

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELCADE 3.5 mg IV enjeksiyonluk solüsyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Velcade 3.5 mg :

Etkin madde : Her flakon 3.5 mg bortezomib (boronik manitol ester olarak) içerir.

Yardımcı madde : Mannitol (E421) 35 mg.

Sulandırılan VELCADE enjeksiyonluk solüsyon 1 mg/ml bortezomib içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon için toz.

VELCADE (bortezomib) beyaz ile kirli beyaz arası toz şeklinde, ayrı ayrı kartonlanmış 3.5 mg bortezomib içeren 10 ml'lik tek dozluk flakonlarda sunulmuştur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

65 yaş üzeri ve otolog transplantasyon şansı olmayan multiple myelom hastalarında veya 13.delesyonu saptanan multiple myelom hastalarında çoklu ajanlı kemoterapi şeması yanında ilk basamakta talidomid veya yine uygun kombinasyon kemoterapi şemasıyla VELCADE(bortezomib) eklenebilir.

Diğer tüm multiple myelom hastalarında en az 2 kür VAD ve/veya melfalan/prednizolon tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde talidomid veya VELCADE(bortezomib) tedavileri başlanabilir.

Durumu uygun olan hastalar yüksek doz tedavisi uygulamaları açısından değerlendirilmelidir.

VELCADE (bortezomib) daha önceden antrasiklin ve/veya alkilleyici ajan veya bu tedavilerin rituksimab ile kombinasyonlarını içeren tedavilerden en az birini uygun dozda ve uygun süre

almış ve buna rağmen nüks eden veya tedaviye dirençli mantle hücreli lenfoma hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji :

Monoterapi

Önerilen dozaj

VELCADE'nin iki hafta süreyle, 3 ila 5 gün aralıklarla haftada iki kez (1, 4, 8 ve 11. günler) olmak üzere bolus intravenöz enjeksiyon şeklinde 1.3 mg/m²/doz olarak uygulanması ve bunun ardından 10 günlük bir dinlenme dönemi (12-21. günler) bırakılması önerilmektedir. Sekiz siklustan daha uzun süreli tedavi için VELCADE, standart tedavi şeması kullanılarak ya da 4 hafta süreyle haftada bir kez (1, 8, 15 ve 22. günler) uygulama ve bunun ardından 13 günlük bir dinlenme dönemini (23 ila 35. günler) kapsayan idame tedavisi şeması kullanılarak uygulanabilir. Birbirini izleyen VELCADE dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Dozun değiştirilmesi ve tedavinin yeniden başlatılması

Aşağıda belirtildiği gibi, nöropati dışında herhangi bir Evre 3 hematolojik-olmayan ya da Evre 4 hematolojik toksisitenin başlaması durumunda VELCADE tedavisi bırakılmalıdır (*bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri*). Toksikite semptomları düzeldikten sonra, VELCADE tedavisi %25 oranında azaltılmış bir doz (1.3 mg/m²/doz, 1.0 mg/m²/doz'a düşürülür; 1.0 mg/m²/doz 0.7 mg/m²/doz'a düşürülür) kullanılarak yeniden başlatılabilir. Aşağıdaki tablo, VELCADE ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati ortaya çıkan hastaların tedavisine yönelik olarak önerilen doz değişikliklerini içermektedir (Tablo 1). Önceden ciddi nöropatisi bulunan hastalar, ancak dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra VELCADE ile tedavi edilmelidir.

Tablo 1: VELCADE ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik duyuşal veya motor nöropati için önerilen doz değişiklikleri

Periferik nöropati işaret ve belirtinin derecesi	Doz ve şema değişikliği
Ağrı ya da fonksiyon kaybı olmayan Evre 1 (paresteziler, güçsüzlük ve/veya reflekslerin kaybı)	Değişiklik yok
Ağrılı Evre 1 ya da Evre 2 (fonksiyonu etkileyen, ancak gündelik yaşam aktivitelerini etkilemeyen)	VELCADE dozu 1.0 mg/m ² 'ye düşürölür
Ağrılı Evre 2 ya da Evre 3 (gündelik yaşam aktivitelerini etkileyen)	Toksisite düzelinceye kadar VELCADE tedavisi kesilir. Toksisite düzeldiğinde, VELCADE'in 0.7 mg/m ² 'ye düşürölmuş dozu ile tedaviye tekrar başlanır ve uygulama şeması haftada 1 kez olarak değiştirilir.
Evre 4 (fonksiyon bozukluğuna yol açan duyuşal veya yaşamı tehdit eden veya paralizisi ile sonuçlanan motor nöropati)	VELCADE tedavisi kesilir

NCI Ortak Toksisite Kriterleri¹

Uygulama şekli :

VELCADE, periferik veya santral intravenöz bir kateterden 3-5 gün aralıklarla bolus enjeksiyon şeklinde ve bunu takiben enjeksiyonluk %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi ile yıkanarak uygulanır.

Kombinasyon terapisi

Önerilen dozaj

VELCADE (bortezomib) Tablo 2'de gösterildiği gibi, 6 haftalık dokuz tedavi siklusu boyunca oral melfalanla ve oral prednizonla kombinasyon halinde 3-5 saniyelik bir IV bolüs enjeksiyon şeklinde uygulanır. Siklus 1-4'te VELCADE haftada iki defa uygulanır (gün 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ve 32). Siklus 5-9'da VELCADE haftada bir defa uygulanır (gün 1, 8, 22 ve 29).

Tablo 2-Önceden Tedavi Edilmemiş Multipl Miyeloma Sahip Hastalarda melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında VELCADE için Önerilen Doz Rejimi

Haftada iki defa VELCADE (Siklus 1-4)

Hafta	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	Gün 1	--	--	Gün 4	Gün 8	Gün 11	dinlenme periyodu	Gün 22	Gün 25	Gün 29	Gün 32	dinlenme periyodu
M (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4	--	--	dinlenme periyodu	--	--	--	--	dinlenme periyodu

Haftada bir defa VELCADE (Siklus 5-9)

Hafta	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m ²)	Gün 1	--	--	--	Gün 8	dinlenme periyodu	Gün 22	Gün 29	dinlenme periyodu
M (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4	--	dinlenme periyodu	--	--	dinlenme periyodu

Vc = VELCADE; m = melfalan, p = prednizon

Kombinasyon terapisine ilişkin doz idaresi ilkeleri

VELCADE melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde uygulandığında geçerli olan doz modifikasyonu ve terapinin yeniden başlatılması uygulaması

Yeni bir terapi siklusunun başlatılmasından önce:

- Trombosit sayımı $\geq 70 \times 10^9/L$, MNS $\geq 1,0 \times 10^9/L$ olmalıdır
- Hematolojik olmayan toksisitelerde Derece 1'e ya da başlangıç noktasına düzelme meydana gelmiş olmalıdır.

Tablo 3-Takip eden sikluslar sırasındaki doz değişiklikleri:	
Toksisite	Doz değişikliği ya da ertelenmesi
<i>Bir siklus sırasında meydana gelen hematolojik toksisite:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Önceki siklusta uzun süreli Derece 4 nötropeni ya da trombositopeni veya kanamayla birlikte seyreden trombositopeni görülmesi halinde 	Bir sonraki siklusta melfalan dozunu %25 azaltmayı düşünün
<ul style="list-style-type: none"> • Bir VELCADE dozu gününde (gün 1 haricinde) trombosit sayımı $\leq 30 \times 10^9/L$ ya da MNS $\leq 0,75 \times 10^9/L$ olduğu takdirde 	VELCADE dozu uygulaması durdurulmalıdır
<ul style="list-style-type: none"> • Bir siklusta birkaç VELCADE dozu verilmediği takdirde (haftada iki defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 3 doz ya da haftada bir defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 2 doz) 	VELCADE dozu 1 doz seviyesi düşürülmelidir (1,3 mg/m ² 'den 1 mg/m ² 'ye ya da 1 mg/m ² 'den 0,7 mg/m ² 'ye)
<i>Derece ≥ 3 hematolojik olmayan toksisiteler</i>	VELCADE terapisi toksisite semptomlarında Derece 1'e ya da başlangıç noktası temelinde düzelme meydana gelene kadar kesilmelidir. Ardından VELCADE doz seviyesinde bir azaltma yapılmasıyla tedavi yeniden başlatılabilir (1,3 mg/m ² 'den 1 mg/m ² 'ye ya da 1 mg/m ² 'den 0,7 mg/m ² 'ye) VELCADE ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati için VELCADE terapisini Tablo 1'de özetlendiği şekilde durdurun ve/veya değiştirin.

Melfalan ve prednizon konusunda daha fazla bilgi için üreticinin prospektüs bilgisine bakın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

VELCADE'in farmakokinetik özellikleri renal bozukluk derecesinden etkilenmez. Bu nedenle, renal yetersizliği bulunan hastalarda VELCADE dozunun ayarlanması gerekli değildir. Diyaliz VELCADE konsantrasyonlarını azaltabileceğinden ilaç diyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır (*bkz. Farmakokinetik özellikler*).

Pediyatrik popülasyon:

VELCADE 'in çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

VELCADE almakta olan ≥ 65 yaşındaki hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik ya da etkililik açısından genel farklılıklar gözlenmemiştir; ancak bazı yaşlı bireylerde duyarlılığın daha yüksek olduğu da gözardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

VELCADE, bortezomib, boron ya da mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VELCADE, antineoplastik tedavinin kullanımında deneyim kazanmış bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Genel olarak, monoterapi şeklinde uygulanan VELCADE ile tedavi edilen hastalara ilişkin güvenilirlik profili melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde uygulanan VELCADE ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenenle benzerlik göstermiştir.

Periferik nöropati:

VELCADE tedavisi, başlıca duyuşsal olan periferik bir nöropatiye neden olur. Ancak, duyuşsal periferik nöropati ile birlikte veya olmaksızın ciddi motor nöropati olguları da bildirilmiştir. Önceden mevcut periferik nöropati semptomları (ayaklar ya da ellerde uyuşma, ağrı ya da yanma

hissi) ve/veya işaretleri bulunan hastalarda, VELCADE tedavisi sırasında, periferik nöropatinin kötüye gittiği (\geq Evre 3 dahil) görülebilir. Hastalar, yanma hissi, hiperestezi, hipoestezi, parestezi, huzursuzluk, nöropatik ağrı veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları açısından izlenmelidir. Yeni bir periferik nöropati ya da periferik nöropatide kötüye gidiş yaşayan hastalarda VELCADE dozunda ve tedavi şemasında değişiklik yapılması gerekli olabilir (*bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Tek ajanlı faz 3 multipl myelom araştırmasında, doz ayarlamalarını takiben, \geq Evre 2 periferik nöropati bulunan hastaların %51'inde periferik nöropatinin düzeldiği ya da iyileştiği bildirilmiştir. Faz 2 multipl myelom araştırmalarında, Evre 2 nöropati nedeniyle tedaviyi bırakan ya da \geq Evre 3 periferik nöropatisi olan hastaların %73'ünde düzelme ya da iyileşme olduğu bildirilmiştir (*bkz. İstenmeyen etkiler*). Periferik nöropatinin uzun dönem sonuçları mantle hücreli lenfomada çalışılmamıştır.

Hipotansiyon:

Faz 2 ve 3 tek ajanlı multipl myelom araştırmalarında, hipotansiyon (postüral, ortostatik ve herhangi bir şekilde spesifiye edilmemiş hipotansiyon) insidansı %11 ila %12 olarak saptanmıştır. Bu olaylar tedavi boyunca gözlenmiştir. Senkop öyküsü olan hastaların, hipotansiyon ile bağlantılı olduğu bilinen ilaçları kullanan hastaların ve dehidrate olan hastaların tedavisi sırasında dikkatli davranılmalıdır. Ortostatik/postural hipotansiyon tedavisi, antihipertansif ilaç tedavilerinin ayarlanmasını, hidrasyonu ve mineralokortikoidler ve/veya semptomimetiklerin uygulanmasını içerebilir (*bkz. İstenmeyen etkiler*).

Kardiyak bozukluklar:

Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için az veya hiç risk faktörü taşımayan hastalarda bildirilen raporlar dahil, akut konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği ya da ağırlaştığı ve/veya yeni sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma başlangıcı bildirilmiştir. Risk faktörü olan hastalar veya mevcut kalp hastalığı olanlar yakından izlenmelidir. Tek ajanlı faz 3 multipl myelom araştırmasında, tedaviyle ortaya çıkan herhangi bir kardiyak bozukluk insidansı, VELCADE ve deksametazon gruplarında sırasıyla %15 ve %13 olarak saptanmıştır. VELCADE ve deksametazon gruplarındaki kalp yetmezliği olaylarının (akut pulmoner ödem, kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, pulmoner ödem) insidansı, sırasıyla %5 ve %4 olmak üzere benzer bulunmuştur. Klinik araştırmalarda, izole olgularda QT-aralığında uzama saptanmıştır; nedensellik ilişkisi saptanamamıştır.

Hepatik olaylar:

Birlikte çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda ve altta yatan ciddi medikal bozuklukların olduğu hastalarda seyrek akut karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Bildirilen diğer hepatik olaylar karaciğer enzimlerinde artma, hiperbilirubinemi ve hepatiti içermektedir. Bu değişiklikler VELCADE tedavisinin kesilmesi ile birlikte geri dönüşümlü olabilir. Bu hastaların takip bilgileri sınırlıdır.

Pulmoner bozukluklar:

VELCADE kullanan hastalarda pnömonit, interstisyel pnömoni, akciğer filtrasyonu, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gibi etiyojisi bilinmeyen akut diffüz infiltratif pulmoner hastalık seyrek olarak bildirilmiştir. Bu olayların bazıları ölümcül olmuştur. Bu olayların büyük bir kısmı Japonya'dan bildirilmiştir. Yeni veya kötüleşen pulmoner semptomlar görüldüğünde hızla tanıya yönelik değerlendirme yapılmalıdır ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Bir klinik çalışmada, relaps olmuş akut myelojenik lösemi için VELCADE ve daunorubisinin devamlı infüzyonu ile birlikte yüksek doz sitarabin (günde 2 g/m²) verilen iki hasta, tedavinin erken döneminde ARDS nedeniyle ölmüşlerdir.

Laboratuvar testleri:

VELCADE tedavisi boyunca tam kan sayımları sık sık takip edilmelidir.

Trombositopeni:

VELCADE trombositopeni ile ilişkilidir (*bkn. İstenmeyen Etkiler*). Trombositlerin her bir VELCADE tedavi siklusunun 11. gününde en düşük düzeyde olduğu ve tipik olarak bir sonraki sıklusa kadar başlangıca geri döndüğü saptanmıştır. Trombosit sayısındaki azalma ve düzelme modeli haftada iki kez uygulanan dozları kapsayan 8 siklus boyunca sabit kalmış ve kümülatif trombositopeniye ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. Ölçülen ortalama taban trombosit sayısı yaklaşık olarak başlangıcın %40'ı düzeyinde olmuştur. Tedavi öncesi trombosit sayısı ile bağlantılı trombositopeni derecesi Tablo 4'de gösterilmiştir. Tek ajanlı faz 3 multipl myelom araştırmasında anlamlı kanama olayları (\geq Evre 3) insidansının, VELCADE (%4) ve deksametazon (%5) kollarının her ikisinde de benzer düzeyde olduğu saptanmıştır. Trombosit sayımları her bir VELCADE dozundan önce izlenmelidir. Trombosit sayısı $< 25.000/\mu\text{L}$

olduğunda VELCADE tedavisi durdurulmalı ve azaltılmış bir dozda tekrar başlatılmalıdır. VELCADE ile ilişkili gastrointestinal ve intraserebral hemorajilere ilişkin bildirimler mevcuttur. Transfüzyon düşünülebilir.

Tablo 4: Tek ajanlı faz 3 multipl myelom araştırmasında tedaviden önceki trombosit sayısı ile ilişkili trombositopeni derecesi

Tedaviden önceki Trombosit sayısı*	Hastaların sayısı (n=331)**	Trombosit sayısı <10.000/μl olan hastaların sayısı (%)	Trombosit sayısı 10.000-25.000/μl olan hastaların sayısı (%)
≥ 75.000/μL	309	8 (%3)	36 (%12)
≥ 50.000/μL- <75.000/μL	14	2 (%14)	11 (%79)
≥ 10.000/μL-<50.000/μL	7	1 (%14)	5 (%71)

* Araştırmaya dahil edilebilmek için başlangıçtaki trombosit sayısının 50.000/μl olması koşulu aranmıştır.

** Bir hastaya ait başlangıç verileri kayıptır.

Gastrointestinal advers olaylar:

VELCADE tedavisi, zaman zaman antiemetik ve antidiyareik ilaçların kullanımını gerektiren bulantı, diyare, konstipasyon ve kusmaya neden olabilir. Dehidratasyonu önlemek için sıvı ve elektrolit replasmanı uygulanmalıdır. VELCADE tedavisi gören hastalarda kusma ve/veya diyare görülebileceğinden, hastalar dehidrasyondan kaçınmaları için uygun önlemler konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar baş dönmesi, sersemlik veya aralıklı bayılma semptomları yaşadıklarında bir doktor yardımı aramaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Tümör lizis sendromu:

VELCADE'in sitotoksik bir ajan olması ve malign hücreleri hızla öldürebilmesi nedeniyle, tümör lizis sendromu komplikasyonları ortaya çıkabilir. Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar, tedaviden önce yüksek tümör yükü olan hastalardır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

Bortezomib karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilir ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bortezomibin klerensi düşüş gösterebilir. Bu hastalar VELCADE ile tedavi edildiğinde toksisiteler açısından yakından izlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar ve *ex vivo* hayvan çalışmaları bortezomibin sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4'ün zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. CYP2D6'nın bortezomibin metabolizmasına olan katılımının sınırlı (%7) olmasına dayanarak, CYP2D6 zayıf metabolize edici fenotipinin bortezomibin genel dispozisyonunu etkilemesi beklenmemektedir.

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazolün etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması 12 hastadan elde edilen veriler temelinde bortezomibin AUC değerinde %35'lik bir ortalama artış meydana geldiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, bortezomib güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin ketokonazol ve ritonavir) kombinasyon halinde verildiğinde hastalar yakından izlenmelidir.

Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü olan omeprazolün etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 17 hastadan elde edilen veriler temelinde, bortezomibin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etki söz konusu değildi.

Melfalan-prednizonun VELCADE üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması 21 hastadan elde edilen veriler temelinde bortezomibin ortalama AUC değerinde %17'lik bir artış meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir.

Klinik çalışmalar sırasında, oral hipoglisemik ilaçlar kullanan diyabetik hastalarda hipoglisemi ve hiperglisemi bildirilmiştir. VELCADE tedavisi sırasında oral antidiyabetik ajanlar kullanan hastalarda kan glukoz düzeylerinin yakından izlenmesi ve antidiyabetik ilaçlarının dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Periferik nöropati veya kan basıncında düşme ile ilişkili olan ilaçlarla (amiodaron, anti-viraller, izoniazid, nitrofurantoin veya statinler gibi) birlikte kullanım konusunda hastalar uyarılmalıdır.

İlaç ve laboratuvar testleri arasındaki etkileşimler:

Bilinen etkileşim yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalara, gebeliği önlemek için etkili kontraseptif önlemler kullanmaları öğütlenmelidir.

Bortezomib, sıçan ve tavşanlardaki klinik olmayan gelişme toksisitesi çalışmalarında, organogenez sırasında sıçanlarda 0.075 mg/kg (0.5 mg/m²) ve tavşanlarda 0.05 mg/kg (0.6 mg/m²) denenen en yüksek dozlarda uygulandıklarında teratojenik bulunmamıştır. Bu dozlar vücut yüzey alanına dayanan 1.3 mg/m²'lık klinik dozun yaklaşık yarısıdır.

Organogenez sırasında 0.05 mg/kg (0.6 mg/m²) dozda bortezomib verilen gebe tavşanlarda anlamlı implantasyon sonrası kayıp ve canlı fötüs sayısında azalma görülmüştür. Bu yavruların canlı fötüslerinde, fötal ağırlıkta da anlamlı azalma görülmüştür. Doz vücut yüzey alanına dayanan 1.3 mg/m²'lık klinik dozun yaklaşık 0.5 katıdır.

Gebelik dönemi

Bortezomib ile plasentaya geçiş araştırmaları yapılmamıştır. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar mevcut değildir. VELCADE'in gebelik sırasında kullanılması ya da hastanın bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, hastanın fötüs için söz konusu olan potansiyel tehlikeler konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Gebelerde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bortezomibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilacın insanlarda anne sütüne geçmesi ve anne sütüyle beslenen bebeklerde VELCADE'den kaynaklanabilecek ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunması nedeniyle, kadın hastalara VELCADE ile tedavi sırasında bebeklerini emzirmemeleri öğütlenmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VELCADE bitkinlik, baş dönmesi, senkop, ortostatik/postural hipotansiyon, diplopi ya da bulanık görme ile bağlantılı olabileceğinden, hastalar otomobil de dahil olmak üzere makine kullandıklarında dikkatli davranmalıdır

4.8 İstenmeyen etkiler

Relaps yapmış/dirençli multipl myelomlu hastalarda yapılan klinik araştırmaların özeti :

VELCADE'in güvenliliği ve etkililiği, önerilen 1.3 mg/m² dozda gerçekleştirilen 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlar: önceden 1-3 tertip terapi almış, relaps gösteren veya refrakter multipl myelomlu 669 hastada deksametazona karşı yapılmış randomize, karşılaştırmalı faz 3 çalışması (M34101-039); önceden en az 2 terapi almış ve en son terapilerinde hastalığın ilerleme gösterdiği 202 hastada tek kollu, açık etiketli, çok merkezli faz 2 çalışması (M34100025); ve 1.0 mg/m² yada 1.3 mg/m² VELCADE ile ilk tertip tedavi sırasında veya sonrasında ilerleme veya relaps göstermiş hastalar için relaps göstermiş hastalar için relapse olmuş multipl myelomda faz 2 doz-cevap klinik çalışması (M34100-024).

Tablo 5: Faz 2 ve Faz 3 relaps yapmış/dirençli multipl myelom çalışmalarında VELCADE < Advers ilaç reaksiyonları

Vücut sistemi	Çalışma no	
	039 N=331	024/025 N=228 [†]
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları		
Trombositopeni	115 (%35)	97 (%43)
Anemi	87 (%26)	74 (%32)
Nötropeni	62 (%19)	55 (%24)
Lökopeni	24 (%7)	15 (%7)
Lenfopeni	15 (%5)	11(%5)
Pansitopeni	2 (<%1)	6 (%3)
Febril Nötropeni	1 (<%1)	1 (<%1)
Kardiyak bozukluklar		

Aritmiler	4 (%1)	2 (<%1)
Taşikardi	9 (%3)	17 (<%7)
Atriyel Fibrilasyon	6 (%2)	2 (<%1)
Palpitasyon	5 (%2)	4 (%2)
Konjestif kalp yetmezliği dahil, akut gelişen veya kötüleşen kalp yetmezliği	7 (%2)	8 (%4)
Pulmoner Ödem	6 (%2)	3 (%1)
Kardiyenik Şok*	1 (<%1)	-
Yeni sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda azalma	1 (<%1)	-
Atriyel flutter	1 (<%1)	-
Bradikardi	3 (<%1)	1 (<%1)
Kulak & labirent bozuklukları		
Duyuma bozukluğu	1 (<%1)	1 (<%1)
Göz bozuklukları		
Bulanık Görme	9 (%3)	24 (%11)
Konjuntival enfeksiyon ve iritasyon	14 (%4)	7 (%3)
Gastrointestinal (GI) bozukluklar		
Konstipasyon	140 (%42)	97 (%43)
Diyare	190 (%57)	116 (%51)
Bulantı	190 (%57)	154 (%64)
Kusma	117 (%35)	82 (%36)
Gastrointestinal ve abdominal ağrı; oral ve boğaz hariç	80 (%24)	48 (%21)
Dispepsi	32 (%10)	30 (%13)
Faringolaringeal ağrı	25 (%8)	19 (%8)
Gastroözefegal ağrı	10 (%3)	1 (<%1)
Erüktasyon (Geğirme)	2 (<%1)	4 (%2)
Abdominal gerginlik	14 (%4)	13 (%6)
Stomatit ve ağız ülseri	24 (%7)	10 (%4)
Disfaji	4 (%1)	5 (%2)

GI Hemoraji (üst ve alt GI kanal) *	7 (%2)	3 (%1)
Rektal Hemoraji (hemorajik diyare dahil)	7 (%2)	3 (%1)
Dil ülseri	2 (< %1)	1 (< %1)
Öğürme	3 (< %1)	2 (< %1)
Üst GI hemoraji	1 (< %1)	-
Hematemez	1 (< %1)	-
Oral mukozal peteşi	3 (< %1)	-
Paralitik ileus	1 (< %1)	2 (< %1)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları		
Astenik durumlar	201 (%61)	149 (%65)
güçsüzlük	40 (%12)	44 (%19)
yorgunluk	140 (%42)	118 (%52)
letarji)	12 (%4)	9 (%4)
hasta hissetme	13(%4)	22 (%10)
Ateş	116 (%35)	82 (%36)
Rigor	37 (%11)	27 (%12)
Alt uzuvlarda ödem	35 (%11)	27(%12)
Nöralji	21(%6)	5 (%2)
Göğüs ağrısı	26 (%8)	16 (%7)
Enjeksiyon bölgesi ağrısı ve irritasyon	1 (< %1)	1 (< %1)
Enjeksiyon bölgesi flebiti	1 (< %1)	1 (< %1)
Hepatobiliyer bozukluklar		
Hiperbilirubinemi	1 (< %1)	-
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	3 (< %1)	2 (< %1)
Hepatit	çalışma M34101-040'da (< %1)≠	-
İmmün sistem bozuklukları		
İlaç aşırı duyarlılığı	1 (< %1)	1 (< %1)

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	26 (%8)	41 (%18)
Nazofaranjit	45 (%14)	17 (%7)
Alt solunum yolu ve akciğer enfeksiyonları	48 (%15)	29 (%13)
Pnömoni*	21 (%6)	23 (%10)
Herpes zoster (multidermatomal veya yaygın dahil)	42 (%13)	26 (%11)
Herpes Simpleks	25(%8)	13(%6)
Bronşit	26 (%8)	6(%3)
Postherpetik nevralji	4 (%1)	1 (< %1)
Sinüzit	14 (%4)	15 (%7)
Faranjit	6 (%2)	2 (< %1)
Oral Kandidiyazis	6 (%2)	3 (%1)
İdrar yolu enfeksiyonu	13 (%4)	14 (%6)
Kateter ile ilişkili enfeksiyon	10 (%3)	6 (%3)
Sepsis ve bakteriyemi	9 (%3)	9 (%4)
Gastroenterit	7 (%2)	-
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		
Kateter ile ilişkili komplikasyon	7 (%2)	8 (%4)
Tetkikler		
Artmış ALT	3 (< %1)	10 (%4)
Artmış AST	5 (%2)	12 (%5)
Artmış alkalın fosfataz	6 (%2)	8 (%4)
Artmış GGT	1 (< %1)	4 (%2)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		
Azalmış iştah ve anoreksi	112 (%34)	99 (%43)
Dehidratasyon	24 (%7)	42 (%18)
Hiperglisemi	5 (%2)	16 (%7)
Hipoglisemi	7 (%2)	4 (%2)

Hiponatremi	8 (%2)	18 (%8)
Kas-iskelet sistemi ve bağlantılı doku bozuklukları		
Uzuvda ağrı	50 (%15)	59 (%26)
Miyalji	39 (%12)	32 (%14)
Artralji	45 (%14)	60 (%26)
Neoplazmlar, benin, malign, ve spesifik edilmemiş (kistler ve polipler dahil)		
Tümör Lizis Sendromu	Çalışma M34101-0402 da 2(< %1) [≠]	-
Sinir sistemi bozuklukları		
Periferik nöropati	120 (%36)	84 (%37)
Parestezi ve dizestezi	91 (%27)	53 (%23)
Baş dönmesi, vertigo hariç	45 (%14)	48 (%21)
Baş ağrısı	85 (%26)	63 (%28)
Ağızda kötü tad	17 (%5)	29 (%13)
Polinöropati	9 (%3)	1 (< %1)
Senkop	8 (%2)	17 (%7)
Konvülsyonlar	4 (%1)	-
Bilinç kaybı	2 (< %1)	-
Tat alamama	2 (< %1)	-
Psikiyatrik bozukluklar		
Anksiyete	31 (%9)	32 (%14)
Renal ve üriner bozukluklar		
Renal bozukluk ve yetmezlik	21 (%6)	21 (%9)
İşeme zorluğu	2 (%1)	3 (%1)
Hematüri	5 (%2)	4 (%2)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		
Epistaksis	21 (%6)	23 (%10)

Öksürük	70 (%21)	39 (%17)
Dispne	65 (%20)	50 (%22)
Egzersiz dispnesi	21 (%6)	18 (%8)
Plevral effüzyon	4 (%1)	9 (%4)
Rinore	4 (%1)	14 (%6)
Hemoptizis	3 (< %1)	2 (< %1)
Cilt ve subkütan doku bozuklukları		
Priritik, eritematöz olabilen ve lökositoklastik vaskülit belirtileri içerebilen ciltte döküntü	61 (%18)	47 (%21)
Ürtiker	7 (%2)	5 (%2)
Vasküler bozukluklar		
Hipotansiyon	20 (%6)	27 (%12)
Ortostatik/postural hipotansiyon	14 (%4)	8 (%4)
Peteşi	6 (%2)	7 (%3)
Serebral hemoraji*	1 (< %1)	-

† 228 hastanın tamamı 1.3 mg/m² dozda VELCADE aldılar.

* Ölümcül sonuçlar dahil

‡ En az önceden dört terapi aldıktan veya Protokol M34101-039’da yüksek doz deksametazon aldıktan sonra hastalığı ilerlemiş olan multipl myelomlu hastalarda önerilen 1.3 mg/m² dozda bir VELCADE çalışması.

§ MedDRA HLT “periferal nöropati NEC” altındaki tüm tercih edilen terimleri içerir.

Daha önce tedavi uygulanmamış multipl miyelomu bulunan hastalar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmaların özeti:

Aşağıdaki tabloda bir prospektif faz 3 çalışmada melfalan (9 mg/m²) ve prednizonla (60 mg/m²) kombinasyon halinde VELCADE (1,3 mg/m²) alan, daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelomu olan 340 hastadan elde edilen güvenilirlik verileri açıklanmaktadır.

Tablo 6- Melfalan ve prednizonla kombine olarak VELCADE ile tedavi edilen hastaların \geq %10'unda bildirilen, tedavi sırasında ortaya çıkan ilaçla ilişkili advers olaylar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Vc-MP (n=340)			MP (n=337)		
	Toplam n (%)	Toksosite Derecesi, n (%)		Toplam n (%)	Toksosite Derecesi, n (%)	
Tercih Edilen Terim	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
Kan ve Lenfatik Sistem Bozuklukları						
Trombositopeni	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Nötropeni	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
Anemi	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Lökopeni	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Lenfopeni	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
Gastrointestinal Bozukluklar						
Bulantı	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Diyare	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Kusma	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Konstipasyon	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Üst Abdominal Ağrı	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
Sinir Sistemi Bozuklukları						
Periferik Nöropati	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Nevralji	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestezi	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yeri Rahatsızlıkları						
Bitkinlik	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Asteni	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Pireksi	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)
İnfeksiyonlar ve İnfestasyonlar						
Herpes Zoster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0

Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları						
Anoreksi	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
Cilt ve Subkutanöz Doku Bozuklukları						
Döküntü	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
Psikiyatrik Bozukluklar						
İnsomnia	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0

Herpes zoster virüsü reaktivasyonu :

Daha önce tedavi uygulanmış multipl miyelomu olan hastalar üzerinde yürütülen faz 3 çalışmada VcMP kolunda hastaların %27'si profilaktik antiviraller almıştır. Bu çalışmada herpes zoster reaktivasyonu VcMP'yle tedavi edilen hastalarda MP'yle tedavi edilenlerdekine kıyasla daha sık görülmüştür (sırasıyla %11% ve %3). VcMP tedavisi grubunda yer alan ve profilaktik antiviraller almış olan 91 hastanın üçünde (%3) herpes zoster reaktivasyonu gelişmiştir.

Mantle hücreli lenfomalı hastalar:

Mantle hücreli lenfomalı hastalar için güvenlilik verileri, önerilen doz olan 1.3 mg/m²'de VELCADE ile tedavi edilen 155 hasta içeren bir faz 2 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu hastalarda VELCADE'in güvenlilik profili, multipl myelomlu hastalarda gözlenen ile benzerdir. İki hasta popülasyonu arasındaki dikkate değer farklılıklar trombositopeni, nötropeni, anemi, bulantı, kusma ve ateşin multipl myelomlu hastalarda daha fazla bildirilmiş olması; buna karşılık periferik nöropati, döküntü ve kaşıntının mantle hücreli hastalarda daha fazla olmasıdır.

Pazarlama sonrası deneyim :

Klinik olarak yukarıda belirtilmemiş anlamlı advers olaylar burada listelenmiştir.

Aşağıda verilmiş olan sıklıklar advers ilaç reaksiyonlarının VELCADE'e ilişkin global pazarlama sonrası deneyimdeki bildirilme oranlarını yansıtmaktadır. Aşağıda verilmiş olan sıklıklar bildirim oranlarını yansıtmaktadır ve kesin insidans hesaplamalarının yapılması mümkün değildir. Bu advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki kriterler kullanılarak sıklık açısından sıralanmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları, sıklık derecelendirmesi şu şekilde yapılmıştır: Çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100 ve <1/10), yaygın olmayan (>1/1000 ve <1/100), seyrek (>1/10,000 ve <1/1000), çok seyrek (<1/10,000, izole edilmiş raporlar dahil).

Tablo 7 : Advers Reaksiyonların Pazarlama Sonrası Bildirimleri

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	
Seyrek	Dissemine intravasküler koagülasyon
Kardiyak bozukluklar	
Seyrek	Atriyoventriküler tam blok, kardiyak tamponadı
Kulak ve labirent bozuklukları	
Seyrek	Bilateral sağırılık
Göz bozuklukları	
Seyrek	Oftalmik herpes
Gastrointestinal bozukluklar	
Seyrek	İskemik kolit
Enfeksiyon ve infestasyonlar	
Seyrek	herpes meningoensefalit
İmmün sistem bozuklukları	
Seyrek	Anjiyo ödem
Sinir sistemi bozuklukları	
Seyrek	Ensefalopati, <i>otonom nöropati</i>
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar:	
Seyrek	Akut difüz intrafiltratif pulmoner hastalık pulmoner hipertansiyon

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Maymunlarda ve köpeklerde yapılan kardiyovasküler güvenlilik farmakoloji araştırmaları, mg/m² bazında önerilen klinik dozun yaklaşık 2 ila 3 katı IV dozlarının kalp atım hızında artış, kontraktilitede azalma, hipotansiyon ve ölüme ilişkili olduğunu göstermiştir. Kardiyak kontraktilitede azalma ve hipotansiyon, pozitif inotropik veya pressör ajanlarla akut müdahaleye cevap vermiştir. Köpek çalışmalarında, letal dozda düzeltilmiş QT aralığında hafif bir artış gözlenmiştir.

Hastalarda önerilen dozun iki katından daha yüksek düzeydeki doz aşımı, ölümcül sonuçları olan akut semptomatik hipotansiyon ve trombositopeninin başlamasıyla ilişkili bulunmuştur.

VELCADE doz aşımı için bilinen spesifik antidot mevcut değildir. Bir doz aşımı durumunda, hastanın vital bulguları izlenmeli ve kan basıncını (sıvılar, pressörler ve/veya inotropik ajanlar

gibi) ve vücut sıcaklığını korumak için uygun destekleyici bakım sağlanmalıdır (*bkz. Özel Kullanım Uyarıları Ve Önlemleri ve Pozoloji ve Uygulama Şekli*).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan

ATC kodu: Diğer antineoplastik ajanlar L01XX32

Etki mekanizması:

Bortezomib, memeli hücrelerindeki 26S proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesinin geri dönüşlü bir inhibitörüdür. 26S proteazom, ubikitinlenmiş proteinleri degrade eden büyük bir protein kompleksidir. Ubikitin-proteazom yolakları, spesifik proteinlerin intrasellüler konsantrasyonunun regülasyonunda, dolayısıyla hücrelerin içindeki homeostazın sürdürülmesinde temel bir rol oynar. 26S proteazomun inhibisyonu, hücre içindeki çoklu sinyal kaskatını (dizisini) etkileyebilen bu hedeflenmiş proteolizi önler. Normal homeostatik mekanizmaların bu şekilde bozulması hücre ölümüne yol açabilir. Yapılan deneylerde, bortezomibin çeşitli kanser hücresi tiplerine karşı *in vitro* olarak sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Bortezomib klinik dışı tümör modellerinde, multipl myelom da dahil olmak üzere tümör büyümesinin *in vivo* olarak gecikmesine neden olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim :

Multipl myelomlu 11 hastaya 1 mg/m² ve 1.3 mg/m² dozlarında intravenöz bolus uygulamadan sonra bortezomibin ortalama ilk-doz maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla, 57 ve 112 ng/ml'dir. Bunu izleyen dozlarda, ortalama maksimum gözlenmiş konsantrasyonlar, 1 mg/m² dozu için 67-106 ng/ml ve 1.3 mg/m² dozu için 89-120 ng/ml arasında bulunmuştur. Bortezomibin çoklu dozlamadan sonra ortalama eliminasyon yarı-ömrü 40-193 saat arasındadır. Bortezomib, daha sonraki dozlarıyla karşılaştırıldığında ilk dozundan sonra daha hızlı bir şekilde elimine edilir. Ortalama total vücut klerensi, 1 mg/m² ve 1.3 mg/m²'lık ilk dozlarından sonra sırasıyla 102 ve 112 l/saat; 1 mg/m² ve 1.3 mg/m² dozlarının izleyen dozlarından sonra, 15-32 l/saat arasındadır.

Dağılım:

Bortezomibin multipl myelom hastalarında 1 mg/m² ve 1.3 mg/m²'lık tek veya tekrarlanan dozlarından sonra ortalama dağılım hacmi 1659-3294 litre (veya 489-1884 l/m²) arasındadır. Bu, bortezomibin periferik dokularda yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Bortezomibin insan plazma proteinlerine bağlanma oranı 100-1000 ng/ml'lik konsantrasyon aralığında ortalama %83 olarak saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozomları ve insan cDNA-eksprese sitokrom P450 izozimleri ile yapılan *in vitro* araştırmalar, bortezomibin birincil olarak sitokrom P450 enzimleri 3A4, 2C19 ve 1A2 aracılığıyla oksidatif olarak metabolize edildiğini göstermektedir. Bortezomibin CYP 2D6 ve 2C9 enzimleri ile metabolizması ikincildir. Majör metabolik yolak, daha sonra hidroksilasyonla çeşitli metabolitlere dönüşen, deboronize edilmiş 2 metabolit oluşturmaya yönelik deboronasyondur. Deboronize edilmiş bortezomib metabolitleri 26S proteazom inhibitörleri olarak inaktiftir. Doz uygulamasından sonra 1. dakikada ve 30. dakikada 8 hastadan havuzlandırılmış plazma verileri, metabolitlerin plazma düzeylerinin ana ilaca kıyasla düşük olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Bortezomibin insanlardaki eliminasyon yolları tanımlanmamıştır.

Özel popülasyonlar :

Yaş, cinsiyet ve ırk:

Yaş, cinsiyet ve ırkın bortezomibin farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bortezomib ile farmakokinetik araştırmalar yapılmamıştır (*bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri*).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Kreatinin klirensi (CrCL) değerlerine göre aşağıdaki şekilde gruplara ayrılmış olan çeşitli derecelerde renal bozukluğa sahip hastalar üzerinde bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir: Normal (CrCL ≥ 60 mL/dak/1,73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 mL/dak/1,73 m², n=10), Orta seviyeli (CrCL=20-39 mL/dak/1,73 m², n=9) ve Ağır (CrCL < 20 mL/dak/1,73 m², n=3). Doz uygulamaları diyaliz uygulamasından sonra gerçekleştirilen bir grup diyaliz hastası (n=8) da çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara haftada iki defa intravenöz yolla 0,7 ila 1,3 mg/m² seviyesinde bortezomib uygulanmıştır. Bortezomibe maruz kalım (doza göre normalize edilmiş AUC ve Cmax) tüm gruplarda karşılaştırılabilir nitelikteydi. (bkz. *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri*).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, mutagenез, fertilitenin bozulması :

Bortezomib ile karsinogenez çalışmaları yapılmamıştır.

Bortezomib, Çin hamsteri over hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* kromozomal bozukluk testinde klastojenik aktivite (yapısal koromozal bozukluklar) göstermiştir. Bortezomib'in *in vitro* mutajenisite testinde (Ames testi) ve farelerde *in vivo* mikronukleus testinde genotoksik olmadığı görülmüştür.

Bortezomib ile fertilitе çalışmaları yapılmamıştır fakat genel toksisite çalışmalarında reproduktif dokuların değerlendirilmesi yapılmıştır. Altı aylık sıçan çalışmasında, ≥ 0.3 mg/m² dozlarında (önerilen klinik dozun dörtte biri) overlerde dejeneratif etkiler, 1.2 mg/m²'de testislerde dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. VELCADE'in erkek ve dişi fertilitesi üzerinde potansiyel bir etkisi olabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi müstahzar Beşeri Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası ve Diğer Özel Önlemler bildirilenlerin dışında diğer tıbbi müstahzarlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

VELCADE antimikrobik prezervatif içermez. Talimatına göre sulandırıldığında 25°C’de saklanabilir. Sulandırılmış VELCADE hazırlandıktan sonra ürün 8 saat içinde uygulanmalıdır. Sulandırılmış materyal orijinal flakonunda veya bir şırınga içinde 8 saate kadar saklanabilir. Normal oda içi ışığına maruz kaldığında sulandırmış materyalin toplam saklama süresi 8 saati geçmemelidir.

Açılmamış flakonlar 30°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir; izin verilen sıcaklık dalgalanmaları 15-30°C arasındadır. Işıktan korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Velcade 3.5 mg, on (10) ml, gri bromobutil lastik tıpa ve alüminyum kapaklı, tip 1, cam flakon. Flakon, tepsi ve kapaktan oluşan şeffaf blister bir ambalaj içindedir. Bir flakon, 38.5 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz içerir.

VELCADE tek-kullanımlık flakon içeren kartonlar içinde sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

VELCADE bir antineoplastiktir. Bu nedenle, ürüne elle temas ederken ve hazırlama sırasında dikkatli davranılmalıdır. Uygun aseptik teknik kullanılmalıdır. Ciltle teması önlemek için eldiven ve diğer koruyucu giysilerin kullanılması önerilmektedir. Klinik çalışmalarda, hastaların %5’inde lokal cilt irritasyonu bildirilmiştir; fakat VELCADE’in damar dışına sızması doku tahribatına neden olmamıştır.

İntravenöz uygulama için sulandırma/hazırlama :

Kullanmadan önce, her bir flakonun içeriği 3.5 ml normal (%0.9) serum fizyolojik, Sodyum Klorür Enjeksiyonu, USP ile sulandırılmalıdır. Sulandırılmış ürün berrak ve renksiz bir çözelti olmalıdır.

Parenteral ilaçlar, çözelti ve kabının izin verdiği ölçüde uygulamadan önce partikül varlığı ve renklenme açılarından görsel olarak kontrol edilmelidir. Eğer herhangi bir renklenme veya partikül gözlenirse, sulandırılmış ilaç kullanılmamalıdır.

Uygun imha işlemi :

Kullanılmamış ilaç ya da atık maddeler yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,
Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul
Tel: 0.216. 538 20 00
Faks: 0.216. 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

117/60

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 03.05.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ