

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Po rekonstituciji 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 (prašek za injekcijo)

Bela do belkasta pogača ali prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bortezomib Krka 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 Krka 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 Krka 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 primerna kemoterapija v velikih odmerkih.

Zdravilo Bortezomib Krka 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 zdravilom Bortezomib Krka mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Zdravilo Bortezomib Krka pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Zdravilo Bortezomib Krka mora rekonstituirati zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

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

*Samostojno zdravljenje*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo.

PI_Text023715_1	- Updated:	Page 2 of 37
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnom krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporočamo, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 kroga zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka. Priporočamo tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 krogov zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Krka mora preteči najmanj 72 ur.

*Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije*  
Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka morate prekiniti ob pojavu katerekoli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katerekoli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, lahko zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka ponovno uvedete, vendar s 25 % manjšim odmerkom (1,3 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> zmanjšano na 0,7 mg/m<sup>2</sup> telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, morate razmisliti o ukinitvi zdravila Bortezomib Krka, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

#### *Nevropatična bolečina in/ali periferna nevropatija*

Bolnike, ki imajo nevropatično 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 zdravilom Bortezomib Krka šele po skrbnem pretehtanju razmerja med koristjo in tveganjem.

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

<b>Stopnja nevropatije</b>	<b>Prilagoditev odmerjanja</b>
Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izguba funkcije	Ni potrebna.
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**)	Zmanjšajte odmerek zdravila Bortezomib Krka na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ali spremenite shemo zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka na odmerek 1,3 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden.
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)	Prekinite zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m <sup>2</sup> enkrat na teden.
Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija	Ukinite zdravilo Bortezomib Krka.

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

\*\* *Instrumentalna ADL*: 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.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnom krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Krka mora preteči najmanj 72 ur. Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan kroga zdravljenja, po injiciranju zdravila Bortezomib Krka. 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*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnom krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Krka mora preteči najmanj 72 ur.

Deksametazon se jemlje peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v krogu zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka.

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 podatke o deksametazonu glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

*Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom*

Za prilagoditev odmerjanja zdravila Bortezomib Krka pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila za prilagoditev odmerjanja pri samostojnem zdravljenju, opisana zgoraj.

Priporočeno 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*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2.

Šesttedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1–4 se zdravilo Bortezomib Krka 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 zdravila Bortezomib Krka 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 zdravilom Bortezomib Krka.

To kombinirano zdravljenje traja devet krogov.

*Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila Bortezomib Krka v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

Odmerjanje zdravila Bortezomib Krka dvakrat na teden (krogi 1–4)												
Teden	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da n 1	--	--	da n 4	da n 8	da n 11	premo r	da n 22	da n 25	da n 29	da n 32	premo r
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da n 1	dan 2	da n 3	da n 4	--	--	premo r	--	--	--	--	premo r

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

P (60 mg/m <sup>2</sup> )									
<b>Odmerjanje zdravila Bortezomib Krka enkrat na teden (krogi 5–9)</b>									
<b>Teden</b>	<b>1</b>			<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	
Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	da n 1	--	--	--	dan 8	premo r	dan 22	dan 29	premo r
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	da n 1	da n 2	da n 3	da n 4	--	premo r	--	--	premo r
P (60 mg/m <sup>2</sup> )									

Bz = Bortezomib Krka; 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 zdravilom Bortezomib Krka v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagoditev ali zakasnitev odmerka</b>
<i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i> - 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 %.
- če je na dan odmerjanja zdravila Bortezomib Krka (razen dneva 1) število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka prekinite.
- če preskočite več odmerkov zdravila Bortezomib Krka v enem krogu zdravljenja ( $\geq 3$ odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali $\geq 2$ odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)	Odmerek zdravila Bortezomib Krka je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z 1,3 mg/m <sup>2</sup> na 1 mg/m <sup>2</sup> ali z 1 mg/m <sup>2</sup> na 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math></i>	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo Bortezomib Krka v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z 1,3 mg/m <sup>2</sup> na 1 mg/m <sup>2</sup> ali z 1 mg/m <sup>2</sup> na 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila Bortezomib Krka, kot je opisano v preglednici 1.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 zdravila Bortezomib Krka 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 zdravilom Bortezomib Krka.

Bolnik prejme štiri kroge kombiniranega zdravljenja.

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na dan 1, 4, 8 in 11 v 28 dnevem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Krka 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 zdravilom Bortezomib Krka.

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 pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Bortezomib Krka pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna*

Bz+ Dx	Krogi 1 do 4				
	Teden	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	
Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-		
Bz+Dx+T	Krog 1				
	Teden	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 50 mg	na dan	na dan	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-
	Krogi 2 do 4 <sup>b</sup>				
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 200 mg <sup>a</sup>	na dan	na dan	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-

Bz = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

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

<sup>b</sup> 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 zdravila Bortezomib Krka je treba upoštevati navodila za odmerjanje,

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo zdravilo Bortezomib Krka 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 (BzR-CAP)*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje z intravensko injekcijo. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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. Bolnik prejme šest krogov zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka. Priporočamo, da bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Krka mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka, so: 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina.

Bolnik jemlje 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka.

*Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic*

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti  $\geq 100.000$  celic/ $\mu$ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC-*Absolute Neutrophil Count*) mora biti  $\geq 1.500$  celic/ $\mu$ l.
- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov  $\geq 75.000$  celic/ $\mu$ l.
- Koncentracija hemoglobina  $\geq 8$  g/dl.
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka je treba prekiniti ob pojavu katere koli z bortezomibom povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (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>	
- nevtropenija z zvečano telesno temperaturo stopnje $\geq 3$ , nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov $< 10.000$ celic/ $\mu$ l	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC $\geq 750$ celic/ $\mu$ l in število trombocitov $\geq 25.000$ celic/ $\mu$ l. - Če po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka ukiniti. - Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	$\geq 750$ celic/ $\mu$ l in število trombocitov $\geq 25.000$ celic/ $\mu$ l, lahko ponovno uvedete zdravilo Bortezomib Krka v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
- Če je na dan odmerjanja zdravila Bortezomib Krka (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov $< 25.000$ celic/ $\mu$ l ali ANC $< 750$ celic/ $\mu$ l.	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka prekinite.
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math> povezana z uporabo zdravila Bortezomib Krka</i>	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo <Ime zdravila v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ ali z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerke zdravila Bortezomib Krka, kot je opisano v preglednici 1.

Kadar dajemo zdravilo Bortezomib Krka 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 primerna 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  $\geq 75$  let. Bolniki, stari  $\geq 75$  let, so oba režima zdravljenja, BzR-CAP in R-CHOP, slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom zdravila Bortezomib Krka  $0,7 \text{ mg/m}^2$  na injekcijo v prvem krogu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na  $1,0 \text{ mg/m}^2$  ali zmanjšanja odmerka na  $0,5 \text{ mg/m}^2$  (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

*Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka zdravila Bortezomib Krka pri bolnikih z boleznijo jeter*

Stopnja jetrne okvare*	Koncentracija bilirubina	Koncentracija SGOT (AST)	Prilagoditev začetnega odmerka
	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	ni potrebna



1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Blaga	> 1,0 x – 1,5 x ULN	katera koli	ni potrebna
Zmerna	> 1,5 x – 3 x ULN	katera koli	Zmanjšati odmerek zdravila Bortezomib Krka v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m <sup>2</sup> . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m <sup>2</sup> v naslednjih krogih.
Huda	> 3 x ULN	katera koli	

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza;

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

\* Na osnovi klasifikacije jetrnih okvar (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 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup>), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo bortezomiba, je treba zdravilo Bortezomib Krka 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 priporočil o odmerjanju ni možno dati.

#### Način uporabe

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

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

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

#### *Intravensko injiciranje*

Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. 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 Krka mora preteči vsaj 72 ur.

Pri sočasni uporabi zdravila Bortezomib Krka 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.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri sočasni uporabi zdravila Bortezomib Krka z drugimi zdravili glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se zdravilo Bortezomib Krka uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka. 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. Zdravilo Bortezomib Krka 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo Bortezomib Krka 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Zdravila Bortezomib Krka 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 zdravljenja v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BzR-CAP) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL, je bil eden od najpogostejših toksičnih učinkov na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z bortezomibom 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/μl, je med preskušanjem imelo število trombocitov ≤ 25.000/μl (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/μl). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/μl, jih je le 14 % imelo med preskušanjem število trombocitov ≤ 25.000/μl.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela bortezomib (BzR-CAP), večja (56,7 % proti 5,8 %) v primerjavi s skupino, ki bortezomiba ni prejela (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon [R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3 % v skupini BzR-CAP in 5,0 % v skupini R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (BzR-CAP: 4 bolniki [1,7 %]; R-CHOP: 3 bolniki [1.2 %]). V skupini BzR-CAP je prejelo transfuzijo trombocitov 22,5 % bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9 % bolnikov.

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

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med zdravljenjem z zdravilom Bortezomib Krka 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 cikla zdravljenja z bortezomibom 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 BzR-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 zdravilom Bortezomib Krka, se priporoča protivirusna profilaksa. V študiji faze III pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih, zdravljenih z bortezomibom+melfalanom+prednizonom, pogostejša kot pri bolnikih, zdravljenih z melfalanom+prednizonom (14 % v primerjavi s 4 %).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini BzR-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 zdravilom Bortezomib Krka vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in po zdravljenju z rituksimabom v kombinaciji z zdravilom Bortezomib Krka skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o protivirusni profilaksi. Za več informacij o rituksimabu glejte njegov povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

#### Periferna nevropatija

Zdravljenje z bortezomibom je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije s senzorično periferno nevropatijo ali brez nje. 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, hipoestezijo, parestezijo, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba opraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek ali shemo odmerjanja

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravila Bortezomib Krka (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini.

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

Poleg periferne nevropatije lahko tudi 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 bortezomibom je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opažamo ves čas zdravljenja. Bolniki, zdravljeni z bortezomibom (injiciranim intravensko), pri katerih se je pojavila ortostatska hipotenzija, niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z bortezomibom. Pri večini bolnikov je bilo potrebno zdravljenje ortostatske hipotenzije. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je doživel sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z bolusno infuzijo bortezomiba. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z bortezomibom oz. bortezomib 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 napade nezavesti.

#### Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli bortezomib, 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 zdravilom Bortezomib Krka prekiniti.

#### Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z bortezomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novem pojavu zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja. 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.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli bortezomib, so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski bolezni pljuč neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so bili smrtni. 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) sta potrebni takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Bortezomib Krka je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so ponovitev akutne mielogene levkemije zdravili z velikim odmerkom citarabina (2 g/m<sup>2</sup> na dan) v 24-urni kontinuirani infuziji skupaj z daunorubicinom in bortezomibom, umrla zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so zaključili. Zato ta režim dajanja s sočasnim dajanjem velikih odmerkov citarabina (2 g/m<sup>2</sup> na dan) v **24-urni** kontinuirani infuziji ni priporočljiv.

### Okvara ledvic

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

### Okvara jeter

Bortezomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je izpostavljenost bortezomibu povečana, zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki zdravila Bortezomib Krka 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 bortezomib prejeli sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o drugih boleznih jeter, npr. povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z bortezomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

### Sindrom razpada tumorja

Bortezomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazemske celice in celice MCL, zato lahko povzroči zaplete sindroma razpada tumorja. Tveganje za pojav sindroma razpada tumorja 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 prejema bortezomib v kombinaciji z močnimi inhibitorji encima CYP3A4, je treba skrbno spremljati. Še posebna previdnost je potrebna, kadar se daje bortezomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike, je treba potrditi normalno delovanje jeter. 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 bortezomibom prekiniti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Raziskave *in vitro* kažejo, da je bortezomib šibek zaviralec izoencimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7 %) encima CYP2D6 pri presnovi bortezomiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove z encimom CYP2D6 vplival na skupno izločanje bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega inhibitorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (injiciranega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečno povečanje AUC bortezomiba za 35 % (90 % IZ: 1,032–1,772). Zato je treba bolnike, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z močnimi inhibitorji encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem), skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega inhibitorja encima CYP2C19, na farmakokinetiko bortezomiba (injiciranega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

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

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil so ocenjevali učinek deksametazona, šibkega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (injiciranega intravensko). Na osnovi podatkov 7 bolnikov ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek melfalana in prednizona na farmakokinetiko bortezomiba (injiciranega intravensko), je na osnovi podatkov 21 bolnikov pokazala povprečno povečanje AUC bortezomiba za 17 %. Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in zdravilo Bortezomib Krka, bosta morda potrebna skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditev odmerka antidiabetika.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem.

##### Nosečnost

Za bortezomib ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Teratogenost bortezomiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih raziskavah bortezomib 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 bortezomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Bortezomib Krka se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z zdravilom Bortezomib Krka. Če se zdravilo Bortezomib Krka 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

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kontraindicirana, razen če so doseženi vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid (Thalidomide Pregnancy Prevention Programme). Bolniki, ki prejemajo zdravilo Bortezomib Krka v kombinaciji s talidomidom, morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila talidomid.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

### 4.8 Neželeni učinki

#### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z bortezomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih, kot so srčno popuščanje, sindrom razpada tumorja, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije in akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč, ter redko o avtonomni nevropatiji. Med zdravljenjem z bortezomibom so najpogosteje poročali o slabosti, driski, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, povišani telesni temperaturi, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanim apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

#### Tabelarični povzetek 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 v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 tudi 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<sup>#</sup>*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
-----------------	------------	-----------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 z virusom herpesa*, herpetični meningoencefalitis#, bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesna okužba*, okužba s stafilokoki, okužba zob*
	redki	meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, postvirusni sindrom utrujenosti
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (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, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro)#, bolezni krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija
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 razpada tumorja, 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, povečan 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



1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni živčevja	zelo pogosti	nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disesteziya*, nevralgija*
	pogosti	motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*
	občasni	tremor, periferna senzomotorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, nevrotoksičnost, motnje s krči*, postherpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija
	redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno s subarahnoidno)*, možganski edem, prehodni ishemični napad, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možganskožilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorna 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	krvavitev v očesu*, okužba veke*, halazij#, blefaritis#, vnetje očesa*, diplopija, suho oko*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa
	redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (do slepote)*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vrtočlavica*
	občasni	disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (do gluhosti in vključno z njo), neprijeten občutek v ušesu*
	redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS
Srčne bolezni	občasni	tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, fibrilacija srca (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, motnje v delovanju prekatov*, bradikardija
	redki	atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), <i>torsade de pointes</i> , 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 hipovolemničnim šokom),

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		flebitis, zardevanje*, hematom (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvitev*, 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 <sup>#</sup> , bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih
	redki	respiratorna odpoved, sindrom akutne respiratorne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, boleznih bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, povečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti
Bolezni prebavil	zelo pogosti	simptomi navzee in bruhanja*, 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)*, boleznih 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 <sup>#</sup> , vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, boleznih 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, koproilit*, 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 žolčevoda v	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*, pruritus*, eritem, suha koža
	občasni	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza <sup>#</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>#</sup> , dermatitis*, boleznih las*, petehije, ekhimoza, kožne

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		lezije, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	redki	kožna reakcija, Jessnerjeva limfocitna infiltracija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, podkožna krvavitev, livedo reticularis, zatrdlina kože, papula, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, boleznj kože NOS, eritroza, kožna razjeda, boleznj 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	rabdiomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, boleznj kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*, sinovialna cista
Bolezni sečil	pogosti	okvara ledvic*
	občasni	akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi boleznj sečil*, hematurija*, zastajanje urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakisurija
	redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija
	redki	boleznj mod*, prostatitis, boleznj 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	povišana telesna temperatura*, utrujenost, astenija
	pogosti	edem (vključno s perifernim), mrazenje, bolečina*, splošno slabo počutje*
	občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, boleznj sluznice*, bolečina v prsih, motnje hoje, občutek mrazenja, ekstravazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsih, 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, razjeda, razdražljivost, bolečina v prsih, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	pogosti	zmanjšana telesna masa
	občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, povečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, povišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT-intervalov)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, povečana agregacija trombocitov, povišana

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	padec, kontuzija
	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 = ni drugače določeno (*not otherwise specified*)

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

# neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

#### *Limfom plaščnih celic (MCL)*

Varnostni profil bortezomiba pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z bortezomibom v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BzR-CAP), v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane v nadaljevanju. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (BzR-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, povišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in bolezn las.

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

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 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

*Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z BzR-CAP v kliničnih preskušanjih*

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 z virusom herpesa*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba*, herpes simpleks*
	občasni	okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija
Bolezni krvi in limfatičnega	zelo pogosti	trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija*, levkopenija*, anemija*, limfopenija*
	občasni	pancitopenija*

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

a sistema		
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost*
	občasni	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
	pogosti	hipokaliemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hiponatriemija*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	občasni	sindrom razpada tumorja
Psihiatrične motnje	pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disesteziija*, nevralgija*
	pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzomotorična 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	vertoglavica*, okvara sluha (do gluhosti in vključno z njo)
Srčne bolezni	pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemijska miokarda, motnje v delovanju prekatov*
	občasni	srčno-žilne 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 respiratorne stiske, pljučni embolizem, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	simptomi navzee in bruhanja*, driska*, stomatitis*, zaprtje
	pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v ustih in žrelu*, 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 žolčevoda v	pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	bolezni las*
	pogosti	pruritus*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in	pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vezivnega tkiva		
Bolezni sečil	pogosti	okužba sečil*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	povišana telesna temperatura*, utrujenost, astenija
	pogosti	edem (vključno s perifernim), mrazenje, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reaktivacija virusa herpes zoster*

##### Diseminirani plazmocitom

V študiji je v skupini Bz+M+P protivirusno profilakso prejelo 26 % bolnikov. Pojavnost virusa herpes zoster v skupini, zdravljeni z Bz+M+P, je bila 17 % pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusne profilakse, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusno profilakso, pa 3 %.

##### Limfom plaščnih celic

V študiji je v skupini BzR-CAP protivirusno profilakso prejelo 137 od 240 bolnikov (57 %). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini BzR-CAP je bila 10,7 % pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusne profilakse, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusno profilakso, pa 3,6 % (glejte poglavje 4.4).

##### *Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)*

##### Limfom plaščnih celic

Do okužbe 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 BzR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z BzR-CAP ali z 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)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Pojavnost PN (%)				
PN vseh stopenj	3	15	12	45
PN stopnje ≥ 2	1	10	2	31
PN stopnje ≥ 3	< 1	5	0	5
Prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon, BzDx = bortezomib, deksametazon, TDx = talidomid, deksametazon, BzTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon, PN = periferna nevropatija

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija in polinevropatija

Limfom pllaščnih 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*

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Pojavnost PN (%)		
PN vseh stopenj	30	29
PN stopnje $\geq 2$	18	9
PN stopnje $\geq 3$	8	4
Prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	2	< 1

BzR-CAP = bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon; R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; PN = periferna nevropatija  
Periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija

*Starejši bolniki z MCL*

V skupini BzR-CAP je bilo 42,9 % bolnikov, starih 65 – 74 let, in 10,4 % bolnikov, starih  $\geq 75$  let. Čeprav so bolniki, stari  $\geq 75$  let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, BzR-CAP in R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini BzR-CAP 68 %, v skupini R-CHOP pa 42 %.

*Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma*

V študiji so z bortezomibom ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z bortezomibom. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25 % bolnikov, so bili trombocitopenija (55 %), nevropatija (40 %), anemija (37 %), driska (35 %) in zaprtje (28 %). Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40 %, periferno nevropatijo stopnje  $\geq 3$  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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatske hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinične farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifičen antidot za bortezomib ni znan. V primeru prevelikega odmerka zdravila 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: L01XG01.

#### 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 1.500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov naslednji preferenčni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili *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 in ne samo s spremembo regulatornih beljakovin, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo nuklearnega faktorja kapa B (NF-κB). Zavora proteasoma povzroči ustavitev celičnega ciklusa in apoptozo. NF-κB je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za več vidikov 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.

Poskusi so potrdili, 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.

Podatki iz *in vitro*, *ex vivo* in iz živalskih modelov kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoplastov ter zavira delovanje osteoklastov. 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/m<sup>2</sup> injicirano intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednisonom (60 mg/m<sup>2</sup>) prispeva k podaljšanju časa do napredovanja bolezni (TTP – *Time To Progression*) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednisonom (60 mg/m<sup>2</sup>) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom,



1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 starost bolnikov v študiji je bila 71 let, 50 % sodelujočih je bilo moških, 88 % belcev. Mediana ocena stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 %/25 %/8 %, mediano koncentracijo hemoglobina 105 g/l in mediano število trombocitov 221,5 x 10<sup>9</sup>/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 izid – čas do napredovanja bolezni – in bolnikom v skupini M+P so ponudili zdravljenje z Bz+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 meseca. Po 60,1 meseca (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini Bz+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) = 0,695; p = 0,00043) kljub kasnejšim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem z bortezomibom. Mediano preživetje v skupini Bz+M+P je bilo 56,4 meseca, v skupini M+P pa 43,1 meseca. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11.

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

Izidi učinkovitosti	Bz+M+P N = 344	M+P N = 338
<b>Čas do napredovanja bolezni</b> dogodki, N (%)	101 (29)	152 (45)
mediana <sup>a</sup> (95 % IZ)	20,7 meseca (17,6; 24,7)	15,0 mesecev (14,1; 17,9)
razmerje tveganja <sup>b</sup> (95 % IZ)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b> dogodki, N (%)	135 (39)	190 (56)
mediana <sup>a</sup> (95 % IZ)	18,3 meseca (16,6; 21,7)	14,0 mesecev (11,1; 15,0)
razmerje tveganja <sup>b</sup> (95 % IZ)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Celokupno preživetje*</b> dogodki (smrti), N (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
mediana <sup>a</sup> (95 % IZ)	56,4 meseca (52,8; 60,9)	43,1 meseca (35,3; 48,3)
razmerje tveganja <sup>b</sup> (95 % IZ)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Stopnja odziva</b> populacija <sup>e</sup> N = 668	N = 337	N = 331
CR <sup>f</sup> , N (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> , N (%)	136 (40)	103 (31)
nCR, N (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> , N (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<b>Zmanjšanje serumskega M-proteina</b>	N = 336	N = 331
populacija <sup>g</sup> , N = 667		
≥ 90 %, N (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Čas do prvega odziva pri CR + PR</b>		
mediana	1,4 meseca	4,2 meseca
<b>Srednja vrednost<sup>a</sup> trajanja odgovora</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 meseca	12,8 meseca
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 meseca	13,1 meseca
<b>Čas do naslednjega zdravljenja</b>		
dogodki, N (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
mediana <sup>a</sup> (95 % IZ)	27,0 mesecev (24,7; 31,1)	19,2 meseca (17,0; 21,0)
razmerje tveganja <sup>b</sup> (95 % IZ)		0,557 (0,462; 0,671)
p-vrednost <sup>c</sup>		< 0,000001

<sup>a</sup> ocena po metodi Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Ocena razmerja tveganja temelji na Coxovem proporcionalnem modelu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β2-mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje tveganja, manjše od 1, kaže prednost zdravljenja z Bz+M+P.

<sup>c</sup> nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojenega na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β2-mikroglobulin, albumin in regija

<sup>d</sup> p-vrednost za stopnjo odgovora (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov

<sup>e</sup> Populacijo, pri kateri je prišlo do odgovora, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.

<sup>f</sup> CR = popoln odgovor (*complete response*), PR = delen odgovor (*partial response*); kriteriji EBMT

<sup>g</sup> vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo

\* preživetje na osnovi podatkov po 60,1 meseca spremljanja

IZ = interval zaupanja

#### *Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic*

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uveljavljene zdravljenja z bortezomibom 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 bortezomiba in deksametazona [BzDx, N = 240] s kombinacijo vinkristin, doksorubicin in deksametazon [VDDx, N = 242]. Bolniki v skupini BzDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in peroralno deksametazon (40 mg/dan, od 1. do 4. dneva in od 9. do 12. dneva v 1. in 2. krogu ter od 1. do 4. dneva 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 BzDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetsko veliko tveganje.

Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BzDx.

Mediano število krogov zdravljenja je bilo 4 v obeh skupinah. Primarni izid učinkovitosti je bil stopnja odziva po uvedbi zdravljenja (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v CR+nCR v prid

PI_Text023715_1	- Updated:	Page 26 of 37
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skupine, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z deksametazonom. Sekundarni izid učinkovitosti je zajemal stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

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

IZ = interval zaupanja, CR = popoln odgovor, nCR = skoraj popoln odgovor (*near complete response*), ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*intent to treat*), RR = stopnja odgovora (*response rate*), Bz = bortezomib, BzDx = bortezomib in deksametazon, VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon, VGPR = zelo dober delen odgovor (*very good partial response*), PR = delen odgovor, OR = razmerje verjetnosti (*odds ratio*)

\* primarni izid učinkovitosti

<sup>a</sup> OR za stopnje odgovora na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja verjetnosti za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran-Mantel-Haenszelovega testa

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

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja, ki vključuje Bz.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z bortezomibom v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [BzTDx, N = 130] in kombinacijo talidomida in deksametazona [TDx, N = 127]. Bolniki v skupini BzTDx so prejeli šest 4-tedenskih krogov zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dneva), deksametazon (40 mg peroralno od 1. do 4. dneva in od 8. do 11. dneva) in talidomid (50 mg na dan peroralno od 1. do 14. dneva, odmerek, povečan na 100 mg, od 15. do 28. dneva in nato 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BzTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BzTDx oziroma TDx je bila mediana starost bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BzTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetsko veliko tveganje, v skupini TDx pa 16 %. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 24,0 tedna, mediano število krogov zdravljenja pa 6,0 v obeh skupinah. Primarni izid učinkovitosti je bil stopnja odziva po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid skupine, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni izid učinkovitosti je vključeval čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 13.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti študije MMY-3010

PI_Text023715_1	- Updated:	Page 27 of 37
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

IZ = interval zaupanja, CR = popoln odgovor, nCR = skoraj popoln odgovor, ITT = populacija, ki so jo nameravali

zdraviti, RR = stopnja odgovora, Bz = bortezomib, BzTDx = bortezomib, talidomid in deksametazon, TDx = talidomid in deksametazon, PR = delen odgovor, OR = razmerje verjetnosti

\* primarni izid učinkovitosti

<sup>a</sup> OR za stopnje odgovora na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja verjetnosti za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran-Mantel-Haenszelovega testa

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja, ki vključuje Bz.

#### Klinična učinkovitost pri ponovitvi diseminiranega plazmocitoma ali pri na zdravljenje odpornem diseminiranem plazmocitomu

Varnost in učinkovitost bortezomiba (injiciranega intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli od 1 do 3 vrste zdravljenja, ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

V študiji faze III je pri vseh bolnikih, tudi pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto predhodnega zdravljenja, zdravljenje z bortezomibom vodilo do statistično značilno daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odgovora 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 bortezomib ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje zamenjave zdravila znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 meseca. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na predhodno vrsto zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela bortezomib, statistično značilno daljše, odgovor na zdravljenje pa je bil statistično značilno boljši.

245 (37 %) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odgovora na zdravljenje in čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, ne glede na starost, pri zdravljenju z bortezomibom statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo β2-mikroglobulina ob začetku zdravljenja so se vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni, celokupno preživetje in odgovor na zdravljenje) v skupini, ki je prejela bortezomib, statistično značilno izboljšali.

Odgovor na zdravljenje v študiji faze II pri populaciji bolnikov, ki je bila odporna na zdravljenje, je ugotavljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odgovor Evropske skupine za

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

transplantacijo kostnega mozga (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediano preživetje vseh bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 17 mesecev (območje od < 1 do > 36+ mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6- do 9-mesečnega medianega preživetja, ki ga pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odgovora ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, delecije na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli od 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odgovora 32 % (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj, pa so imeli stopnjo odgovora 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	Bz N=333 <sup>a</sup>	Dex N=336 <sup>a</sup>	Bz N=132 <sup>a</sup>	Dex N=119 <sup>a</sup>	Bz N=200 <sup>a</sup>	Dex N=217 <sup>a</sup>	Bz N=202 <sup>a</sup>
TTP, dnevi [95 % IZ]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1-letno preživetje, % [95 % IZ]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najboljši odgovor (%)	Bz N=315 <sup>c</sup>	Dex N=312 <sup>c</sup>	Bz N=128	Dex N=110	Bz N=187	Dex N=202	Bz N=193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediano trajanje odgovora dnevi (meseči)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odgovora CR+PR (dnevi)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> populacija bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (ITT)

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

<sup>c</sup> Populacija, pri kateri so ovrednotili odgovor na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovanega zdravila.

<sup>d</sup> p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, prilagojenega na osnovi stratifikacijskih dejavnikov; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

\* CR+PR+MR

\*\* CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+)

NA = ne velja za ta primer (*not applicable*), NE = odgovora ni bilo mogoče oceniti (*not estimated*), TTP = čas do napredovanja bolezni, IZ = interval zaupanja, Bz = bortezomib, Dex = deksametazon, CR = popoln odgovor, nCR = skoraj popoln odgovor, PR = delen odgovor, MR = minimalen odgovor (*minimal response*)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odgovora 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 odgovora na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji. Odgovor na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z bortezomibom. Pri 18 % bolnikov so dosegli odgovor ali izboljššan odgovor [MR (11 %) ali PR (7 %)] pri kombiniranem zdravljenju.

#### *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 predhodnega zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med prejetjem antraciklinskega zdravljenja. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT – *European Bone Marrow Transplant Group*) je bil primarni izid učinkovitosti TTP, sekundarna izida pa celokupno preživetje (OS) in celokupna stopnja odgovora (ORR – *overall response rate* [CR+PR]).

S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 dogodkov TTP) je vodila do predčasne prekinitve študije učinkovitosti. Ta vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45 % (95 % IZ: 29–57 %,  $p < 0,0001$ ) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 meseca pri bolnikih, ki so prejeli bortezomib v monoterapiji, in 9,3 meseca pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili zreli, so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo.

Končna analiza OS po medianem spremljanju bolnikov 8,6 leta ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljen z bortezomibom v monoterapiji, je bilo mediano OS 30,8 meseca (95 % IZ: 25,2–36,5 meseca), za bolnike, zdravljen z bortezomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 meseca (95 % IZ: 28,9–37,1 meseca).

#### *Zdravljenje z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom*

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

Analiza ujemajočih se parov je statistični postopek, s katerim se lahko primerjajo bolniki v skupini zdravljenja (npr. bortezomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolniki v primerjalni skupini (npr. samo bortezomib), tako da se sestavijo posamezni pari preiskovancev z upoštevanjem motečih dejavnikov. S tem se na osnovi nerandomiziranih podatkov zmanjšajo vplivi opaženih motečih dejavnikov na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo 127 ujemajočih se parov bolnikov. Analiza je pokazala izboljšane ORR (CR+PR) (razmerje obetov 3,769; 95 % IZ: 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (razmerje tveganja 0,511; 95 % IZ: 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ) in TTP (razmerje tveganja 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.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, enoskupinsko študijo faze II, MMY-2036 (RETRIEVE). 130 bolnikov (starih  $\geq 18$  let) z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno imeli vsaj delen 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, v monoterapiji ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z bortezomibom deksametazon prejelo 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z bortezomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

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

#### Klinična učinkovitost pri predhodno nezdravljenem limfomu 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 in prednizonom (BzR-CAP; N = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; N = 244). Bolniki v skupini zdravljenja BzR-CAP so prejeli bortezomib ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je premor od 12. do 21. dneva) in  $375 \text{ mg/m}^2$  rituksimaba,  $750 \text{ mg/m}^2$  ciklofosfamida in  $50 \text{ mg/m}^2$  doksorubicina intravensko na 1. dan ter  $100 \text{ mg/m}^2$  prednizona peroralno od 1. do 5. dneva 21-dnevnega kroga zdravljenja z bortezomibom. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. krogu, so prejeli dva dodatna kroga zdravljenja.

Primarni izid učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC – *Independent Review Committee*). Sekundarni izid je vključeval čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (TFI), celokupno stopnjo odgovora (ORR) in stopnjo popolnega odgovora (CR/CRu), celokupno preživetje (OS) in trajanje odgovora.

Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starost bolnikov je bila 66 let, 74 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 32 % Azijcev, 69 % bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54 % bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (IPI – *International Prognostic Index*)  $\geq 3$  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 v obeh skupinah prejeli mediano 6 krogov zdravljenja. 14 % preiskovancev iz skupine BzR-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 BzR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 15.

*Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti iz študije LYM-3002*

Izidi učinkovitosti	BzR-CAP	R-CHOP	
bolniki (ITT), N	243	244	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)<sup>a</sup></b>			
dogodki, N (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95 % IZ)=0,63 (0,50; 0,79) p-vrednost <sup>d</sup> < 0,001
mediana <sup>c</sup> (95 % IZ) (meseči)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
<b>Stopnja odgovora</b>			
Bolniki, pri katerih so ovrednotili odgovor, N	229	228	

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Celokupni popoln odgovor (CR+CRu) <sup>f</sup> , N (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95 % IZ)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost <sup>g</sup> =0,007
Celokupni odgovor (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> , N (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95 % IZ)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost <sup>g</sup> =0,275

- <sup>a</sup> Temelji na osnovi ocene neodvisnega odbora (*Independent Review Committee*) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).
- <sup>b</sup> Ocena razmerja tveganja temelji na Coxovem modelu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: IPI tveganja in stopnje bolezni. Razmerje tveganja, manjše od 1, kaže na prednost za BzR-CAP.
- <sup>c</sup> Temelji na oceni po metodi Kaplan-Meier.
- <sup>d</sup> Temelji na log-rank testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: IPI tveganja in stopnje bolezni.
- <sup>e</sup> Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obetov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obetov (OR – *Odds Ratio*), večje od 1, kaže na prednost za BzR-CAP.
- <sup>f</sup> Vključuje vse CR+CRu, po IRC, kostni mozeg in LDH (laktatna dehidrogenaza).
- <sup>g</sup> p-vrednost po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: IPI tveganja in stopnje bolezni
- <sup>h</sup> Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDH.

CR = popoln odgovor, CRu = nepotrjen popoln odgovor (*complete response unconfirmed*), PR = delen odgovor, IZ = interval zaupanja, HR = razmerje tveganja, OR = razmerje verjetnosti, ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediano PFS po oceni raziskovalca je bilo 30,7 meseca v skupini BzR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje tveganja [HR] = 0,51; p < 0,001). Opazili so statistično značilno korist (p < 0,001) za skupino zdravljenja BzR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP pri TTP (mediana 30,5 v primerjavi s 16,1 meseca), TNT (mediana 44,5 v primerjavi s 24,8 meseca) in TFI (mediana 40,6 v primerjavi s 20,5 meseca). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini BzR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 meseca daljše v skupini BzR-CAP (mediana 36,5 meseca v primerjavi s 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končno analizo OS so izvedli po medianem spremljanju bolnikov 82 mesecev. V skupini BzR-CAP je bilo mediano OS 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 meseci v skupini R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Dejanska končna razlika med medianama OS obeh skupin je bila 35 mesecev.

#### Bolniki s predhodno zdravljeno amiloidozo lahkkih verig (AL-amiloidoza)

V odprti, nerandomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost bortezomiba pri bolnikih s predhodno zdravljeno AL-amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni pomisleki glede varnosti zdravljenja, bortezomib pa ni povečal poškodb tarčnih organov (srca, ledvic, jeter). 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/m<sup>2</sup> na teden in 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden, je bila stopnja odgovora 67,3 % (vključno z deležem CR 28,6 %). Skupna stopnja enoletnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1 %.

#### Pediatrična populacija

V enoskupinskem preskušanju učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike faze II, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG – *Children's Oncology Group*), so ocenili delovanje



1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bortezomiba, ki so ga dodali k ponovni uvajalni 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 dajali učinkovito ponovno uvajalno kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli bortezomib le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili potencialnemu prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popoln odgovor (CR – *Complete Response*) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in s ponovitvijo v manj kot 18 mesecih po diagnozi (N = 27) je bil delež CR 67 % (95 % IZ: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja brez dogodkov 44 % (95 % IZ: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in s ponovitvijo po 18–36 mesecih po diagnozi (N = 33) je bil delež CR 79 % (95 % IZ: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja brez dogodkov 73 % (95 % IZ: 54, 85). Delež CR pri bolnikih s prvo ponovitvijo T-celične ALL (N = 22) je bil 68 % (95 % IZ: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja 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 starostjo 10 let (v razponu od 1 do 26). Ob dodatku bortezomiba standardni pediatrični osnovni kemoterapevtski shemi za pre-B-celično ALL se niso pokazali dodatni pomisleki glede varnosti zdravljenja. V shemi zdravljenja z dodanim bortezomibom so se naslednji neželeni učinki (stopnje  $\geq 3$ ) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3 % v primerjavi z 0 %), ileus (2,1 % v primerjavi z 0 %), hipoksija (8 % v primerjavi z 2 %). Podatki o možnih posledicah ali stopnjah ozdravitve periferne nevropatije v tej študiji niso na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje  $\geq 3$  (24 % v primerjavi z 19 % v 1. sklopu in 22 % v primerjavi z 11 % v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17 % v primerjavi z 8 % v 2. sklopu), hipokaliemije (18 % v primerjavi s 6 % v 1. sklopu in 21 % v primerjavi z 12 % v 2. sklopu) in hiponatriemije (12 % v primerjavi s 5 % v 1. sklopu in 4 % v primerjavi z 0 % v 2. sklopu).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m<sup>2</sup> in 1,3 mg/m<sup>2</sup> 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina, večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij bortezomiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij v razponu od 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> in od 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

### Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali 1,3 mg/m<sup>2</sup> bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) bortezomiba od 1.659 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 v človeški plazmi povprečno 82,9 %. Delež bortezomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije.

### Biotransformacija

Študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se bortezomib v prvi vrsti oksidativno presnavlja z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je deboronacija (odcepitev boronske skupine), pri čemer nastane dva deboronirana presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Deboronirana presnovka ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

### Izločanje

PI_Text023715_1	- Updated:	Page 33 of 37
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po ponavljajočih se odmerkih je bil povprečni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) izločanja bortezomiba v razponu od 40–193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki se bortezomib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m<sup>2</sup> je povprečni celotni očistek iz telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h, po odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> pa 112 l/h. Po ponovljenih odmerkih je bil razpon od 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m<sup>2</sup> in od 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

#### Posebne populacije

##### *Okvara jeter*

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko bortezomiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ocenjevali v študiji faze I med prvim ciklusom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

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

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli farmakokinetično študijo. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20–39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 9) in huda okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 intravensko prejeli bortezomib v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Izpostavljenost bortezomibu (AUC in C<sub>max</sub>, normalizirana 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/m<sup>2</sup> dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2–16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL – *Acute Lymphoblastic Leukemia*) ali z akutno mieloično levkemijo (AML – *Acute Myeloid Leukemia*). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek bortezomiba poveča s povečanjem telesne površine (BSA – *Body Surface Area*). Geometrični povprečni očistek (% CV) je bil 7,79 l/h/m<sup>2</sup> (25 %), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m<sup>2</sup> (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* testu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil bortezomib v koncentraciji le 3,125 µg/ml, ki je bila najnižja ovrednotena koncentracija, pozitiven na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Bortezomib se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* testu mutagenosti (Amesov test) in v *in vivo* mikronukleusnem testu na miših.

Raziskave razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embrio-fetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embrio-fetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Raziskav plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v raziskavah splošne toksičnosti. V 6-mesečni raziskavi na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi bortezomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Raziskav peri- in postnatalnega razvoja niso opravili.

V raziskavah splošne toksičnosti z več krogi zdravljenja na podganah in opicah so bili glavni tarčni

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, krvotvorna in limfatična tkiva s posledično citopenijo v periferni krvi, atrofijo limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo krvotvornega kostnega mozga, periferna nevropatija (ki so jo opažali pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blage spremembe ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov raziskav na živalih je prehajanje bortezomiba preko krvno-možganske pregrade omejeno 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 približno dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m<sup>2</sup>), in povišanem srčne frekvence, zmanjšanju kontraktilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktilnostjo 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 (E421)  
dušik\*

\* Dušik je prisoten v končnem zdravilu (v predelu glave vial), vendar pa ni prisoten v zdravilu, ko se le-ta aplicira bolniku (v raztopini po rekonstituciji).

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala:  
3 leta

#### Rekonstituirana raztopina

Po pripravi je kemijska in fizikalna uporabnost rekonstituirane raztopine 8 ur pri temperaturi 25 °C, če jo pred uporabo shranjujemo v originalni viali.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije prepreči mikrobiološko kontaminacijo.

Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

#### Zaprta viala:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### Rekonstituirana raztopina:

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml steklena viala iz stekla tipa I, s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto plastično zaporko z zelenim plastičnim snemljivim delom, ki vsebuje 1 mg bortezomiba.

Pakiranja: 1, 5 in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Splošni previdnostni ukrepi

Bortezomib je citotoksična učinkovina, zato je potrebna previdnost pri ravnanju in med pripravo zdravila Bortezomib Krka. Priporoča se uporaba rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da se prepreči stik zdravila s kožo.

Noseče osebe ne sme ravnati z zdravilom Bortezomib Krka.

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

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

### Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo Bortezomib Krka mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Vsako 5 ml vialo zdravila Bortezomib Krka morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite 1 ml brizgo, pri tem pa ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi 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 ali če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

### Odlaganje

Zdravilo Bortezomib Krka je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/19/02560/001-003

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI_Text023715_1	- Updated:	Page 36 of 37
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Bortezomib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum prve odobritve: 1. 4. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 9. 2021