnis išgyvenamumas ir reikšmingai didesnis nustatyto atsako į gydymą skaičius. Šie dėsningumai pasireiškė tiek tarp visų ligonių, tiek ir analizuojant pacientus, kurie anksčiau jau buvo gydyti 1 gydymo metodu (žr. 14 lentelę). Suplanuotos tarpinės analizės metu gautų rezultatų pagrindu ligonių įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems į deksametazono gydymo imtį atrinktiems ligoniams nepriklausomai nuo ligos būklės buvo siūlomas gydymas VELCADE. Dėl tokio ankstyvo perėjimo išgyvenusių ligonių stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Tiek tarp paskutiniam anksčiau taikytam gydymui atsparia liga sirgusių ligonių, tiek ir tarp pacientų, kurių liga nebuvo atspari gydymui, VELCADE gydytiems ligoniams nustatyti bendro išgyvenamumo ir atsako į gydymą rezultatai buvo ženkliai geresni.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų ligonių 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų amžiaus ar senesni.

Nepriklausomai nuo amžiaus, atsako į gydymą parametrai kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP) buvo ženkliai geresni VELCADE gydymo grupėje. Nepriklausomai nuo beta 2-mikroglobulino koncentracijos pradinio įvertinimo metu visi vaisto veiksmingumo rodikliai (laikas iki ligos progresavimo (LIP), bendras išgyvenamumas ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni VELCADE gydytų ligonių grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant pacientus su gydymui atsparia liga, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Europos kaulų čiulpu transplantacijos grupės nurodytus kriterijus. Visų įtrauktų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 17 mėnesių (nuo < 1 iki 36+ mėnesių). Šis išgyvenamumas buvo ilgesnis už 6-9 mėnesių išgyvenamumo medianą, konsultuojančių klinikinį

tyrėjų numatomą panašioms pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendrosios būklės, 13-osios chromosomos išnykimo, ankstesnių gydymo būdų skaičiaus ir tipo. Atsakas pasireiškė 32 % (10 iš 32) pacientų, anksčiau gydytų 2 ar 3 gydymo būdais, ir 31 % (21 iš 67) pacientų, anksčiau gydytų daugiau kaip 7 gydymo būdais.

14 lentelė. II fazės ir III fazės (APEX) klinikinių tyrimų ligos vertinamųjų baigčių santrauka

	III fazė		III fazė		III fazė		II fazė
	Visi ligoniai		1 ankstesnis gydymo būdas		> 1 ankstesnis gydymo būdas		≥ 2 ankst. gyd. būdai
Laiko įtakoti rodikliai	Vc n = 333a	Dex n = 336a	Vc n = 132a	Dex n = 119a	Vc n = 200a	Dex n = 217a	Vc n = 202a
LIP, dienos [95 % PI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 m. išgyvenamumas, % [95 % PI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<b>Geriausias atsakas (%)</b>	<b>Vc n = 315c</b>	<b>Dex n = 312c</b>	<b>Vc n = 128</b>	<b>Dex n = 110</b>	<b>Vc n = 187</b>	<b>Dex n = 202</b>	<b>Vc n = 193</b>
VR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (<1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VR + nVR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
VR+ nVR + DA	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
VR + nVR+ DA+MA	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
<b>Trukmės mediana</b> Dienos (mėnesiai)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
<b>Laikas iki atsako</b> VR + DA (dienos)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> Ketinamų gydyti ligonių (angl., *intent to treat [ITT]*) populiacija.

<sup>b</sup> p-reikšmė pagal stratifikuotos logaritminio rango analizės kriterijų (angl. *stratified log-rank test*); analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą; p < 0,0001.

<sup>c</sup> Pacientų su pasiektu atsaku į gydymą populiacijoje buvo ligoniai, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie gydymo tikslais gavo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

<sup>d</sup> p-reikšmė pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą.

\* VR+DA+MA \*\*VR = VR (IF-); nVR = VR (IF+).

NA = neaktualu, NV = nebuvo vertinama

LIP = laikas iki progresavimo.

PI = pasikliautinis intervalas.

Vc = VELCADE; Dex = deksametazonas.

VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija.

DA = dalinis atsakas; MA = minimalus atsakas.

II fazės klinikinio tyrimo protokolas pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik VELCADE buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, leido gydymui kartu su VELCADE skirti dideles deksametazono dozes. Gydymas VELCADE ir deksametazono kombinacija buvo taikytas iš viso 74 ligoniams. Taikant sudėtinį gydymą, 18 % pacientų atsakas į gydymą buvo gautas arba pagerėjo [MA (11 %) arba DA (7 %)].

*Po oda leidžiamo VELCADE klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems pasikartojančia ar gydymui atsparia mieloma*

Atviro atsitiktinių imčių, III fazės neprastesnio poveikio tyrime buvo palygintas po oda ir į veną leidžiamo VELCADE veiksmingumas ir saugumas. Šiame tyrime dalyvavo 222 pasikartojančia ar gydymui atsparia daugybine mieloma sergantys pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo

suskirstyti į grupes santykiu 2:1, vieniems skiriant 8 ciklus 1,3 mg/m<sup>2</sup> VELCADE leidžiant po oda, kitiems – leidžiant į veną. Pacientams, kuriems nebuvo optimalaus atsako (mažesnis nei visiškas atsakas [VA]) į gydymą, skiriant vien tik VELCADE, po 4 ciklų buvo leista vartoti 20 mg deksametazono per parą tą pačią dieną, kai gavo VELCADE, ir kitą dieną po to. Pacientai, kuriems iš pat pradžių buvo ≥ 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija ar trombocitų kiekis buvo < 50 000/μl, nebuvo įtraukti į tyrimą. Iš viso atsaką buvo galima įvertinti 218 pacientų.

Šis tyrimas pasiekė pagrindinį jo tikslą – pakankamo atsako dažnis (VA (visiškas atsakas) + DA (dalinis atsakas)) po 4 vien tik VELCADE vartojimo ciklų, leidžiant jį tiek po oda, tiek į veną, abiejose grupėse buvo 42 %. Be to, su antriniu atsaku susijusios ir su laiku iki įvykio susijusios veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė nuoseklius rezultatus leidžiant po oda ir į veną (žr. 15 lentelę).

15 lentelė. Veiksmingumo analizių suvestinė palyginant VELCADE vartojimą po oda ir į veną

	Į veną skiriamo VELCADE grupė	Po oda skiriamoVELCADE grupė
<b>Populiacija, kuriai atsakas įvertinamas</b>	<b>n=73</b>	<b>n=145</b>
<b>Atsako dažnis po 4 ciklų n (%)</b>		
BAD (VA+DA)	31 (42)	61 (42)
p-reikšmė <sup>a</sup>		0,00201
VA n (%)	6 (8)	9 (6)
DA n (%)	25 (34)	52 (36)
nVA n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Atsako dažnis po 8 ciklų n (%)</b>		
BAD (VA+DA)	38 (52)	76 (52)
p-reikšmė <sup>a</sup>		0,0001
VA n (%)	9 (12)	15 (10)
DA n (%)	29 (40)	61 (42)
nVA n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Ketinamų gydyti ligonių populiacija<sup>b</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>ITT (mėn.)</b>	9,4	10,4
(95 % PI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>c</sup>		0,839 (0,564, 1,249)
p-reikšmė <sup>d</sup>		0,38657
<b>Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėn.)</b>	8,0	10,2
(95 % PI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>c</sup>		0,824 (0,574, 1,183)
p-reikšmė (d)		0,295
<b>Bendras 1-erių metų išgyvenamumas (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95 % PI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

<sup>a</sup> p-reikšmė taikoma pakankamumo hipotezei, kad po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje atsako dažnis išlaikys ne mažiau kaip 60 % atsako dažnio į veną leidžiamo vaistinio preparato grupėje.

<sup>b</sup> 222 tiriamieji dalyvavo tyrime; 221 tiriamasis buvo gydytas VELCADE.

<sup>c</sup> Rizikos santykio apskaičiavimas pagrįstas *Cox* modeliu, pritaikytu stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo metodų skaičiui.

<sup>d</sup> Logaritminis ranginis testas pritaikytas stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo metodų skaičiui.

<sup>e</sup> Tolesnio stebėjimo mediana yra 11,8 mėn.

*Kombinuotas gydymas, VELCADE vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu (tyrimas DOXIL-MMY-3001)*

Atviru būdu daugelyje centrų buvo atliktas III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo VELCADE kartu su pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas bei liga neprogresavo, taikant gydymo planą, kurio pagrindą sudarė antraciklinai, palyginti su monoterapija VELCADE. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo LIP, o antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VR + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl., *the European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT]*) kriterijus. Pagal protokolą suplanuoti tarpinė analizė (pagrįsta 249 LIP atvejais) paskatino nutraukti tyrimą anksčiau numatyto laiko dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE ir pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu. LIP mediana truko 6,5 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija VELCADE, palyginti su 9,3 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE ir pegiliuotos liposominės formos dokсорubicinu. Šie duomenys, nors ir nėra galutiniai, įtraukti į pagal protokolą apibrėžtą galutinę analizę.

Galutinė BI duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija VELCADE, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; nuo 25,2 iki 36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas VELCADE kartu su pegiliuotu liposominiu dokсорubicinu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; nuo 28,9 iki 37,1 mėnesio).

*Kombinuotas gydymas, VELCADE vartojant kartu su deksametazonu*

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota išplitusi daugybinė mieloma, gydymo VELCADE ir VELCADE vartojimo kartu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė suderintų porų duomenų analizė, kuira norėta palyginti VELCADE vartojimo neatsitiktiniu būdu kartu su deksametazonu grupės duomenis (atviru būdu atliktas II fazės tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos VELCADE grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu (M34101-039 [APEX] ir DOXIL MMY-3001), esant tokiai pat indikacijai.

Suderintų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., VELCADE vartojimo kartu su deksametazonu) pacientų ir palyginimo grupės (pvz., VELCADE vartojimo) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į iškraipančiuosius veiksnius, individualiai suporuojant tiriamųjų duomenis. Tai sumažina klaidas dėl iškraipančiųjų veiksnių įtakos, kai gydymasis poveikis įvertinamas, naudojant ne atsitiktiniu būdu gautus duomenis.

Buvo nustatytos 127 suderintos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VR + DA) (šansų santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), išgyvenimo ligai neprogresuojant (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), LIP pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su monoterapija VELCADE.

Duomenys apie daugybinės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą VELCADE yra riboti.

II fazės atviras vienos grupės tyrimas MMY-2036 (*RETRIEVE*) buvo atliktas siekiant nustatyti pakartotinio gydymo VELCADE veiksmingumą ir saugumą. Vienas šimtas trisdešimt pacientų ( $\geq 18$  metų), sergančių daugine mieloma, kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal planą, kurio sudėtyje buvo VELCADE, buvo pakartotinai gydyti, nustačius ligos progresavimą. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, VELCADE buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę (n=93) arba  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n=37) dozę, kuri buvo vartota 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą kiekvienos iš 3 savaičių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas, arba kartu su deksametazonu, atsižvelgiant į įprastą priežiūrą. Deksametazonas buvo skiriamas kartu su VELCADE 83 pacientams pirmojo ciklo metu, ir pakartotinio gydymo VELCADE ciklą metu deksametazonas buvo skirtas vartotas papildomiems 11 pacientų.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo geriausiai patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą, įvertinus pagal *EBMT* kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VR + DR) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

Klinikinis veiksmingumas gydant anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL) sergančius pacientus

Tyrimas LYM-3002 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas kombinuoto gydymo VELCADE, rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (VcR-CAP; n = 243) veiksmingumas ir saugumas su gydymo rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP; n = 244) veiksmingumu ir saugumu suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta MLL (II, III ar IV stadijos). VcR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo VELCADE (1,3 mg/m<sup>2</sup>; 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją, 11-ąją dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabo į veną 1-ąją dieną, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido į veną 1-ąją dieną, 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicino į veną 1-ąją dieną ir 100 mg/m<sup>2</sup> prednizono per burną nuo pirmosios iki 5-oios dienos 21 dienos trukmės VELCADE gydymo ciklo metu. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas 6-ąjį ciklą, buvo paskirti du papildomi gydymo ciklai. Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP), remiantis nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį iki ligos progresavimo (LIP), laikotarpį iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmę (LBG), bendrojo atsako dažnį (BAD) ir visiškos remisijos (VR/nVR) dažnį, bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir atsako trukmę.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abiejose gydymo grupėse iš esmės buvo panašūs: pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 74 % tiriamųjų buvo vyrai, 66 % buvo baltųjų rasės ir 32 % – azijiečiai, 69 % pacientų buvo MLL aptikta kaulų čiulpų aspirate ir (arba) kaulų čiulpų biopsijos medžiagoje, 54 % pacientų buvo įvertinti  $\geq 3$  Tarptautinio prognostinio indekso (TPI) balais ir 76 % buvo diagnozuota IV stadijos liga. Gydymo trukmė (mediana = 17 savaičių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % VcR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų VcR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys yra pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrimo LYM-3002 veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
<b>Išgyvenimas ligai neprogresuojant (NPK)<sup>a</sup></b>			
Reiškiniai n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	SR <sup>b</sup> (95 % PI)=0,63 (0,50;0,79)
Mediana <sup>c</sup> (95 % PI) (mėnesiais)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-reikšmė <sup>d</sup> < 0,001
<b>Atsako dažnis</b>			
n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
Bendra visiška remisija (VR+nVR) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	ŠS <sup>e</sup> (95 % PI)=1,688 (1,148; 2,481) p-reikšmė <sup>g</sup> =0,007
Bendras atsakas (VR+nVR+DA) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	ŠS <sup>e</sup> (95 % PI)=1,428 (0,749; 2,722) p-reikšmė <sup>g</sup> =0,275

<sup>a</sup> Remiantis nepriklausomos peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu (tik radiologiniai duomenys).

<sup>b</sup> Santykinės rizikos rodiklis pagrįstas Cox modeliu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo VcR-CAP naudai.

<sup>c</sup> Remiantis Kaplan-Meier ribiniais įverčiais.

<sup>d</sup> Remiantis log rank testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel bendrojo atsako šansų santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip sluoksniavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Šansų santykis (ŠS) > 1 rodo pranašumą gydymo VcR-CAP naudai.

<sup>f</sup> Apima visus VR + nVR: pagal NPK, kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

<sup>g</sup> P-reikšmė, remiantis Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato testu, kaip sluoksniavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.

<sup>h</sup> Apima visus radiologinius VR + nVR + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

VR = visiška remisija. nVR = nepatvirtinta visiška remisija. DA = dalinis atsakas. PI = pasikliautinis intervalas. SR = santykinė rizika. ŠS = šansų santykis. ITT = angl. *Intent to Treat* – numatytų gydyti pacientų populiacija.

ILNP mediana tyrėjo įvertinimu truko 30,7 mėnesio VcR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika [SR] = 0,51; p < 0,001). Statistiškai reikšminga nauda (p < 0,001) gydymo

VcR-CAP grupėje, palyginti su R-CHOP grupe, buvo nustatyta LIP (mediana 30,5 mėnesio, palyginti su 16,1 mėnesio), LIKG (mediana 44,5 mėnesio, palyginti su 24,8 mėnesio) ir LBG (mediana 40,6 mėnesio, palyginti su 20,5 mėnesio). Visiškos remisijos trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio VcR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė VcR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Esant 40 mėnesių stebėjimo trukmės medianai, BI mediana (56,3 mėnesio R-CHOP grupėje ir nepasiekta VcR-CAP grupėje) buvo geresnė VcR-CAP grupėje (apskaičiuotoji SR = 0,80; p = 0,173). Buvo stebėta pailgėjusio bendrojo išgyvenimo tendencija, palankesnė VcR-CAP grupėje, apskaičiuotasis išgyvenimo 4 metus dažnis R-CHOP grupėje buvo 53,9 %, o VcR-CAP grupėje – 64,4 %.

#### Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo VELCADE saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atviras ne atsitiktinių imčių I/II fazės tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, nebuvo gauta, ir konkrečiai VELCADE nesunkino organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažeidimų. Žvalgomosios veiksmingumo analizės duomenimis, ištyrus 49 įvertinamus pacientus, kurie buvo gydyti didžiausiomis leidžiamomis 1,6 mg/m<sup>2</sup> vieną kartą per savaitę ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> du kartus per savaitę dozėmis, buvo nustatytas 67,3 % atsako, įvertinto pagal hematologinį (M-baltymo) atsaką, dažnis (įskaitant 28,6 % visiško atsako dažnį). Šių dozių kohortose nustatytas bendro išgyvenamumo vienerius metus dažnis buvo 88,1 %.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti VELCADE tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis daugybinei mielomai ir mantijos ląstelių limfomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbicija

Vienuolikai daugybine mieloma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis nei 50 ml/min., po 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozės boliuso injekcijos į veną vidutinė aukščiausia bortezomibo koncentracija plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių vidutinė aukščiausia bortezomibo koncentracija plazmoje svyravo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m<sup>2</sup> dozės ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozės.

Daugybine mieloma sergantiems pacientams suleidus 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozę iš karto (boliusu) į veną arba injekcija po oda (į veną grupės pacientų skaičius n = 14, po oda n = 17), bendra sisteminė ekspozicija po pakartotinės dozės ( $AUC_{last.}$ ) buvo ekvivalentiška tiek suleidus į veną, tiek po oda. Suleidus po oda  $C_{max}$  (20,4 ng/ml) buvo mažesnė nei suleidus į veną (223 ng/ml).  $AUC_{last.}$  geometrinis vidutinis santykis buvo 0,99 ir 90 %, pasikliautinis intervalas – 80,18–122,80 %.

#### Pasiskirstymas

Vidutinis bortezomibo pasiskirstymo tūris ( $V_d$ ) po vienkartinės ar kartotinių 1,0 mg/m<sup>2</sup> arba 1,3 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato dozių į veną daugybine mieloma sergantiems pacientams svyravo nuo 1 659 l iki 3 294 l. Tai reiškia, kad bortezomibas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose. Kai bortezomibo koncentracija yra 0,01-1,0 µg/ml, su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* susijungia vidutiniškai 82,9 % vaistinio preparato. Su plazmos baltymais susijungusio bortezomibo frakcija nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

#### Biotransformacija

Tyrimuose *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir komplementarios DNR išreikštais citochromo P450 izofermentais nustatyta, kad bortezomibas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu, veikiant citochromo P450 izofermentams 3A4, 2C19 ir 1A2. Pagrindinis metabolizmo būdas yra deboronavimas, kurio metu atsiranda du deboronuoti metabolitai, kurie vėliau yra hidroksilinami ir virsta keliais metabolitais. Deboronuoti bortezomibo metabolitai nepasižymi 26S proteosomą slopinančiu poveikiu.

### Eliminacija

Vidutinio bortezomibo pusinės eliminacijos periodo ( $t_{1/2}$ ) po kartotinių dozių ribos yra 40-193 val. Bortezomibas iš organizmo yra šalinamas greičiau po pirmos dozės, palyginti su kartotinėmis dozėmis. Vidutinis bendras klirensas iš organizmo po pirmos 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m<sup>2</sup> ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> dozių svyravo atitinkamai nuo 15 l/val. iki 32 l/val. ir nuo 18 l/val. iki 32 l/val.

### Specialių grupių pacientai

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Kepenų veiklos sutrikimo įtaka bortezomibo farmakokinetikai buvo įvertinta I fazės tyrime per pirmąjį gydymo ciklą, kurio metu buvo gydytas 61 pacientas visų pirma su solidiniais navikais ir įvairaus laipsnio kepenų pakenkimu, kuriems buvo skirtos nuo 0,5 iki 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomibo dozės.

Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, lengvas kepenų veiklos sutrikimas neturėjo įtakos pagal dozę koreguotam bortezomibo *AUC*. Vis dėlto, pagal dozę koreguoto bortezomibo *AUC* vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir šie pacientai turi būti atidžiai stebimi (žr. 6 lentelę 4.2 skyriuje).

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems yra įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos (CrCL  $\geq$  60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), lengvo inkstų veiklos sutrikimo (CrCL = 40-59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimo (CrCL = 20-39 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) ir sunkaus inkstų veiklos sutrikimo (CrCL < 20 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Tyrime dalyvavo ir pacientai (n = 8), kuriems buvo atliekamos dializės ir vartojama vaistinio preparato dozė po dializės seanso. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiamos nuo 0,7 mg/m<sup>2</sup> iki 1,3 mg/m<sup>2</sup> VELCADE dozės. VELCADE ekspozicija (nuo dozės priklausomas *AUC* ir  $C_{max}$ ) visose grupėse buvo panaši (žr. 4.2 skyrių).

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nustatytas teigiamas klastogeninis bortezomibo aktyvumas (struktūrinės chromosominės aberacijos) atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su kuniškųjų žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis, vartojant tik 3,125 µg/ml koncentraciją, kuri buvo mažiausia vertinta koncentracija. Atliekant *in vitro* mutageninio poveikio testą (*Ames* testą) ir *in vivo* mikrobranduolių testą pelėms, bortezomibo genotoksinio poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių raidai tyrimai parodė, kad preparatas pavojingas embriono ir vaisiaus gyvybei, jei dozės patelei buvo toksinės, tačiau tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vasiui nepastebėta, jei dozės patelei buvo mažesnės negu toksinės dozės. Vaisingumo tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriami bendrojo toksinio poveikio tyrimų metu. Šešių mėnesių žiurkių tyrimo metu nustatytas degeneracinis poveikis ir sėklidėms, ir kiaušidėms. Todėl manoma, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vaisingumui. Perinatalinės ir postnatalinės raidos tyrimų neatlikta.

Daugiacikliai bendrojo toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, parodė, kad labiausiai veikiami organai yra virškinimo traktas (toksinis poveikis pasireiškia vėmimu ir (ar) viduriavimu), hemopoezinis ir limfinis audinys (pasireiškia citopenija periferiniame kraujyje, limfinio audinio atrofija, sumažėja hemopoezinių kaulų čiulpų ląstelių skaičius), taip pat pasireiškia periferinė neuropatija (beždžionėms, pelėms ir šunims), apimanti sensorinių nervų aksonus, bei neryškūs inkstų pokyčiai. Nutraukus gydymą, visi šie paveikti organai iš dalies ar visiškai atsigavo.

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad bortezomibas, jei ir prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, tai labai mažai, ir šių duomenų reikšmė žmonėms nėra žinoma.



Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną sušvirkštos maždaug nuo dviejų iki trijų kartų didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje skaičiuojant mg/m<sup>2</sup> žmogaus kūno paviršiaus ploto, vaisto dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, širdies raumens susitraukiamumo sumažėjimu, hipotenzija ir mirtimi. Šunų sumažėjęs širdies raumens susitraukiamumas ir hipotenzija reagavo, greitai paskyrus teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių ar kraujospūdį didinančių preparatų. Be to, tyrimų su šunimis metu buvo stebimas nežymus koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)

Azotas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidarytas buteliukas

3 metai

Paruoštas tirpalas

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 8 val.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 ml 1 tipo stiklo buteliukas, užkimštas pilku brombutilo kamščiu su sandarinamuoju aliuminio gaubteliu ir ryškiai mėlynos spalvos dangteliu, kuriame yra 3,5 mg borteomibo.

Buteliukas yra permatomoje lizdinėje pakuotėje, kurią sudaro dėklas ir dangtelis. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis buteliukas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Bendros atsargumo priemonės

Borteomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl tvarkyti ir ruošti VELCADE reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistu.

VELCADE sudėtyje nėra konservantų, todėl visos procedūros metu būtina griežtai laikytis **aseptikos reikalavimų**.

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus VELCADE intratekaliai. VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti tik į veną, o VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda. VELCADE negalima vartoti intratekaliai.

#### Paruošimo instrukcija

VELCADE paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

#### *Injekcija į veną*

Kiekvieno 10 ml VELCADE buteliuko turinį reikia tirpinti 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg borteomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7.

Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

#### *Injekcija po oda*

Kiekvieno 10 ml VELCADE buteliuko turinį reikia tirpinti 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Viename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg borteomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

#### Atliekų tvarkymas

VELCADE turinys vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/04/274/001

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2004 m. balandžio mėn. 26 d.

Paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2014 m. balandžio mėn. 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos sutampa, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Kiekvienoje Valstybėje narėje rinkodaros teisės turėtojas (RTT) turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentinga institucija.

RTT turi užtikrinti, kad visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie dalyvauja skiriant, išduodant, tvarkant ar vartojant VELCADE, būtų aprūpinti mokomąja medžiaga.

Mokomąją medžiagą turi sudaryti šios dalys:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS).
- Knygelė apie paruošimą, dozavimą ir vartojimą.
- Paruošimo plakatas.
- Dozavimo liniuotė.
- Indukcinių transplantacijos planų grafikas.

Knygelėje apie paruošimą, dozavimą ir vartojimą turi būti šie pagrindiniai elementai:

- VELCADE 3,5 mg galima leisti ir į veną, ir po oda, o VELCADE 1 mg gali būti leidžiamas tik į veną;
- skirtingi paruošimo reikalavimai leidžiant į veną (i. v.) arba po oda (s. c.);
- dozavimo instrukcijos ir pavyzdžiai: kaip apskaičiuoti paciento kūno paviršiaus plotą ir kokio kiekio paruošto VELCADE (ir leidžiant i. v., ir leidžiant s. c.) reikia skirtingam kūno paviršiaus plotui (žr. susijusią informaciją skyrelyje apie dozavimo liniuotę);
- patarimai, koku būdu suleisti vaistinį preparatą i. v. arba s. c., įskaitant reikalavimą keisti injekcijos vietą, leidžiant s. c.;
- atsargumo priemonės laikant paruoštą tirpalą;
- galimos vartojimo klaidų rizikos, įskaitant perdozavimą, per mažos dozės vartojimą ir kad atsitiktinis suleidimas intratekaliai sukėlė mirtį;
- raginimas pranešti apie bet koki nepageidaujamą reiškinį ar vaistinio preparato vartojimo klaidą, susijusius su VELCADE 3,5 mg vartojimu.

Paruošimo plakate turi būti šie pagrindiniai elementai:

- skirtingi paruošimo reikalavimai vartojant VELCADE 3,5 mg i. v. arba s. c.
- būtinybė vaistinį preparatą ruošti sterilioje aplinkoje;
- atsargumo priemonės laikant paruoštą tirpalą;
- patarimas, kaip sumažinti paruoštų i. v. arba s. c. švirkštų supainiojimo riziką;
- kad VELCADE galima suleisti tik i. v. arba s. c.; kiti vartojimo būdai negalimi;
- kad VELCADE 1 mg galima leisti tik i. v.
- raginimas pranešti apie bet koki nepageidaujamą reiškinį ar vaistinio preparato vartojimo klaidą, susijusius su VELCADE 3,5 mg vartojimu.

Dozavimo liniuotėje turi būti šie pagrindiniai elementai:

- dozės apskaičiavimo priemonė, kuri leidžia vaistą skiriančiam gydytojui įtraukti paciento ūgį ir kūno masę, kad būtų galima apskaičiuoti kūno paviršiaus plotą (KPP) ir tokiu būdu nustatyti tinkamą VELCADE dozę;
- skirtingi paruošimo reikalavimai leidžiant į veną (i. v.) arba po oda (s. c.);
- dozavimo instrukcijos ir pavyzdžiai: kaip apskaičiuoti paciento kūno paviršiaus plotą ir kokio kiekio paruošto VELCADE (ir leidžiant i. v., ir leidžiant s. c.) reikia skirtingam kūno paviršiaus plotui.

Indukcinių transplantacijos planų grafikas turi turėti šiuos išvardytus svarbiausius elementus:

- vaistinio preparato skyrimo ir vartojimo instrukcijos, įskaitant ciklą ilgio ir skaičiaus instrukcijas, siekiant iki minimumo sumažinti riziką, susijusią su medikamento vartojimu ir dozavimo klaidomis, kurios gali būti susijusios su dviem skirtingais indukcinio gydymo transplantacijos atveju planais, pagal kuriuos vartojami deriniai su bortezomibu (VELCADE kartu su deksametazonu ir VELCADE kartu su deksametazonu ir talidomidu);
- priminimas, kad VELCADE kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi drausmingai vykdyti apsisaugojimo nuo nėštumo vartojant talidomidą programos reikalavimų, ir nuoroda į talidomido PCS papildomai informacijai gauti.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, VELCADE 1 mg

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui  
bortezomibum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-JŲ) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 1 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), azotas.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui  
1 buteliukas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Negalima vartoti kitais būdais.

**Leisti į veną:** pridėti 1 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kad galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS VAISTINIS PREPARATAS. Speciali tvarkymo instrukcija.

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/04/274/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKAS VELCADE 1 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui  
bortezomibum  
Leisti tik į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 mg

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ, VELCADE 3,5 mg

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui  
bortezomibum

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-JŲ) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), azotas.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui  
1 buteliukas

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik po oda arba į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Negalima vartoti kitais būdais.

**Leisti po oda:** pridėti 1,4 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

**Leisti į veną:** pridėti 3,5 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS VAISTINIS PREPARATAS. Speciali tvarkymo instrukcija.

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/04/274/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKAS VELCADE 3,5 mg KABANTI ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui  
bortezomibum  
Leisti tik po oda arba į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

3,5 mg

**6. KITA**

Tik vienkartiniam vartojimui  
Negalima vartoti kitais būdais.

Leisti po oda: pridėti 1,4 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leisti į veną: pridėti 3,5 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nulupti čia

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui** Bortezomibas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra VELCADE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VELCADE
3. Kaip vartoti VELCADE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VELCADE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra VELCADE ir kam jis vartojamas**

VELCADE sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, kuris vadinamas proteosomos inhibitoriumi. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir augimą. Veikdamas ląstelių funkcijas bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

VELCADE vartojamas gydyti kaulų čiulpų vėžį (daugybinių mielomą) vyresniems kaip 18 metų pacientams:

- gydant vienu vaistu arba kartu su vaistu pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu ar deksametazonu pacientus, kurių liga po ankstesnio bent vieno gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka;
- kartu su vaistais melfalanu ir prednizonu, pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodinimu;
- kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu kartu su talidomidu gydymui pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl ligos, prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodinimu (indukcinis gydymas).

VELCADE kartu su kitais vaistais (rituksimabu, ciklofosfamidą, doksorubicinu ir prednizonu) vartojamas gydyti mantijos ląstelių limfomą (limfmazgius pažeidžiantį vėžį) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant VELCADE**

##### **VELCADE vartoti negalima**

- jeigu yra alergija bortezomibui, boronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikromis sunkiomis plaučių ar širdies ligomis.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš išvardytų būklių.

- Raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas.
- Kraujavimo sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas.
- Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ar vėmimas.
- Anksčiau esate nualpę, patyrę galvos svaigimą ar sukimąsi.

- Yra inkstų problemų.
- Yra vidutinio sunkumo ar sunkios kepenų problemos.
- Anksčiau pasireiškė plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija).
- Širdies ar kraujospūdžio sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas ar kosulys.
- Traukuliai.
- Pūslelinė (įskaitant pasireiškusių aplink akis arba išplitusių visame kūne).
- Naviko lizės sindromo simptomai, pavyzdžiui: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, sumišimas, apakimas ir dusulys.
- Atminties praradimas, sunkumas mąstyti, apsunkintas vaikščiojimas arba regėjimo praradimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali pasiūlyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

Prieš pradėdant gydymą VELCADE ir reguliariai gydymo metu bus atliekami Jūsų kraujo tyrimai ir reguliariai nustatomas kraujo ląstelių kiekis.

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir vartojate vaistą rituksimabą kartu su VELCADE, turite pasakyti savo gydytojui:

- jeigu galvojate, kad dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito infekcija. Kai kuriais atvejais pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B, gali pasikartoti hepatito paūmėjimas, kuris gali būti mirtinas. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jus, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Jūs privalote perskaityti visų kartu su VELCADE vartojamų vaistinių preparatų pakuočių lapeliuose informaciją, susijusią su šiais vaistais, prieš pradėdant gydymą VELCADE. Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį nėštumo testams ir apsisaugojimo nuo nėštumo reikalavimams (žr. šiame skyriuje skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

### **Vaikams ir paaugliams**

VELCADE vaikams ir paaugliams neturi būti vartojamas, nes nežinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

### **Kiti vaistai ir VELCADE**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolo (gydomos grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonaviro, vartojamas ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino (antibiotikas, kuriuo gydomos bakterijų sukeltos infekcijos);
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (epilepsijai gydyti);
- jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*) (depresijai ir kitoms būklėms gydyti);
- geriamųjų vaistų nuo diabeto.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, VELCADE vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Ir vyrai, ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VELCADE metu ir paskui dar bent 3 mėnesius po gydymo. Jeigu nepaisant šių priemonių, pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate VELCADE, žindyti negalima. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. VELCADE vartodamos kartu su talidomidu, privalote laikytis apsisaugojimo nuo nėštumo programos vartojant talidomidą reikalavimų (žr. talidomido pakuotės lapelį).



### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

VELCADE gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ir neryškų matymą. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, vairuoti ir mechanizmų ar įrenginių valdyti negalima. Net jeigu Jums nepasireiškė tokių reiškinių, vis tiek turite būti atsargūs.

### 3. Kaip vartoti VELCADE

VELCADE dozė, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį (pagal kūno paviršiaus plotą), apskaičiuos gydytojas. Įprasta pradinė VELCADE dozė yra 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą ir tam tikrą šalutinį poveikį, bei Jūsų gretutines būkles (pvz., kepenų veiklos sutrikimus), gydytojas gali keisti dozę ir bendrą gydymo ciklų skaičių.

#### *Progresuojanti daugybinė mieloma*

Vartojant vien tik VELCADE, Jums bus skiriamos 4 VELCADE dozės į veną 1, 4, 8 ir 11 dieną, paskui bus daroma 10 dienų pertrauka (poilsis) be gydymo. Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Be to, VELCADE Jums gali būti paskirtas vartoti kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu.

VELCADE vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną 21 dienos gydymo ciklų metu ir 30 mg/m<sup>2</sup> pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė bus vartojama ketvirtą 21 dienos gydymo VELCADE ciklo dieną infuzijos į veną būdu po VELCADE injekcijos.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną 21 dienos gydymo ciklų metu, o 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą 21-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis turėsite išgerti 20 mg deksametazono dozę.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

#### *Anksčiau negydyta daugybinė mieloma*

Jeigu anksčiau nesigydyte nuo daugybinės mielomos ir Jums **netinka** kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, VELCADE bus leidžiamas Jums į veną kartu su dviem kitais vaistais melfalanu ir prednizonu.

Šiuo atveju gydymo ciklas trunka 42 dienas (6 savaitės). Jums bus paskirti 9 ciklai (54 savaitės).

- 1-4 ciklų metu VELCADE vartojamas du kartus per savaitę, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ir 32 dienomis.

- 5-9 ciklų metu VELCADE vartojamas vieną kartą per savaitę, 1, 8, 22 ir 29 dienomis.

Melfalaną (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizoną (60 mg/m<sup>2</sup>) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydyti dėl daugybinės mielomos, ir Jums **netinka** kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, VELCADE Jums bus vartojamas į veną kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu indukciniam gydymui.

VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną 21 dienos gydymo ciklų metu, o 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą 21-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis turėsite išgerti 40 mg deksametazono dozę.

Jums bus paskirti 4 ciklai (12 savaitių).

VELCADE vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaitės).

40 mg deksametazono dozė per burną vartojama 1-ą, 2-ą, 3-čią, 4-tą, 8-ą, 9-ą, 10-tą ir 11-tą gydymo 28-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis ir reikia gerti po 50 mg talidomido per parą iki 14

pirmojo ciklo dienos ir, jeigu toleruojamas, paros talidomido dozę padidinti iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau antrąjį ir vėlesniais ciklais dar padidinti iki 200 mg dozės per parą. Jums gali būti paskirta iki 6 ciklų (24 savaitės).

#### *Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydytas dėl mantijos ląstelių limfomos, VELCADE bus leidžiamas į veną kartu su kitais vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu.

VELCADE leidžiamas į veną 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma pertrauka be gydymo. Gydymo ciklas trunka 21 dieną (3 savaites). Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Toliau išvardyti vaistai skiriami infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo VELCADE ciklo dieną:

375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabo, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido ir 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicino.

Prednizonas yra skiriamas po 100 mg/m<sup>2</sup> per burną 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją gydymo VELCADE ciklo dienomis.

#### **Kaip VELCADE vartojamas**

Šis vaistas skirtas leisti tik į veną. VELCADE bus paskirtas sveikatos priežiūros specialisto, kuris turi gydymo citotoksinais vaistais patirties.

VELCADE milteliai ištirpinami prieš pat vartojimą. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Po to paruoštas tirpalas greitai, per 3-5 sekundes, bus sušvirkščiamas į veną.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę VELCADE dozę?**

Kadangi vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto. Atsitiktinio perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais toks poveikis gali būti sunkus.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE daugybinei mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pajutote toliau išvardytus simptomus:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- sumišimas, regėjimo sutrikimas arba sutrikimai, aklumas, traukuliai, galvos skausmai;
- dusulys, kojų patinimas arba širdies plakimo pokyčiai, aukštas kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtineje pojūtis.

Dėl gydymo VELCADE labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Dėl to prieš pradėdamas gydymą VELCADE ir gydymo metu bus reguliariai tiriama kraujas, kad reguliariai patikrinti kraujo ląstelių kiekį. Gali sumažėti kiekis:

- kraujo plokštelių (trombocitų) ir dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių ar pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužeidimo (pvz., kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantenuų arba kraujavimas į smegenis ar kraujavimas iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių, ir tai gali sukelti mažakraujystę (anemiją), kuri pasireiškia tokiais simptomais kaip nuovargis ir blyškumas;
- baltųjų kraujo ląstelių, ir dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE daugybinei mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Raudonųjų ir (ar) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. anksčiau).

- Karščiavimas.
- Pykinimas (blogavimas) ar vėmimas, apetito stoka.
- Vidurių užkietėjimas su ar be išsipūtimo (gali būti sunkus).
- Viduriavimas. Jeigu pradėsite viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau vandens nei paprastai. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui stabdyti.
- Pervargimas (nuovargis), silpnumas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 asmenų)**

- Žemas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistoiant, kuris gali sukelti apalpinimą.
- Aukštas kraujospūdis.
- Inkstų funkcijos susilpnėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bendras negalavimas, skausmas, galvos svaigimas, galvos sukimasis, silpnumas arba sąmonės netekimas.
- Šaltkrėtis.
- Infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekcijas, bronchitą, grybelines infekcijas, kosulį su skrepliais, į gripą panašią ligą.
- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių srities, ar išplitusi po visą kūną).
- Krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu.
- Įvairių rūšių bėrimas.
- Odos niežulys, gumbai odoje ar sausa oda.
- Veido odos paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai.
- Odos paraudimas.
- Dehidracija.
- Rėmuo, vidurių pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Burnos ar lūpų jautrumas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas.
- Kūno svorio sumažėjimas, skonio netekimas.
- Raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas.
- Neryškus matymas.
- Akies atokiausio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas).
- Kraujavimas iš nosies.
- Sunkumas užmigti arba miego problemos, prakaitavimas naktį, nerimas, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika, neramumas arba ažitacija, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 asmenų)**

- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Venos uždegimas, kraujo krešuliai kraujagyslėse ir plaučiuose.
- Kraujo krešėjimo problemos.
- Nepakankama kraujotaka.
- Aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skystis aplink Jūsų širdį.
- Infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekcijas, gripą, herpes virusų sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir poodinio audinio uždegimą.
- Kraujingos išmatos, kraujavimas iš gleivinių, pvz.: burnos, makšties.
- Smegenų kraujotakos sutrikimai.
- Paralyžius, priepuoliai, pargriuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję jutimai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimas.
- Artritas, įskaitant rankų ir kojų pirštų bei žandikaulio sąnarių uždegimą.

- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Žagsėjimas, kalbos sutrikimai.
- Išskiriamo šlapimo padaugėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažaidos), skausmingas šlapinimasis arba kraujas / baltymai šlapime, skysčių susilaikymas.
- Sąmonės sutrikimas, sumišimas, atminties pakenkimas arba praradimas.
- Padidėjęs jautrumas.
- Prikurtimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Hormoniniai pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens absorbcija.
- Pernelyg aktyvi skydliaukė.
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliai insulino koncentracijai.
- Sudirgusios arba uždegiminės, per drėgnos akys, skausmingos akys, sausos akys, akies infekcijos, išskyros iš akių, regos sutrikimas, kraujosruvos akyse.
- Limfmazgių patinimas.
- Sąnarių ar raumenų sąstingis, sunkumo pojūtis, kirkšnies skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Alerginės reakcijos.
- Paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje.
- Burnos skausmas.
- Burnos, burnos opų, stemplės, skrandžio ir žarnų infekcijos ar uždegimas, kartais susiję su skausmu ar kraujavimu, žarnų peristaltikos susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju.
- Odos infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Danties infekcija.
- Kasos uždegimas, tulžies latako obstrukcija.
- Lytinių organų skausmas, erekcijos problemos.
- Kūno svorio prieaugis.
- Troškulys.
- Hepatitas.
- Injekcijos vietos arba su injekcijos įtaisu susiję sutrikimai.
- Odos reakcijos ir sutrikimai (kurie gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), opos odoje.
- Mėlynių atsiradimas, pargriuvimai ir susižalojimai.
- Kraujagyslių uždegimas arba kraujavimas, kuris gali pasireikšti kaip maži raudoni ar violetiniai taškai (paprastai ant kojų) arba dideliais, į mėlynės panašiomis dėmėmis po oda ar audiniais.
- Gerybinės cistos.
- Sunki grįžtama galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmai, nuovargis, sumišimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 asmenų)**

- Širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį, krūtinės anginą.
- Veido ir kaklo paraudimas.
- Venų spalvos pokytis.
- Stuburo nervo uždegimas.
- Problemos su Jūsų ausimi, kraujavimas iš ausies.
- Skydliaukės nepakankamas aktyvumas.
- Bado–Chiari sindromas (klinikiniai simptomai, kuriuos sukelia kepenų venų užsikimšimas).
- Žarnyno funkcijos pokyčiai arba nenormali žarnyno funkcija.
- Kraujavimas į smegenis.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jutimas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus

odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio pasunkėja rijimas, kolapsas.

- Krūties sutrikimai.
- Makšties įplėšos.
- Lytinių organų patinimas.
- Negalėjimas toleruoti alkoholio.
- Išsekimas arba kūno masės netekimas.
- Padidėjęs apetitas.
- Fistulė.
- Skysčio kaupimasis sąnariuose.
- Sąnarių tepalinės plėvės cistos (sinovijinės cistos).
- Lūžis.
- Raumenų skaidulų irimas, dėl kurio kyla kitų komplikacijų.
- Kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų.
- Inksto vėžys.
- Odos būklė panaši į psoriazę.
- Odos vėžys.
- Odos blyškumas.
- Trombocitų arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) padaugėjimas kraujyje.
- Nenormali reakcija į kraujo perpylimus.
- Dalinis ar visiškas apakimas.
- Sumažėjęs lytinis potraukis.
- Seilėtekis.
- Išverstakumas.
- Jautrumas šviesai.
- Greitas kvėpavimas.
- Tiesiosios žarnos skausmas.
- Tulžies akmenys.
- Išvarža.
- Traumos.
- Trapūs ar silpni nagai.
- Nenormalios baltymo sankaupos gyvybiškai svarbiuose organuose.
- Koma.
- Žarnyno opos.
- Daugybinių organų nepakankamumas.
- Mirtis.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Plaučių uždegimas.
- Apetito praradimas.
- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos opos.
- Vidurių užkietėjimas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Nuovargis, silpnumas.
- Karščiavimas.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 asmenų)**

- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių srities, ar išplitusi po visą kūną).
- *Herpes* viruso infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga.
- Grybelinės infekcijos.
- Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija).
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliam insulino kiekiui.
- Skysčių susilaikymas.
- Sunkumas užmigti arba miego sutrikimas.
- Sąmonės praradimas.
- Sąmonės sutrikimas, sumišimas.
- Svaigulio pojūtis.
- Padažnėjęs širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis, prakaitavimas.
- Regos sutrikimas, neryškus matymas.
- Širdies nepakankamumas, širdies smūgis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis.
- Staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpimą.
- Dusulys fizinio krūvio metu.
- Kosulys
- Žagsėjimas
- Spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Rėmuo.
- Pilvo skausmas, vidurių pūtimas.
- Pasunkėjęs rijimas.
- Skrandžio ir žarnų infekcija ar uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Skausminga burna ar lūpos, gerklės skausmas.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Odos niežulys.
- Odos paraudimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų spazmai.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galūnių skausmas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.
- Drebulys.
- Paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje.
- Bendras negalavimas.
- Kūno svorio netekimas.
- Kūno svorio priaugis.

### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 asmenų)**

- Hepatitas.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautimas ir (arba) svaigulio ar apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas.
- Galvos svaigimas.

- Prikurtimas, kurtumas.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti VELCADE**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui. Vis dėlto 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirškšte laikomo paruošto tirpalo savybės nekinta 8 valandas, o visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos.

VELCADE turinys vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **VELCADE sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra bortezumibas. Viename buteliuke yra 1 mg bortezumibo (manitolio boro esterio pavidalu). Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezumibo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421) ir azotas.

### **VELCADE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

VELCADE milteliai injekciniam tirpalui yra baltas arba beveik baltas gumulėlis ar milteliai.

Vienoje VELCADE 1 mg miltelių injekciniam tirpalui kartono dėžutėje yra stiklo buteliukas su žaliu dangteliu permatomoje lizdinėje plokštelėje.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**Gamintojas**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél + 32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5-Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp.z.o.o Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB 'Johnson & Johnson'  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS.  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel:+43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: + 48 22 237 60 00



**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02/2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Šis pakuotės lapelis paskutiniį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

## 1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENAŲ

Pastaba. VELCADE yra citotoksinis vaistas. Vaisto paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistu.

VELCADE SUDETYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODEL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTIS ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Buteliuko su 1 mg borteomibo paruošimas.** Į buteliuką su VELCADE milteliais **sušvirkšti 1,0 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai yra pilnai ištirpinami greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija – 1 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tikrinti tirpalo pH nereikia.

1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Patikrinkite, kokia koncentracija yra buteliuke, kad įsitikintumėte, jog į veną suleisite tinkamą dozę (1 mg/ml).

1.3 Paruoštas tirpalas neturi konservantų ir turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui.

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

## 2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš buteliuko ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistą vartoti į veną).
- Suleiskite tirpalą į veną boliuso injekcija per 3-5 sekundes per periferinį ar centrinės venos kateterį.
- Periferinį ar intraveninį kateterį praplaukite steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

**VELCADE 1 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTAS LEISTI TIK Į VENAŲ. Negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.**

## 3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui** Bortezomibas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra VELCADE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant VELCADE
3. Kaip vartoti VELCADE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti VELCADE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra VELCADE ir kam jis vartojamas**

VELCADE sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, kuris vadinamas proteosomos inhibitoriumi. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir augimą. Veikdamas ląstelių funkcijas bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

VELCADE vartojamas gydyti kaulų čiulpų vėžį (daugybinių mielomą) vyresniems kaip 18 metų pacientams:

- gydant vienu vaistu arba kartu su vaistu pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu ar deksametazonu pacientus, kurių liga po ankstesnio bent vieno gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka;
- kartu su vaistais melfalanu ir prednizonu, pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodinimu;
- kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu kartu su talidomidu gydymui pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl ligos, prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodinimu (indukcinis gydymas).

VELCADE kartu su kitais vaistais (rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu) vartojamas gydyti mantijos ląstelių limfomą (limfmazgius pažeidžiantį vėžį) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant VELCADE**

##### **VELCADE vartoti negalima**

- jeigu yra alergija bortezomibui, boronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikromis sunkiomis plaučių ar širdies ligomis.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš išvardytų būklių.

- Raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas.
- Kraujavimo sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas.
- Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ar vėmimas.
- Anksčiau esate nualpę, patyrę galvos svaigimą ar sukimąsi.

- Yra inkstų problemų.
- Yra vidutinio sunkumo ar sunkios kepenų problemos.
- Anksčiau pasireiškė plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija).
- Širdies ar kraujospūdžio sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas ar kosulys.
- Traukuliai.
- Pūslelinė (įskaitant pasireiškusių aplink akis arba išplitusių visame kūne).
- Naviko lizės sindromo simptomai, pavyzdžiui: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, sumišimas, apakimas ir dusulys.
- Atminties praradimas, sunkumas mąstyti, apsunkintas vaikščiojimas arba regėjimo praradimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali pasiūlyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

Prieš pradėdant gydymą VELCADE ir reguliariai gydymo metu bus atliekami Jūsų kraujo tyrimai ir reguliariai nustatomas kraujo ląstelių kiekis.

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir vartojate vaistą rituksimabą kartu su VELCADE, turite pasakyti savo gydytojui:

- jeigu galvojate, kad dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito infekcija. Kai kuriais atvejais pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B, gali pasikartoti hepatito paūmėjimas, kuris gali būti mirtinas. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jus, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Jūs privalote perskaityti visų kartu su VELCADE vartojamų vaistinių preparatų pakuočių lapeliuose informaciją, susijusią su šiais vaistais, prieš pradėdant gydymą VELCADE. Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį nėštumo testams ir apsisaugojimo nuo nėštumo reikalavimams (žr. šiame skyriuje skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

### **Vaikams ir paaugliams**

VELCADE vaikams ir paaugliams neturi būti vartojamas, nes nežinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

### **Kiti vaistai ir VELCADE**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolo (gydomos grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonaviro, vartojamas ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino (antibiotikas, kuriuo gydomos bakterijų sukeltos infekcijos);
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (epilepsijai gydyti);
- jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*) (depresijai ir kitoms būklėms gydyti);
- geriamųjų vaistų nuo diabeto.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, VELCADE vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Ir vyrai, ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo VELCADE metu ir paskui dar bent 3 mėnesius po gydymo. Jeigu nepaisant šių priemonių, pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate VELCADE, žindyti negalima. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. VELCADE vartodamos kartu su talidomidu, privalote laikytis apsisaugojimo nuo nėštumo programos vartojant talidomidą reikalavimų (žr. talidomido pakuotės lapelį).

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

VELCADE gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ir neryškų matymą. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, vairuoti ir mechanizmų ar įrenginių valdyti negalima. Net jeigu Jums nepasireiškė tokių reiškinių, vis tiek turite būti atsargūs.

### 3. Kaip vartoti VELCADE

VELCADE dozė, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį (pagal kūno paviršiaus plotą), apskaičiuos gydytojas. Įprasta pradinė VELCADE dozė yra 1,3 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą ir tam tikrą šalutinį poveikį, bei Jūsų gretutines būkles (pvz., kepenų veiklos sutrikimus), gydytojas gali keisti dozę ir bendrą gydymo ciklą skaičių.

#### *Progresuojanti daugybinė mieloma*

Vartojant vien tik VELCADE, Jums bus skiriamos 4 VELCADE dozės į veną arba po oda 1, 4, 8 ir 11 dieną, paskui bus daroma 10 dienų pertrauka (poilsis) be gydymo. Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Be to, VELCADE Jums gali būti paskirtas vartoti kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu.

VELCADE vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu ir 30 mg/m<sup>2</sup> pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė bus vartojama ketvirtą 21 dienos gydymo VELCADE ciklo dieną infuzijos į veną būdu po VELCADE injekcijos.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą 21-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis turėsite išgerti 20 mg deksametazono dozę.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

#### *Anksčiau negydyta daugybinė mieloma*

Jeigu anksčiau nesigydyte nuo daugybinės mielomos ir Jums **netinka** kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, VELCADE bus skiriamas Jums kartu su dviem kitais vaistais melfalanu ir prednizonu. Šiuo atveju gydymo ciklas trunka 42 dienas (6 savaites). Jums bus paskirti 9 ciklai (54 savaitės).

- 1-4 ciklą metu VELCADE vartojamas du kartus per savaitę, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ir 32 dienomis.
  - 5-9 ciklą metu VELCADE vartojamas vieną kartą per savaitę, 1, 8, 22 ir 29 dienomis.
- Melfalaną (9 mg/m<sup>2</sup>) ir prednizoną (60 mg/m<sup>2</sup>) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydyti dėl daugybinės mielomos, ir Jums **netinka** kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, VELCADE Jums bus skiriamas į veną arba po oda kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu kaip indukciniam gydymui.

VELCADE vartojant kartu su deksametazonu, VELCADE Jums bus leidžiamas į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą 21-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis turėsite išgerti 40 mg deksametazono dozę.

Jums bus paskirti 4 ciklai (12 savaičių).

VELCADE vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).

40 mg deksametazono dozė per burną vartojama 1-ą, 2-ą, 3-čią, 4-tą, 8-ą, 9-ą, 10-tą ir 11-tą gydymo 28-os dienos gydymo VELCADE ciklo dienomis ir reikia gerti po 50 mg talidomido per parą iki 14

pirmojo ciklo dienos ir, jeigu toleruojamas, talidomido paros dozę padidinti iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau antrąjį ir vėlesniais ciklais dar padidinti iki 200 mg dozės per parą. Jums gali būti paskirta iki 6 ciklų (24 savaitės).

#### *Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydytas dėl mantijos ląstelių limfomos, VELCADE bus leidžiamas į veną arba po oda kartu su kitais vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu. VELCADE leidžiamas į veną arba po oda 1-ąją, 4-ąją, 8-ąją ir 11-ąją dienomis, po to daroma pertrauka be gydymo. Gydymo ciklas trunka 21 dieną (3 savaites). Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Toliau išvardyti vaistai skiriami infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo VELCADE ciklo dieną:

375 mg/m<sup>2</sup> rituksimabo, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido ir 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicino.

Prednizonas yra skiriamas po 100 mg/m<sup>2</sup> per burną 1-ąją, 2-ąją, 3-iąją, 4-ąją ir 5-ąją gydymo VELCADE ciklo dienomis.

#### **Kaip VELCADE vartojamas**

Šis vaistas skirtas leisti į veną arba po oda. VELCADE bus paskirtas sveikatos priežiūros specialisto, kuris turi gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

VELCADE milteliai ištirpinami prieš pat vartojimą. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Po to paruoštas tirpalas bus suleistas arba į veną, arba po oda. Injekcija į veną yra greita, trunka 3-5 sekundes. Injekcija po oda yra leidžiama šlaunų ar pilvo srityse.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę VELCADE dozę?**

Kadangi vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto. Atsitiktinio perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais toks poveikis gali būti sunkus.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE daugybinei mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pajutote toliau išvardytus simptomus:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- sumišimas, regėjimo sutrikimas arba sutrikimai, aklumas, traukuliai, galvos skausmai;
- dusulys, kojų patinimas arba širdies plakimo pokyčiai, aukštas kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtinėje pojūtis.

Dėl gydymo VELCADE labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Dėl to prieš pradėdant gydymą VELCADE ir gydymo metu bus reguliariai tiriamas kraujas, kad reguliariai patikrinti kraujo ląstelių kiekį. Gali sumažėti kiekis:

- kraujo plokštelių (trombocitų) ir dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių ar pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužeidimo (pvz., kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantenu arba kraujavimas į smegenis ar kraujavimas iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių, ir tai gali sukelti mažakraujystę (anemiją), kuri pasireiškia tokiais simptomais kaip nuovargis ir blyškumas;
- baltųjų kraujo ląstelių, ir dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE daugybinei mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.

- Raudonųjų ir (ar) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. anksčiau).
- Karščiavimas.
- Pykinimas (blogavimas) ar vėmimas, apetito stoka.
- Vidurių užkietėjimas su ar be išsipūtimo (gali būti sunkus).
- Viduriavimas. Jeigu pradėsite viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau vandens nei paprastai. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui stabdyti.
- Pervargimas (nuovargis), silpnumas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 asmenų)**

- Žemas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpinimą.
- Aukštas kraujospūdis.
- Inkstų funkcijos susilpnėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bendras negalavimas, skausmas, galvos svaigimas, galvos sukimasis, silpnumas arba sąmonės netekimas.
- Šaltkrėtis.
- Infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekcijas, bronchitą, grybelines infekcijas, kosulį su skrepliais, į gripą panašią ligą.
- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių sritis, ar išplitusi po visą kūną).
- Krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu.
- Įvairių rūšių bėrimas.
- Odos niežulys, gumbai odoje ar sausa oda.
- Veido odos paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai.
- Odos paraudimas.
- Dehidracija.
- Rėmuo, vidurių pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Burnos ar lūpų jautrumas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas.
- Kūno svorio sumažėjimas, skonio netekimas.
- Raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas.
- Neryškus matymas.
- Akies atokiausio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas).
- Kraujavimas iš nosies.
- Sunkumas užmigti arba miego problemos, prakaitavimas naktį, nerimas, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika, neramumas arba ažitacija, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 asmenų)**

- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Venos uždegimas, kraujo krešuliai kraujagyslėse ir plaučiuose.
- Kraujo krešėjimo problemos.
- Nepakankama kraujotaka.
- Aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skystis aplink Jūsų širdį.
- Infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekcijas, gripą, herpes virusų sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir poodinio audinio uždegimą.
- Kraujingos išmatos, kraujavimas iš gleivinių, pvz.: burnos, makšties.
- Smegenų kraujotakos sutrikimai.
- Paralyžius, priepuoliai, pargriuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję jutimai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimas.
- Artritas, įskaitant rankų ir kojų pirštų bei žandikaulio sąnarių uždegimą.

- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Žagsėjimas, kalbos sutrikimai.
- Išskiriamo šlapimo padaugėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažaidos), skausmingas šlapinimasis arba kraujas / baltymai šlapime, skysčių susilaikymas.
- Sąmonės sutrikimas, sumišimas, atminties pakenkimas arba praradimas.
- Padidėjęs jautrumas.
- Prikurtimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Hormoniniai pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens absorbcija.
- Pernelyg aktyvi skydliaukė.
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliai insulino koncentracijai.
- Sudirgusios arba uždegiminės, per drėgnos akys, skausmingos akys, sausos akys, akies infekcijos, išskyros iš akių, regos sutrikimas, kraujosruvos akyse.
- Limfmazgių patinimas.
- Sąnarių ar raumenų sąstingis, sunkumo pojūtis, kirkšnies skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Alerginės reakcijos.
- Paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje.
- Burnos skausmas.
- Burnos, burnos opų, stemplės, skrandžio ir žarnų infekcijos ar uždegimas, kartais susiję su skausmu ar kraujavimu, žarnų peristaltikos susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju.
- Odos infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Danties infekcija.
- Kasos uždegimas, tulžies latako obstrukcija.
- Lytinių organų skausmas, erekcijos problemos.
- Kūno svorio prieaugis.
- Troškulys.
- Hepatitas.
- Injekcijos vietos arba su injekcijos įtaisu susiję sutrikimai.
- Odos reakcijos ir sutrikimai (kurie gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), opos odoje.
- Mėlynių atsiradimas, pargriuvimai ir susižalojimai.
- Kraujagyslių uždegimas arba kraujavimas, kuris gali pasireikšti kaip maži raudoni ar violetiniai taškai (paprastai ant kojų) arba dideliais, į mėlynės panašiomis dėmėmis po oda ar audiniais.
- Gerybinės cistos.
- Sunki grįžtama galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmai, nuovargis, sumišimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 asmenų)**

- Širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį, krūtinės anginą.
- Veido ir kaklo paraudimas.
- Venų spalvos pokytis.
- Stuburo nervo uždegimas.
- Problemos su Jūsų ausimi, kraujavimas iš ausies.
- Skydliaukės nepakankamas aktyvumas.
- Bado–Chiari sindromas (klinikiniai simptomai, kuriuos sukelia kepenų venų užsikimšimas).
- Žarnyno funkcijos pokyčiai arba nenormali žarnyno funkcija.
- Kraujavimas į smegenis.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautumas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus



odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio pasunkėja rijimas, kolapsas.

- Krūties sutrikimai.
- Makšties išplėšos.
- Lytinių organų patinimas.
- Negalėjimas toleruoti alkoholio.
- Išsekimas arba kūno masės netekimas.
- Padidėjęs apetitas.
- Fistulė.
- Skysčio kaupimasis sąnariuose.
- Sąnarių tepalinės plėvės cistos (sinovijinės cistos).
- Lūžis.
- Raumenų skaidulų irimas, dėl kurio kyla kitų komplikacijų.
- Kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų.
- Inksto vėžys.
- Odos būklė panaši į psoriazę.
- Odos vėžys.
- Odos blyškumas.
- Trombocitų arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) padaugėjimas kraujyje.
- Nenormali reakcija į kraujo perpylimus.
- Dalinis ar visiškas apakimas.
- Sumažėjęs lytinis potraukis.
- Seilėtekis.
- Išverstakumas.
- Jautrumas šviesai.
- Greitas kvėpavimas.
- Tiesiosios žarnos skausmas.
- Tulžies akmenys.
- Išvarža.
- Traumos.
- Trapūs ar silpni nagai.
- Nenormalios baltymo sankaupos gyvybiškai svarbiuose organuose.
- Koma.
- Žarnyno opos.
- Daugybinių organų nepakankamumas.
- Mirtis.

Jeigu Jūs vartojate VELCADE kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Plaučių uždegimas.
- Apetito praradimas.
- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba rankų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos opos.
- Vidurių užkietėjimas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Nuovargis, silpnumas.
- Karščiavimas.

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 asmenų)**

- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių sritis, ar išplitusi po visą kūną).
- *Herpes* viruso infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga.
- Grybelinės infekcijos.
- Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija).
- Organizmo nesugebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas normaliam insulino kiekiui.
- Skysčių susilaikymas.
- Sunkumas užmigti arba miego sutrikimas.
- Sąmonės praradimas.
- Sąmonės sutrikimas, sumišimas.
- Svaigulio pojūtis.
- Padažnėjęs širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis, prakaitavimas.
- Regos sutrikimas, neryškus matymas.
- Širdies nepakankamumas, širdies smūgis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis.
- Staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpimą.
- Dusulys fizinio krūvio metu.
- Kosulys
- Žagsėjimas
- Spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Rėmuo.
- Pilvo skausmas, vidurių pūtimas.
- Pasunkėjęs rijimas.
- Skrandžio ir žarnų infekcija ar uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Skausminga burna ar lūpos, gerklės skausmas.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Odos niežulys.
- Odos paraudimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų spazmai.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galūnių skausmas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.
- Drebulys.
- Paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje.
- Bendras negalavimas.
- Kūno svorio netekimas.
- Kūno svorio priaugis.

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 asmenų)**

- Hepatitas.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jutimas ir (arba) svaigulio ar apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas.
- Galvos svaigimas.

- Prikurtimas, kurtumas.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti VELCADE**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui. Vis dėlto 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo paruošto tirpalo savybės nekinta 8 valandas, o visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos.

VELCADE turinys vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **VELCADE sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra bortezumibas. Viename buteliuke yra 3,5 mg bortezumibo (manitolio boro esterio pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421) ir azotas.

Į veną vartojamo tirpalo paruošimas:

Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezumibo.

Po oda vartojamo tirpalo paruošimas:

Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo yra 2,5 mg bortezumibo.

### **VELCADE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

VELCADE milteliai injekciniam tirpalui yra baltas arba beveik baltas gumulėlis ar milteliai.

Vienoje VELCADE 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui kartono dėžutėje yra stiklo buteliukas su ryškiai mėlynos spalvos danteliu permatomoje lizdinėje plokštelėje.

**Rinkodaros teisės turėtojas**  
Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**Gamintojas**  
Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**  
Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél + 32 14 64 94 11

**България**  
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**  
Janssen Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5-Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**  
Janssen-Cilag Polska Sp.z.o.o Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Lietuva**  
UAB 'Johnson & Johnson'  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**  
Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 14 64 94 11

**Magyarország**  
Janssen Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**  
Janssen-Cilag AS.  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: + 47 24 12 65 00

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel:+43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02/2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: + 48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel. +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

## 1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENAŲ

Pastaba. VELCADE yra citotoksinis vaistas. Vaisto paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistu.

VELCADE SUDETYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODEL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTIS ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Buteliuko su 3,5 mg borteomibo paruošimas.** Į buteliuką su VELCADE milteliais **suleisti 3,5 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai yra pilnai ištirpinami greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija – 1 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tikrinti tirpalo pH nereikia.

1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitinkite, jog **į veną sušvirkškite** reikalingą dozę (1 mg/ml).

1.3 Paruoštas tirpalas neturi konservantų ir turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui.

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

## 2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš buteliuko ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistą vartoti į veną).
- Sušvirkškite tirpalą į veną boliuso injekcija per 3-5 sekundes per periferinį ar centrinės venos kateterį.
- Periferinį ar intraveninį kateterį praplaukite steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

**VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTAS LEISTI Į VENAŲ ARBA PO ODA. Negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.**

## 3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Tik 3,5 mg buteliukas gali būti vartojamas po oda, kaip aprašyta toliau.

## 1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI PO ODA

Pastaba. VELCADE yra citotoksinis vaistas. Vaisto paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistu.

VELCADE SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTIS ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Buteliuko su 3,5 mg borteomibo paruošimas.** Į buteliuką su VELCADE milteliais **suleisti 1,4 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai yra pilnai ištirpinami greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija – 2,5 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tikrinti tirpalo pH nereikia.

1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitikinkite, jog **po oda** sušvirkšite reikalingą dozę (2,5 mg/ml).

1.3 Paruoštas vaistinis preparatas neturi konservantų ir turi būti suvartotas nedelsiant po paruošimo. Vis dėlto prieš vartojant 25 °C temperatūroje gamintojo buteliuke ir (arba) švirkšte laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 8 val. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo laikas prieš vartojimą neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos. Jeigu paruoštas tirpalas iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistą tenka vartotojui.

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

## 2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš buteliuko ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistą vartoti po oda).
- Tirpalą suleiskite po oda 45-90 ° kampu.
- Paruoštas tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (dešinėsios arba kairiosios) arba pilvo (dešinės arba kairės pusės) oda.
- Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.
- Jeigu po VELCADE injekcijos po oda pasireiškė lokali reakcija injekcijos vietoje, galima vartoti arba mažesnės koncentracijos VELCADE tirpalą (1 mg/ml vietoj 2,5 mg/ml) suleisti po oda, arba rekomenduojama pereiti prie injekcijos į veną.

**VELCADE 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTAS LEISTI Į VENAŲ ARBA PO ODA. Negalima vartoti kitais būdais. Intratekalinis vartojimas baigėsi mirtimi.**

## 3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.