

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Mylan 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Mylan 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).
Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za subkutano injiciranje vsebuje 2,5 mg bortezomiba.
Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bela do skoraj bela pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bortezomib Mylan je indicirano za zdravljenje napredujočega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev pri njih ni primerna.

Zdravilo Bortezomib Mylan je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic kemoterapija v velikih odmerkih ni primerna.

Zdravilo Bortezomib Mylan je v kombinaciji z deksametazonom ali deksametazonom in talidomidom indicirano za indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih.

Zdravilo Bortezomib Mylan je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom plaščnih celic, ki še niso prejeli zdravljenja in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z bortezomibom mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Bortezomib pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Bortezomib mora rekonstituirati zdravstveno osebje

(glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri zdravljenju napredujočega diseminiranega plazmocitoma (bolniki, ki so pred tem že prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja)

Samostojno zdravljenje

Bortezomib prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporočamo, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 kroga zdravljenja z bortezomibom. Priporočamo tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 krogov zdravljenja z bortezomibom. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije

Zdravljenje z bortezomibom morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, lahko zdravljenje z bortezomibom ponovno uvedete, vendar s 25 % manjšim odmerkom (1,3 mg/m² zmanjšano na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² zmanjšano na 0,7 mg/m² telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, morate razmisliti o ukinitvi bortezomiba, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s Preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z bortezomibom šele po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Preglednica 1: Priporočena prilagoditev odmerjanja v primeru nevropatije v povezavi z bortezomibom*

Stopnja nevropatije	Prilagoditev odmerjanja
Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izgube funkcije	ni potrebna
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**)	zmanjšajte odmerek bortezomiba na 1,0 mg/m ² ali spremenite shemo zdravljenja z bortezomibom na odmerek 1,3 mg/m ² enkrat na teden
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)	prekinite zdravljenje z bortezomibom, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z zdravilom Bortezomib Mylan in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m ² enkrat na teden.
Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija	ukinite bortezomib

* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušeni v obdobju trženja. Razvrstitev temelji na 4. različici notnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

** Instrumentalna ADL (*Activities of Daily Living*): zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

*** Fizična ADL: zajema kopanje, oblačenje in slačenje, hranjenje, uporabo stranišča, jemanje zdravil, ne zajema pa bolnikov priklenjenih na posteljo zaradi bolezni.

Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom

Bortezomib 1 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane

injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m² na 4. dan kroga zdravljenja, po injiciranju bortezomiba.

Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 krogov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odgovorom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva kroga po prvi ugotovitvi popolnega odgovora, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od 8 krogov. Bolniki, pri katerih se koncentracija paraproteinov po 8. krogih še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

Za dodatne informacije o pegiliranem liposomskem doksorubicinu glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Bortezomib 1 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje deksametazon peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v krogu zdravljenja z bortezomibom.

Bolniki, ki prejmejo kombinirano zdravljenje in po 4 krogih zdravljenja dosežejo odgovor ali so stabilni, lahko prejmejo enako zdravljenje še največ 4 dodatne kroge.

Za dodatne informacije o deksametazonu glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom

Bortezomib 1 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v Preglednici 2. Šesttedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1 - 4 se bortezomib daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v krogih 5 - 9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur. Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega kroga zdravljenja z bortezomibom. Bolnik prejme devet krogov kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje bortezomiba v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Odmerjanje bortezomiba dvakrat na teden (krogi 1-4)											
Teden	1			2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	dan	--	--	dan	dan	pre-	dan	dan	dan	dan	premor
	1			4	8	mor	22	25	29	32	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dan	dan	dan	dan	--	--	pre-	--	--	--	premor
	1	2	3	4			mor				
Odmerjanje bortezomiba enkrat na teden (krogi 5-9)											
Teden	1			2	3	4	5		6		
B (1,3 mg/m ²)	dan	--	--	dan	pre-	dan	dan		premor		
	1			8	mor	22	29				

M (9 mg/m ²)	dan	dan	dan	dan	--	pre-	--	--	premor
P (60 mg/m ²)	1	2	3	4		mor			

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednizon

Prilaganje odmerka med zdravljenjem in ob ponovni uvedbi kombiniranega zdravljenja z melfalanom in prednizonom

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$ in celokupno število nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom zdravljenja.

Preglednica 3: Prilaganje odmerkov med kasnejšimi krogi zdravljenja z bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Če je bila v prejšnjem krogu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija s krvavitvijo 	V naslednjem krogu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> • Če je na dan odmerjanja bortezomiba (razen dneva 1) število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ 	Zdravljenje z bortezomibom prekinite.
<ul style="list-style-type: none"> • Če preskočite več odmerkov bortezomiba v enem krogu zdravljenja (≥ 3 odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali ≥ 2 odmerka pri odmerjanju enkrat na teden) 	Odmerek bortezomiba je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3</i>	Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete bortezomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek bortezomiba, kot je opisano v Preglednici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu in prednizonu, glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in so primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje)

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Bortezomib 1 **3,5** mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko **ali subkutano**. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik prejme štiri kroge zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom

Bortezomib 1 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevnem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan kroga zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če odmerek dobro prenaša, se ga lahko poveča na 100 mg od 15. do 28. dneva in nato od 2. kroga zdravljenja naprej na 200 mg na dan (glejte Preglednico 4).

Bolnik prejme štiri kroge kombiniranega zdravljenja. Priporočamo, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna kroga zdravljenja.

Preglednica 4: Odmerjanje bortezomiba pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.

B+Dx	krog 1 do 4				
	Teden	1	2	3	
B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor		
Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	krog 1				
	Teden	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 50 mg	na dan	na dan	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-
	krogi 2 do 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 200 mg ^a	na dan	na dan	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

^a V 3. tednu 1. kroga se lahko odmerek talidomida poveča na 100 mg samo, če bolnik dobro prenaša odmerek 50 mg in na 200 mg v 2. krogu, če bolnik dobro prenaša odmerek 100 mg.

^b Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 krogih, lahko prejmejo do 6 krogov zdravljenja.

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo bortezomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL- Mantle Cell Lymphoma) še ni bil zdravljen

Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP)

Bortezomib 1 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporoča se, da bolnik prejme šest krogov zdravljenja z bortezomibom, vendar pa lahko bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z bortezomibom, so: 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida in 50 mg/m² doksorubicina. Bolnik jemlje 100 mg/m² prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z bortezomibom.

Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti ≥ 100.000 celic/ μl in celokupno število nevtrofilcev (*ANC-Absolute Neutrophil Count*) mora biti ≥ 1.500 celic/ μl .
- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov ≥ 75.000 celic/ μl .
- Koncentracija hemoglobina ≥ 8 g/dl (80 g/l).

Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo borteomiba povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo Preglednico 5.

Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno, je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none">• nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje ≥ 3, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov < 10.000 celic/μl	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC ≥ 750 celic/ μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/ μl . <ul style="list-style-type: none">• Če po prekinitvi zdravljenja z borteomibom toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z borteomibom ukiniti.• Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/μl, lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/m^2 na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7$ mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none">• Če je na dan odmerjanja borteomiba (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov < 25.000 celic/μl ali ANC < 750 celic/μl.	Zdravljenje z borteomibom prekinite.
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3 povezana z uporabo borteomiba</i>	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/ m^2 na 1 mg/ m^2 ali z 1 mg/ m^2 na $0,7$ mg/ m^2). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z borteomibom zakasnite in/ali prilagodite odmere borteomiba, kot je opisano v Preglednici 1.

Kadar dajemo borteomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, starejših od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka, ni.

Študij o uporabi bortezomiba pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati.

V študiji z bortezomibom pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic še ni bil zdravljen, je bilo 42,9 % bolnikov starih 65 - 74 let in 10,4 % bolnikov starih ≥ 75 let. Bolniki, stari ≥ 75 let, so oba režima zdravljenja, BR-CAP in R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom bortezomiba 0,7 mg/m² na injekcijo v prvem krogu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m² ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m² (glejte Preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka bortezomiba pri bolnikih z boleznijo jeter

Stopnja okvare jeter*	Koncentracija bilirubina	Koncentracija SGOT (AST)	Prilagoditev začetnega odmerka
blaga	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	ni potrebna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	katera koli	ni potrebna
zmerna	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	katera koli	Zmanjšati odmerek bortezomiba v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m ² . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m ² ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m ² .
huda	$> 3 \times \text{ULN}$	katera koli	

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

AST = aspartat-aminotransferaza; ULN = zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN - upper limit of the normal range).

* Na osnovi klasifikacije okvar jeter (blaga, zmerna, huda) Delovne skupine za disfunkcije organov nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetika bortezomiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko bortezomiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo bortezomiba, je treba bortezomib injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bortezomiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni na voljo priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo Bortezomib Mylan 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Bortezomib Mylan 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Zdravila Bortezomib Mylan se ne sme dajati po nobeni drugi poti. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

Intravensko injiciranje

Zdravilo Bortezomib Mylan 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Zdravilo Bortezomib Mylan 1 mg 3,5 mg rekonstituirano raztopino dajte naenkrat v obliki 3 - 5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije preko perifernega ali osrednjega intravenskega katetra, čemur naj sledi izpiranje katetra z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Mylan mora preteči vsaj 72 ur.

Subkutano injiciranje

Zdravilo Bortezomib Mylan 3,5 mg rekonstituirano raztopino dajte subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (na desno ali levo stran). Raztopino morate injicirati subkutano, pod kotom 45 - 90°. Za uspešno injiciranje je treba mesta injiciranja menjati. Če se po subkutanem injiciranju zdravila Bortezomib Mylan na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino zdravila Bortezomib Mylan (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Pri sočasni uporabi zdravila Bortezomib Mylan z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za navodila za odmerjanje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi bortezomiba z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se bortezomib uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z bortezomibom. Pri sočasni uporabi s talidomidom je potrebna posebna pozornost pri preverjanju nosečnosti in ukrepih za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba bortezomiba je privedla do smrtnih primerov. Bortezomib 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjen samo intravenski uporabi, bortezomib 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravenski ali subkutani uporabi.

Bortezomiba ne smete dajati intratekalno.

Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z bortezomibom se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so slabost, driska, bruhanje in zaprtje. Občasno so poročali o primerih zapore črevesja (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike z zaprtjem skrbno spremljati.

Toksični učinki na hematološki sistem

Zdravljenje z bortezomibom je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z bortezomibom pri bolnikih s

ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z borteomibom in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40 % in v študiji MCL 50 % začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s številom trombocitov pred zdravljenjem (90 % od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov < 75.000/ μ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov \leq 25.000/ μ l (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ μ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ μ l, jih je le 14 % imelo med preskušanjem število trombocitov \leq 25.000/ μ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela borteomib (BR-CAP), večja (56,7 % proti 5,8 %) v primerjavi s skupino, ki borteomiba ni prejela (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon [R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3 % v BR-CAP in 5,0 % v R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (BR-CAP: 4 bolniki [1,7 %]; R-CHOP: 3 bolniki [1,2 %]). V skupini BR-CAP je prejelo infuzijo trombocitov 22,5 % bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9 % bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem z borteomibom so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka borteomiba določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z borteomibom in je število trombocitov < 25.000/ μ l, ali če se bolnik zdravi z borteomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov < 30.000/ μ l (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnih tveganja za krvavitve.

Med zdravljenjem z borteomibom je treba pogosto spremljati število krvnih celic z diferencialno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o transfuziji trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z MCL so opažali prehodno nevtropenijo, ki je bila med krogi zdravljenja reverzibilna. Znakov kumulativne nevtropenije ni bilo. Število nevtrofilcev je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z borteomibom in se je do naslednjega kroga zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. V študiji LYM-3002 je podporno zdravljenje s kolonijami spodbujajočih faktorjev prejelo 78 % bolnikov v skupini BR-CAP in 61 % bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in jih takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z borteomibom, priporočamo, da razmislite o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. V študiji faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo borteomib+melfalan+prednizon, pogostejša, kot pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo melfalan+prednizon (14 % v primerjavi s 4 %).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini BR-CAP 6,7 % in v skupini R-CHOP 1,2 % (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z borteomibom vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenasalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z borteomibom skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z borteomibom, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku borteomiba. Kot del diferencialne diagnoze težav CŽS je treba pri bolnikih redno spremljati pojav novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Periferna nevropatija

Zdravljenje z borteomibom je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije (z ali brez senzorične periferne nevropatije). Pojavnost periferne nevropatije se poveča v začetku zdravljenja in doseže najvišjo vrednost v 5. krogu zdravljenja.

Priporočamo, da bolnike skrbno spremljate in ugotavljate simptome nevropatije, npr. občutek pečenja, hiperestezijo, hipostezijo, parestezijo, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

V študiji faze III z borteomibom, ki je primerjala intravensko in subkutano dajanje zdravila, je bila pojavnost dogodkov periferne nevropatije ≥ 2 . stopnje v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 24 %, v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, pa 41 % ($p = 0,0124$). Periferna nevropatija ≥ 3 . stopnje se je pojavila pri 6 % bolnikov v skupini s subkutanim dajanjem v primerjavi s 16 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko ($p = 0,0264$). Pojavnost vseh stopenj periferne nevropatije pri dajanju borteomiba intravensko je bila v že prej opravljenih študijah manjša kot v študiji MMY-3021.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek, ali shemo odmerjanja borteomiba ali preiti na subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejemajo borteomib v kombinaciji z zdravili, ki so povezana s pojavom nevropatije (npr. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov (z zdravljenjem povezane) nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Poleg periferne nevropatije lahko avtonomna nevropatija prispeva k nastanku nekaterih neželenih učinkov npr. posturalne hipotenzije in hudega zaprtja z ileusom. Podatki o avtonomni nevropatiji in tem, koliko le-ta prispeva k tem neželenim učinkom, so omejeni.

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o

epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

Hipotenzija

Zdravljenje z borteomibom je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opazamo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob borteomibu (injiciranem intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z borteomibom. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z infuzijo borteomiba. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z borteomibom oz. borteomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, svetujemo previdnost. Zdravljenje ortostatske oz. posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubijo zavest.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejemali borteomib, so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI - Magnetic Resonance Imaging). Če se pri bolniku pojavi PRES, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z borteomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščenja in/ali novim pojavom zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščenja. Bolnike z dejavniki tveganja za srčno bolezen ali z obstoječo srčno boleznijo je treba skrbno spremljati.

Elektrokardiogram (EKG)

V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih podaljšanja QT intervala. Vzroka za podaljšanje QT intervala niso ugotovili.

Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejemali borteomib, so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski pljučni bolezni neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so se končali s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti rentgensko slikanje prsnega koša za oceno potencialnih pljučnih sprememb po zdravljenju.

V primeru pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov (npr.: kašelj, dispneja) je potrebna takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z borteomibom je potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so akutno mielogeno levkemijo

zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) skupaj z daunorubicinom in borteomibom, umrla zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so ustavili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) ni priporočljiv.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so pogosti ledvični zapleti. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Borteomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je izpostavljenost borteomibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki borteomiba in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolezni jeter

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so borteomib prejemali sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z borteomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

Borteomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazmacitomske in MCL celice, zato lahko povzroči zaplete s sindromom tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejemajo borteomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4, je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar se daje borteomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike, je treba potrditi normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Reakcije povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah, povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so serumska bolezen, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da je borteomib šibek zaviralec izoenzimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7 %) encima CYP2D6 pri presnovi borteomiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove s CYP2D6 vplival na skupno izločanje borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC borteomiba za 35 % (IZ_{90%} (1,032 do 1,772)). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo borteomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem) skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega zaviralca

encima CYP2C19, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek rifampicina, močnega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 6 bolnikov pokazala povprečno zmanjšanje AUC borteomiba za 45 %. Ker se lahko zmanjša učinkovitost, se sočasna uporaba borteomiba z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ne priporoča.

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je na osnovi podatkov 7 bolnikov ocenjevala učinek deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko), ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko borteomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil za učinkovine melfalan, prednizon na farmakokinetiko borteomiba (danega intravensko) je pokazala 17 % zvečanje srednje vrednosti AUC borteomiba (na osnovi podatkov 21 bolnikov). Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih z diabetesom, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in zdravljenje z borteomibom, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmerke antidiabetika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med in še 3 mesece po zdravljenju.

Nosečnost

Za borteomib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Teratogenost borteomiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah borteomib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov borteomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Borteomiba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z borteomibom.

Če se borteomib uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo morate obvestiti o potencialnem tveganju za plod.

Talidomid je učinkovina z znanim teratogenim učinkom pri ljudeh. Povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid. Bolniki, ki prejemajo borteomib v kombinaciji s talidomidom, morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila s talidomidom.

Dojenje

Ni znano, ali se borteomib izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med zdravljenjem z borteomibom dojenje prekiniti.

Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi bortezomiba niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bortezomib ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba tega zdravila je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolniki morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdni in v primeru pojava teh simptomov naj ne vozijo ali upravljajo s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Med zdravljenjem z bortezomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji.

Med zdravljenjem z bortezomibom so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanjem apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

V preglednici prikazan seznam neželenih učinkov

Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v Preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z bortezomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z bortezomibom z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine in so vključeni v Preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je bortezomib prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z bortezomibom v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije#.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*
	Občasni	okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis#, bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob*
	Redki	meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*
	Pogosti	levkopenija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija#
	Redki	diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezni trombocitov NOS, trombocitopenična purpura, bolezni krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro)#
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem#, preobčutljivost*
	Redki	anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije
Bolezni endokrinega sistema	Občasni	Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona
	Redki	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*

	Občasni	sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalcemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Redki	hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*
	Občasni	duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir
	Redki	samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevroalgija*
	Pogosti	motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*
	Občasni	tremor, periferna senzorična in motorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom*, nevrotoksičnost, motnje s krči*, post-herpetična nevroalgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija
	Redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možgansko-žilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréjev sindrom [#] , demielizacijska polinevropatija [#]
Očesne bolezni	Pogosti	zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*

	Občasni	krvavitve v očesu*, okužba veke*, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa, halazij#, blefaritis#,
	Redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vertoglavica*
	Občasni	disakuza (vključno s tinitusom) *, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*
	Redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS
Srčne bolezni	Občasni	tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija
	Redki	atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), Torsade de pointes, nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Občasni	cerebrovaskularni dogodek#, globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, pordelost*, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*
	Redki	periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*

	Občasni	pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev#, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih
	Redki	respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezn bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - Upper-airway cough syndrome)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v žrelu in grlu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezn ust*, flatulenca
	Občasni	pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*, neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezn prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk*
	Redki	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	nenormalne koncentracije jetrnih encimov*
	Občasni	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza
	Redki	odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza

Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža
	Občasni	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, bolezni las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	Redki	kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, podkožne krvavitve, livedo retikularis, zatrdlina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezni kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezni nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*
	Pogosti	mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost
	Občasni	trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek teže
	Redki	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezni kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva*, sinovialna cista
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic*
	Občasni	akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi bolezni sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija

	Redki	bolezni mod*, prostatitis, bolezni dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve
Prirojene in dedne genetske okvare	Redki	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelost*
	Občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, bolezni sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ektravazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja*
	Redki	smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno)*, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	Pogosti	zmanjšana telesna masa
	Občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	Redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno z podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvišana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	padci, kontuzije
	Redki	reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*
Kirurški in drugi medicinski posegi	Redki	aktivacija makrofagov

NOS (*not otherwise specified*) = ni drugače določeno

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Limfom pláščnih celic (MCL)

Varnostni profil borteomibom pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z borteomibom v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom,

opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane spodaj. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (BR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1 %) in ishemija miokarda (1,3 %). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi bortezomiba. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile $\geq 5\%$ večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in boleznias.

V Preglednici 8 so navedeni ugotovljeni neželeni učinki s pogostnostjo $\geq 1\%$, ki je bila podobna ali večja v skupini BR-CAP, in z najmanj verjetno ali možno vzročno povezanostjo s komponentami v skupini BR-CAP. Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v skupini BR-CAP, ki so na osnovi podatkov študij diseminiranega plazmocitoma in po mnenju raziskovalcev najmanj verjetno ali možno povezani z uporabo bortezomiba.

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

Preglednica 8 Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z BR-CAP v kliničnem preskušanju.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	pljučnica*
	Pogosti	sepsa (vključno s septičnim šokom)*, herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), okužba s herpes virusom, bakterijske okužbe *, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba *, herpes simpleks*
	Občasni	okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija *, levkopenija*, anemija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost*
	Občasni	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšán apetit
	Pogosti	hipokaliemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi *, hiponatriemija *, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disestezija *, nevralgija*
	Pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorična in motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija
	Občasni	neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja
Očesne bolezni	Pogosti	nenormalen vid *
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	disakuza (vključno s tinitusom)*
	Občasni	vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)
Srčne bolezni	Pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*
	Občasni	srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)

Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	Občasni	sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, stomatitis*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v žrelu in grlu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*
	Občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	Občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	bolezni las*
	Pogosti	srbenje*, dermatitis*, izpuščaji*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	Pogosti	okužba sečil *
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	Pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija virusa herpes zoster

Diseminirani plazmocitom

V B+M+P (bortezomib + melfalan + prednizon) skupini študije je protivirusna zdravila kot profilakso prejelo 26 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z B+M+P, je pri 17 % bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila kot profilakso, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3 % bolnikov.

Limfom pljučnih celic

V BR-CAP skupini študije je protivirusna zdravila prejelo 137 od 240 bolnikov (57 %). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini BR-CAP je bila 10,7 % pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila pa 3,6 % (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitis B (HBV)

Limfom pljučnih celic

Do okužbe, povzročene z virusom s HBV, s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8 % (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela bortezomiba (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP) in pri 0,4 % (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina BR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitis B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z BR-CAP ali s R-CHOP (0,8 % v primerjavi z 1,2 %).

Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju

Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih bortezomiba pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji

z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 9: Pojavnost periferne nevropatije med uvajalnim zdravljenjem glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
pojavnost PN (%)				
vse stopnje PN	3	15	12	45
≥ stopnja 2 PN	1	10	2	31
≥ stopnja 3 PN	< 1	5	0	5
prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BDx = bortezomib, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; BTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; PN = periferna nevropatija

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene izraze: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, in polinevropatija.

Limfom plaščnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z bortezomibom, skupaj z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (R-CAP), je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 10: Pojavnost periferne nevropatije v študiji LYM-3002 glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
pojavnost PN (%)		
vse stopnje PN	30	29
≥ stopnja 2 PN	18	9
≥ stopnja 3 PN	8	4
prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon; R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; PN = periferna nevropatija

Periferna nevropatija vključuje priporočene izraze: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija.

Starejši bolniki z MCL

V skupini BR-CAP je bilo 42,9 % bolnikov starih 65 - 74 let in 10,4 % bolnikov starih ≥ 75 let. Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako BR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini BR-CAP 68 % v primerjavi z 42 % v skupini R-CHOP.

Pomembne razlike v varnostnem profilu uporabe bortezomiba v monoterapiji subkutano oz. intravensko

V študiji faze III so imeli bolniki, ki so prejeli bortezomib subkutano, za 13 % manjšo celokupno pojavnost neželenih učinkov zaradi uporabe zdravila s stopnjo toksičnosti 3 ali več in za 5 % manjšo pojavnost prekinitve zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli bortezomib intravensko. Celokupna pojavnost driske, gastrointestinalne in abdominalne bolečine, asteničnih stanj, okužb zgornjih dihal in perifernih nevropatij je bila za 12 % - 15 % manjša v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, kot v skupini, ki ga je prejela intravensko. Dodatno je bila pri skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, pojavnost perifernih nevropatij stopnje 3 ali več za 10 % manjša in za 8 % manjša

pojavnost prekinitve zdravljenja zaradi perifernih nevropatij, v primerjavi s skupino, ki je zdravilo prejela intravensko.

Šest odstotkov bolnikov je imelo lokalne reakcije na mestu subkutanega injiciranja, večinoma rdečico. Primere so rešili v 6 dneh (mediana), dvema bolnikoma so morali prilagoditi odmerek zdravila. Pri dveh bolnikih (1 %) so se pojavile hude reakcije; en primer pruritusa in en primer rdečice.

Pojavnost primerov smrti med zdravljenjem je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 5 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 7 %. Pojavnost smrti zaradi napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 18 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 9 %.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

V študiji so z borteomibom ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z borteomibom. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25 % bolnikov, so bili trombocitopenija (55 %), nevropatija (40 %), anemija (37 %), diareja (35 %) in zaprtje (28 %). Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40 %, periferno nevropatijo stopnje ≥ 3 pa pri 8,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatične hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinična farmakološka preskušanja kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifični antidot za borteomib ni znan. V primeru prevelikega odmerka borteomiba je treba spremljati bolnikove vitalne znake in uvesti ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje krvnega tlaka (npr.: tekočine, učinkovine, ki zvišujejo krvni tlak, in/ali inotropne učinkovine) in telesne temperature (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); oznaka ATC: L01XX32

Mehanizem delovanja

Bortezomib je zaviralec proteasoma. Izdelan je specifično za zaviranje kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v sesalskih celicah. 26S proteasom je velik beljakovinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske beljakovine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Zavora 26S proteasoma preprečuje to ciljno proteolizo in vpliva na več signalnih kaskad v celici ter končno vodi do smrti rakave celice.

Bortezomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10 μM bortezomib ne zavira nobenega od številnih različnih pregledanih receptorjev in proteaz in je več kot 1500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija bortezomiba s proteasoma z razpolovnim časom $t_{1/2} = 20$ minut, kar pomeni, da je zavora proteasoma, ki jo doseže bortezomib, povratna.

Zaviranje proteasoma z bortezomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih proteinov, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo nuklearnega faktorja kappa B (NF- κ B). Zavora proteasoma povzroči ustavitev celičnega ciklusa in apoptozo. NF- κ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu bortezomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

Raziskave so potrdile, da je bortezomib citotoksičen za številne različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zavore proteasoma od normalnih. Bortezomib je povzročil zmanjšanje rasti tumorja *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z modelom diseminiranega plazmocitoma.

In vitro, *ex-vivo* in podatki iz živalskih modelov kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli bortezomib.

Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev ali uporaba bortezomiba (1,3 mg/m² intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) prispeva k podaljšanju časa do napredovanja bolezni (*Time To Progression*-TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²), pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1) odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 krogov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 71 let, 50 % sodelujočih je bilo moških, 88 % belcev. Mediana ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 % / 25 % / 8 %, mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov 221,5 $\times 10^9$ /l. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina ≤ 30 ml/min (3 % v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni cilj (čas do napredovanja bolezni) in bolnikom v M+P skupini študije so ponudili zdravljenje z B+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini B+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (HR- *Hazard Ratio* – razmerje ogroženosti) = 0,695; $p = 0,00043$), kljub kasnejšim terapijam, vključno s terapijo z bortezomibom. Mediana preživetja v skupini

B+M+P je bila 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v Preglednici 11:

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravlila po posodobljenih podatkih o končnem preživetju iz študije VISTA

Učinkovitost	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do napredovanja bolezn		
dogodki n (%)	101 (29)	152 (45)
mediana ^a (95 % IZ)	20,7 mesecev (17,6; 24,7)	15,0 mesecev (14,1; 17,9)
razmerje ogroženosti ^b (95 % IZ)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživetje brez napredovanja bolezn		
dogodki n (%)	135 (39)	190 (56)
mediana ^a (95 % IZ)	18,3 mesecev (16,6; 21,7)	14,0 mesecev (11,1; 15,0)
razmerje ogroženosti ^b (95 % IZ)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Celokupno preživetje*		
dogodki (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana (95 % IZ)	56,4 mesecev (52,8; 60,9)	43,1 mesecev (35,3; 48,3)
razmerje ogroženosti ^b (95 % IZ)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stopnja odziva		
populacija ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zmanjšanje serumskega M-proteina		
populacija ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvega odziva pri CR + PR		
mediana	1,4 mesecev	4,2 mesecev
Mediana^a trajanja odziva		
CR ^f	24,0 mesecev	12,8 mesecev
CR+PR ^f	19,9 mesecev	13,1 mesecev
Čas do naslednjega zdravljenja		
dogodki n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
mediana ^a (95 % IZ)	27 mesecev (24,7; 31,1)	19,2 mesecev (17,0; 21,0)
razmerje ogroženosti ^b (95% IZ)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost ^c	0,000001	

^a Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β2-mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti, manjše kot 1, kaže prednost zdravljenja z VMP.

^c nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β2-mikroglobulin, albumin in regija.

- ^d p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov
- ^e Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.
- ^f CR = popolni odgovor (CR-Complete Response); PR = delni odgovor (PR-Partial Response), EBMT kriteriji
- ^g Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo
- * preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja
- IZ= interval zaupanja

Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z borteomibom v kombinacijah z dvema ali tremi kemoterapevtskimi učinkovinami pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom so izvedli dve randomizirani, odprti, multicentrični preskušanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo borteomiba in deksametazona [BDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon [VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini BDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli borteomib (1,3 mg/m² intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. krogu in 1. do 4. dan v 3. in 4. krogu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. Mediana števila krogov zdravljenja je bila 4 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (Cr+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v Cr+nCR v prid skupine, ki je prejela borteomib in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v Preglednici 12.

Preglednica 12: rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

Ocena učinkovitosti	BDx	VDDx	OR; 95 % IZ; p vrednost ^a
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populacija)	n = 242 (ITT populacija)	
<i>RR (po uvedbi)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR% (95 % IZ)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (po presaditvi)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR% (95 % IZ)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

IZ = interval zaupanja; CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor (nCR-near complete response); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - Intent To Treat); RR = stopnja odgovora (RR - response rate); B = borteomib; BDx = borteomib in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR-very good partial response); PR = delni odgovor; OR = razmerje obojev (OR - odds ratio).

*primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obojev za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

^b Nanaša se na stopnjo odgovora po drugi presaditvi pri posameznikih, pri katerih je bila le-ta izvedena (42/240 [18 %] v skupini BDx in 52/242 [21 %] v skupini VDDx).

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z B.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z borteomibom v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [BTDx, n = 130] s kombinacijo talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. Bolniki v skupini BTDx so prejeli šest 4-tedenskih krogov zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli borteomib (1,3 mg/m² dvakrat na teden na 1., 4., 8., in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dne), deksametazon (40 mg peroralno na 1. do 4. dan in 8. do 11. dan) in talidomid (50 mg na dan peroralno na 1. do 14. dan, povečan odmerek 100 mg na 15. do 28. dan in potem povečan odmerek 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BTDx oziroma TDx je bila mediana starosti bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetiko velikega tveganja v primerjavi s 16 % v skupini TDx. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 24 tednov in mediana števila krogov zdravljenja je bila 6,0 v obeh skupinah. Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji borteomiba z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - *Progression-free survival*) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v Preglednici 13.

Preglednica 13: rezultati učinkovitosti študije MMY-3010

Ocena učinkovitosti	BTDx	TDx	OR; 95 % IZ; p vrednost ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT populacija)	n = 127 (ITT populacija)	
*RR (po uvedbi)			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95 % IZ)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (po presaditvi)			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95 % IZ)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

IZ = interval zaupanja; CR = popoln odgovor; nCR = skoraj popoln odgovor; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; RR = stopnja odgovora; B = borteomib; BTDx = borteomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obovetov;

* primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obovetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z B.

Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost borteomiba (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m² so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste terapije ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrste zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

Pri vseh bolnikih, tudi pri tistih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, je študija faze III zdravljenja z borteomibom vodila do statistično značilno daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte Preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon, zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon, so ponudili borteomib, ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje

zamenjave zdravila znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 mesece. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, po prejšnji vrsti zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela borteomib, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično značilno boljši.

245 (37 %) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z borteomibom statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo β_2 -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z borteomibom statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotavljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36 mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečne mediane preživetja, ki jo pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32 % (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj, pa so imeli stopnjo odziva 31 % (21/67).

Preglednica 14: Povzetek izidov bolezni v študijah faze III (APEX) in II

	faza III		faza III		faza III		faza II
	Vsi bolniki		1 predhodna vrsta zdravljenja		> 1 predhodna vrsta zdravljenja		≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja
Časovno pogojeni dogodki	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
TTP, dnevi ([95 % IZ])	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-letno preživetje, % [95 % IZ]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najboljši odziv (%)	B n = 315^c	Dex n = 312^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana trajanja odziva dnevi (mesece)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odziva CR+PR (dnevi)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)

^b p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi, p < 0,0001

^c Populacija oz. skupina bolnikov, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovalnega zdravila

^d p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti

* zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi
 * CR+PR+MR; **CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)
 NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti
 TTP – čas do napredovanja bolezni
 IZ = interval zaupanja
 B = bortezomib; Dex = deksametazon
 CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - *Minimal response*)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji, so poleg bortezomiba lahko prejeli tudi deksametazon v velikih odmerkih. V skladu s protokolom so bolniki lahko prejeli deksametazon, če ni bilo pričakovanega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z bortezomibom. Pri 18 % bolnikov so dosegli odziv ali izboljšan odziv [MR (11 %) ali PR (7 %)] pri kombiniranem zdravljenju.

Klinična učinkovitost subkutane dajanja bortezomiba bolnikom pri relapsu/diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

V odprti, randomizirani študiji faze III na dveh enakovrednih skupinah so primerjali učinkovitost in varnost subkutane in intravenske dajanja bortezomiba. V študijo je bilo vključenih 222 bolnikov z relapsom/diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, randomiziranih 2:1 na bortezomib, z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine subkutano ali intravensko 8 krogov zdravljenja. Bolniki, ki niso dosegli optimalnega odgovora (manj kot popolni odgovor [CR]) na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji po 4 krogih zdravljenja, so prejeli 20 mg deksametazona na dan brez zdravila in po dajanju bortezomiba. Bolniki, ki so imeli na začetku študije stopnjo periferne nevropatije ≥ 2 ali število trombocitov $< 50.000/\mu\text{l}$, so bili izključeni. Skupaj so odziv na zdravljenje ocenili pri 218 bolnikih.

V študiji je bil dosežen primarni cilj glede enakovrednosti, 42 % stopnja odziva (CR+PR) po 4 krogih zdravljenja z bortezomibom v monoterapiji pri subkutani in intravenski uporabi. Sekundarna cilja študije glede učinkovitosti, povezana z odzivom in časom do dogodka, sta pokazala usklajene rezultate za subkutano in intravensko uporabo (Preglednica 15).

Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutane in intravenske dajanja bortezomiba

	Bortezomib intravensko	Bortezomib subkutano
Odgovor preiskovane populacije	n = 73	n = 145
Stopnja odziva v 4. krogu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrednost ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopnja odziva v 8. krogu n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrednost ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili (TTP)^b	n = 74	n = 148
TTP, meseci	9,4	10,4
(95 % IZ)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p-vrednost ^d		0,38657
Preživetje brez napredovanja bolezni,		

meseci	8,0	10,2
(95 % CI) ^c	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-vrednost ^d	0,295	
1-letno celokupno preživetje (%)^e	76,7	72,6
(95 % IZ)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-vrednost podpira hipotezo glede enakovrednosti, da skupina s subkutano prejetim zdravilom zadrži najmanj 60 % stopnje odziva skupine z intravensko prejetim zdravilom.

^b V študijo je bilo vključenih 222 preiskovancev; 221 preiskovancev se je zdravilo z borteomibom

^c Ocena razmerja ogroženosti temelji na modelu po Cox-u, prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

^d Log-rank test prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

^e Mediana trajanja nadaljevanja zdravljenja je 11,8 mesecev.

Bortezomib v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom (študija DOXIL-MMY-3001)

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med zdravljenjem z antraciklini. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (*EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation*) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka glede učinkovitosti pa OS in ORR (CR+PR).

S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45 % (95 % IZ; od 29 do 57 %, $p < 0,0001$) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednosti TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo bortezomib, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili končni, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo.

Končna analiza OS po mediani spremljanja bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljeni samo z bortezomibom, je bila mediana OS 30,8 mesecev (95 % IZ; 25,2 - 36,5 mesecev), za bolnike, zdravljeni z bortezomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, pa 33,0 mesecev (95 % IZ; 28,9 - 37,1 meseca).

Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z bortezomibom v monoterapiji in zdravljenjem z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opravljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljenj z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati zdravljenja z bortezomibom v različnih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo.

Analiza izenačenih parov je statistični postopek, v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. bortezomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo bortezomib) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo stosedemindvajset izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR+PR) (razmerje obojev 3,769; 95 % IZ 2,045 - 6,947; $p < 0,001$), PFS (razmerje ogroženosti 0,511; 95 % IZ 0,309 - 0,845; $p = 0,008$), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95 % IZ 0,212 - 0,698; $p = 0,001$) pri zdravljenju z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z

bortezomibom v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z bortezomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma.

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z bortezomibom so izvedli odprto, študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri stotrideset bolnikih (starih ≥ 18 let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z bortezomibom, so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju so bortezomib uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) ali $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 krogov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z bortezomibom prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z bortezomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarna ocena učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odgovor na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odgovora (CR+PR) 38,5 % (95 % IZ: 30,1; 47,4).

Klinična učinkovitost zdravila pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL)

V randomizirani, odprti študiji faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost bortezomiba v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (BR-CAP; $n = 243$) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; $n = 244$). Bolniki v skupini BR-CAP so prejeli bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m^2 rituksimaba, 750 mg/m^2 ciklofosfamida, 50 mg/m^2 doksorubicina i.v. na 1. dan in 100 mg/m^2 prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z bortezomibom. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. krogu, so prejeli dva dodatna kroga zdravljenja.

Primarna ocena učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (*Independent Review Committee-IRC*). Sekundarna ocena je vključevala čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (*time to next anti-lymphoma treatment -TNT*), trajanje obdobja brez zdravljenja (*duration of treatment free interval -TFI*), celokupno stopnja odziva (*overall response rate - ORR*) in stopnjo popolnega odziva (*complete response - CR/CRu*), celokupno preživetje (*overall survival - OS*) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starosti bolnikov je bila 66 let, 74 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 32 % azijscev, 69 % bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54 % bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (*International Prognostic Index-IPI*) ≥ 3 in 76 % bolnikov je bilo v IV. stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 krogov zdravljenja v obeh skupinah. 14 % preiskovancev iz skupine BR-CAP in 17 % bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna kroga zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80 % v skupini BR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v Preglednici 1516:

Preglednica 1516: Rezultati učinkovitosti zdravila v študiji LYM-3002

Učinkovitost	BR-CAP	R-CHOP	
n: bolniki ITT	243	244	
Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)^a			
dogodki n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % IZ) = 0,63 (0,50; 0,79)
mediana ^c (95 % IZ) (meseči)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrednost ^d < 0,001

Stopnja odziva			
n: odgovor preiskovanih bolnikov	229	228	
<i>Celokupni popolni odgovor (CR+CRu)^f n(%)</i>	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % IZ) = 1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost ^e = 0,007
<i>Celokupni odgovor (CR+CRu+PR)^h n(%)</i>	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % IZ) = 1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost ^e = 0,275

^a Na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee-IRC) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificirani z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^c Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^d Na osnovi Log rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^e Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obovetov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obovetov (*odds ratio*-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^f Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.

^g vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^h Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDL. CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor; PR = delni odgovor; IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obovetov; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51; p < 0,001). Opazili so statistično značilno korist (p < 0,001) v skupini BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini BR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini BR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končna analiza za OS je bila izvedena po sledenju, ki je mediano trajalo 82 mesecev. Mediana OS je bila 90,7 mesecev v skupini BR CAP, v primerjavi s 55,7 mesecev v skupini R CHOP (HR = 0,66; p = 0,001). Opažena končna mediana razlika v OS med dvema zdravljenima skupinama je bila 35 mesecev.

Bolniki, s predhodno zdravljeno amiloidozo lahkih verig (AL amiloidoza)

V odprti, ne-randomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost borteomiba pri bolnikih s predhodno zdravljeno AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki o varnosti zdravljenja. Uporaba borteomiba ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m² na teden in 1,3 mg/m² dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3 % (vključno z deležem CR 28,6 %). Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z borteomibom za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom plaščnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG- Children's Oncology Group), so ocenili delovanje borteomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno

limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli bortezomib le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popolni odgovor (CR-Complete Response) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom v manj kot 18 mesecih po diagnozi (n = 27) je bil delež popolnih odgovorov 67 % (95 % IZ: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44 % (95 % IZ: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom po 18 – 36 mesecev po diagnozi (n = 33) je bil delež popolnih odgovorov 79 % (95 % IZ: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73 % (95 % IZ: 54, 85). Delež popolnih odgovorov pri bolnikih s prvo ponovitvijo s T-celično ALL (n = 22) je bil 68 % (95 % IZ: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67 % (95 % IZ: 42, 83). Poročani podatki ne dovoljujejo dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starosti 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku bortezomiba standardni pediatrični pre B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z dodanim bortezomibom so se naslednji neželeni učinki (stopnje ≥ 3) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3 % proti 0 %), ileus (2,1 % proti 0 %), hipoksija (8 % proti 2 %). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tej študiji ni na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje ≥ 3 (24 % proti 19 % v 1. sklopu in 22 % proti 11 % v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17 % proti 8 % v 2. sklopu), hipokaliemije (18 % proti 6 % v 1. sklopu in 21 % proti 12 % v 2. sklopu) in hiponatriemije (12 % proti 5 % v 1. sklopu in 4 % proti 0 % v 2. sklopu).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m² in 1,3 mg/m² 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti največjih plazemskih koncentracij bortezomiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti največjih plazemskih koncentracij v razponu 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m² in 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m².

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom se po intravenski bolusni ali subkutani injekciji pri odmerku 1,3 mg/m² (n = 14 p pri skupini, ki je prejela zdravilo intravensko in n=17 pri skupini, ki je prejela zdravilo subkutano) je bila skupna sistemska izpostavljenost po ponovljenem odmerku (AUC_{zadnji}) ekvivalentna pri subkutanem in intravenskem dajanju. C_{max} je bila po subkutanem dajanju (20,4 ng/ml) nižja kot pri intravenskem (223 ng/ml). Stopnja geometrične sredine AUC_{zadnji} je bila 0,99 in 90 %, intervali zaupanja 80,18 % - 122,80 %.

Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m² ali 1,3 mg/m² bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) 1,659 l do 3,294 l. To nakazuje, da se bortezomib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno 82,9 % v človeški plazmi. Delež bortezomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

Biotransformacija

In vitro študije na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se bortezomib v prvi vrsti oksidativno presnovi z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je odcepitev bora, pri čemer nastaneta dva presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Presnovka, ki nastaneta po odcepitvi bora, ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

Izločanje

Po ponavljajočih odmerkih je bil razpon razpolovnih časov ($t_{1/2}$) bortezomiba 40 - 193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki se bortezomib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m² je povprečni celotni očistek telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h in 112 l/h po odmerku 1,3 mg/m². Po ponovljenih odmerkih je bil razpon od 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m² in od 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko bortezomiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m² so ocenjevali v študiji faze I med prvim krogom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

Ob primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bilo sprememb v povprečnem, na odmerek normaliziranem AUC bortezomiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za 60 %. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so priporočeni manjši začetni odmerki. Te bolnike je potrebno tudi skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2, Preglednica 6).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9), resna okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravenske odmerke bortezomiba v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m². Izpostavljenost bortezomibu (AUC in C_{max} normalizirana glede na odmerek) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

Starost

Farmakokinetiko bortezomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m² dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2 – 16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) ali z akutno mieločno levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukemia). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek bortezomiba zveča z zvečanjem telesne površine (BSA - Body Surface Area). Geometrični povprečni očistek (% CV) je bil 7,79 l/h/m² (25 %), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m² (39 %), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44 %). Po prilagoditvi glede na BSA drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek bortezomiba. Očistek bortezomiba, normaliziran na BSA, je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil bortezomib v koncentraciji le 3,125 µg/ml, ki je bila najmanjša ovrednotena koncentracija, pozitiven na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Bortezomib se ni izkazal za

genotoksičnega v *in vitro* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikronukleusnem preskusu pri miših.

Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Študij plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v študijah splošne toksičnosti. V 6-mesečni študiji na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi borteomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Študij peri- in postnatalnega obdobja niso opravili.

V študijah splošne toksičnosti z več krogi zdravljenja na podganah in opicah so bili poglavitni tarčni organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, ter krvotvorna in limfatična tkiva s posledičnim zmanjšanjem števila krvnih celic v periferni krvi, zmanjšanjem limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo kostnega mozga, periferno nevropatijo (ki so jo opazili pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov študij na živalih je prehajanje borteomiba preko krvnomožganske pregrade majhno oz. zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m²), in povišanjem srčne frekvence, zmanjšanjem kontraktlnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktlnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 8 dni pri 25 °C in za 15 dni pri 5 ± 3 °C, v temi, tako v viali kot tudi v polipropilenski injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je treba izdelek uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Bortezomib Mylan 1 mg je v brezbarvnih 6R vialah, (steklo tipa I, prostornina 6 ml) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in zeleno snemljivo *flip off* zaporko.

Zdravilo Bortezomib Mylan 3,5 mg je v brezbarvnih 10R vialah (steklo tipa I, prostornina 10 ml) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in modro snemljivo *flip off* zaporko.

Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Bortezomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med pripravo in ravnanjem z zdravilom Bortezomib Mylan. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

Pri delu z zdravilom Bortezomib Mylan morate ves čas strogo upoštevati **aseptično pripravo**, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Nenamerno intratekalno dajanje bortezomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Bortezomib Mylan 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo Bortezomib Mylan 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Zdravila Bortezomib Mylan se ne sme dajati intratekalno.

Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo Bortezomib Mylan mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Vsako 6R vialo (prostornina 6 ml) zdravila Bortezomib Mylan morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite 1-ml brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Intravensko injiciranje

Vsako 10R vialo (prostornina 10 ml) zdravila Bortezomib Mylan morate previdno rekonstituirati s 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Subkutano injiciranje

Vsako 10 ml vialo bortezomiba morate previdno rekonstituirati z 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite

zamaška z vial. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7.

Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Odlaganje

Zdravilo Bortezomib Mylan je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15, DUBLIN,
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02478/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 7. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021