

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

Bela do belkasta pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Zdravilo Gloftrinid 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 Gloftrinid mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov, vendar pa lahko zdravilo Gloftrinid aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Zdravilo Gloftrinid mora rekonstituirati

zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

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

Samostojno zdravljenje

Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporočeno je, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 kroga zdravljenja z zdravilom Gloftrinid. Priporočeno je tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 krogov zdravljenja z zdravilom Gloftrinid. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid mora preteči najmanj 72 ur.

Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije
Zdravljenje z zdravilom Gloftrinid morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, lahko zdravljenje z zdravilom Gloftrinid ponovno uvedete, vendar s 25 % manjšim odmerkom (1,3 mg/m² zmanjšano na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² zmanjšano na 0,7 mg/m²). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, morate razmisliti o ukinitvi zdravila Gloftrinid, 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, je treba zdraviti v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo se lahko zdravi z zdravilom Gloftrinid šele po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji.

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

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

* Na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušnj 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,

prikljenjenih na posteljo zaradi bolezni.

Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom

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

Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m² telesne površine na 4. dan kroga zdravljenja z zdravilom Gloftrinid, po injiciranju zdravila Gloftrinid.

Bolniki, pri katerih bolezni 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 Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid 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 Gloftrinid.

Bolniki, ki prejemajo 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 Gloftrinid pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila za prilagoditev odmerjanja pri samostojnem zdravljenju, opisana zgoraj.

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

Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom

Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. 6-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1–4 se zdravilo Gloftrinid daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v krogih 5–9 pa se zdravilo Gloftrinid daje enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid 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 Gloftrinid. To kombinirano zdravljenje traja devet krogov.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila Gloftrinid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Odmerjanje zdravila Gloftrinid dvakrat na teden (krogi 1-4)												
Teden	1				2		3	4		5		6
G (1,3 mg/m ²)	dan	--	--	dan	dan	dan	premor	dan	dan	dan	dan	premor
	1			4	8	11		22	25	29	32	

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

Odmerjanje zdravila Gloftrinid enkrat na teden (krogi 5-9)

Teden	1				2	3	4	5	6
G (1,3 mg/m ²)	dan	--	--	--	dan	premor	dan	dan	premor
	1				8		22	29	
M (9 mg/m ²)	dan	dan	dan	dan	--	premor	--	--	premor
P (60 mg/m ²)	1	2	3	4					

G = Gloftrinid, 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 $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Nehematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom zdravljenja.

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

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

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 pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic mogoča (uvajalno zdravljenje)

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid 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 Gloftrinid. Bolnik prejme štiri kroge kombiniranega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom

Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid 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 Gloftrinid.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če bolnik 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 4 kroge kombiniranega zdravljenja. Priporoča se, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna kroga zdravljenja.

Preglednica 4: Odmerjanje pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Gloftrinid pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic mogoča

G+Dx	Krog 1 do 4			
	Teden	1	2	3
	G (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor
Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	

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

G = Gloftrinid, Dx = deksametazon, T = talidomid

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

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

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev

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

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

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL – mantle cell lymphoma) še ni bil zdravljen

Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP)
 Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Bolnik prejme šest krogov zdravljenja z zdravilom Gloftrinid. Priporočeno je, da bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja z zdravilom Gloftrinid. Med zaporednimi odmerki zdravila Gloftrinid mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z zdravilom Gloftrinid, so: 375 mg/m² telesne površine rituksimaba, 750 mg/m² telesne površine ciklofosfamida in 50 mg/m² telesne površine doksorubicina.

Bolnik jemlje 100 mg/m² telesne površine prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z zdravilom Gloftrinid.

Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti ≥ 100.000 celic/ μ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC – *absolute neutrophil count*) mora biti ≥ 1.500 celic/ μ l.
- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov ≥ 75.000 celic/ μ l.
- Koncentracija hemoglobina ≥ 8 g/dl.
- Nehematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom Gloftrinid je treba prekiniti ob pojavu katere koli z zdravilom Gloftrinid povezane nehematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5.

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

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

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nevtropenija z zvečano telesno temperaturo stopnje ≥ 3, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov < 10.000 celic/μl 	<p>Zdravljenje z zdravilom Gloftrinid je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Gloftrinid toksičnost ne mine, kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z zdravilom Gloftrinid ukiniti. • Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/μl, lahko ponovno uvedete zdravilo Gloftrinid v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² ali z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).

<ul style="list-style-type: none"> Če je na dan odmerjanja zdravila Gloftrinid (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov < 25.000 celic/μl ali ANC < 750 celic/μl 	Zdravljenje z zdravilom Gloftrinid prekinite.
<i>Nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3, povezana z uporabo zdravila Gloftrinid</i>	Zdravljenje z zdravilom Gloftrinid je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali manj. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo Gloftrinid v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² ali z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije, povezane z zdravilom Gloftrinid, zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila Gloftrinid, kot je opisano v preglednici 1.

Kadar dajemo zdravilo Gloftrinid v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno s povzetki glavnih značilnosti teh 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 ≥ 75 let. Bolniki, stari ≥ 75 let, so oba režima zdravljenja, BR-CAP in R-CHOP, slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

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

Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka zdravila Gloftrinid pri bolnikih z okvaro jeter

Stopnja okvare jeter*	Koncentracija bilirubina	Koncentracija SGOT (AST)	Prilagoditev začetnega odmerka
Blaga	$\leq 1,0$ x ULN	> ULN	ni potrebna
	> 1,0 x–1,5 x ULN	katera koli	ni potrebna

Zmerna	> 1,5 x–3 x ULN	katera koli	Zmanjšajte odmerek zdravila Gloftrinid v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m ² . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m ² ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m ² .
Huda	> 3 x ULN	katera koli	

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza, AST = aspartat aminotransferaza, ULN = zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of the normal range*)

* Na osnovi klasifikacije okvar jeter (blaga, zmerna, huda) delovne skupine za disfunkcije organov nacionalnega onkološkega inštituta (*NCI Organ Dysfunction Working Group*).

Okvara ledvic

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

Način uporabe

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

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

Intravensko injiciranje

Gloftrinid 3,5 mg rekonstituirano raztopino se daje 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 Gloftrinid mora preteči vsaj 72 ur.

Subkutano injiciranje

Gloftrinid 3,5 mg rekonstituirano raztopino dajte subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (desna ali leva stran). Raztopino morate injicirati subkutano pod kotom 45–90 °. Za zaporedno injiciranje je treba mesta injiciranja menjati.

Če se po subkutanem injiciranju zdravila Gloftrinid na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino zdravila Gloftrinid (zdravilo Gloftrinid 3,5 mg rekonstituirajte na koncentracijo 1 mg/ml namesto na 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se zdravilo Gloftrinid uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prebrati povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gloftrinid. 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 Gloftrinid je za intravensko ali subkutano uporabo. Zdravila Gloftrinid ne smete dajati intratekalno.

Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z bortezomibom se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so navzea, 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 (BR-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/ μ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov \leq 25.000/ μ l (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ μ l), medtem ko jih je izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ μ l, le 14 % imelo med preskušanjem število trombocitov \leq 25.000/ μ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela bortezomib (BR-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 BR-CAP in 5,0 % v skupini R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (BR-CAP: 4 bolniki [1,7 %]; R-CHOP: 3 bolniki [1,2 %]). V skupini BR-CAP je prejelo 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/ μ l, ali če se bolnik zdravi z

bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (glejte poglavje 4.2). Skrbno je potrebno pretehtati potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru zmerne do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnikih tveganja za krvavitve.

Med zdravljenjem z bortezomibom 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 kolonije stimulirajočimi faktorji prejelo 78 % bolnikov v skupini BR-CAP in 61 % bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in jih takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije stimulirajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije stimulirajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Gloftrinid, 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 BR-CAP 6,7 % in v skupini R-CHOP 1,2 % (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z bortezomibom 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 bortezomibom skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o protivirusni profilaksi. Za več informacij o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti tega 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 s 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 bortezomibom 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.

Priporočeno je, da bolnike skrbno spremljate in ugotavljate simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperesteziya, hipoesteziya, paresteziya, neprijeten občutek, nevropatična bolečina ali oslabelost.

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

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

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

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

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

Hipotenzija

Zdravljenje z borteomibom je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opazimo ves čas zdravljenja. Bolniki, zdravljeni z borteomibom (injiciranim intravensko), pri katerih se je pojavila ortostatska hipotenzija, niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z borteomibom. 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 borteomiba. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z borteomibom oz. borteomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejema zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, je potrebna 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, vrtooglavice ali napade nezavesti.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli borteomib, so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo

potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI – *magnetic resonance imaging*). Če se pri bolniku pojavi PRES, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z borteomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega 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 intervala QT. Vzroka za podaljšanje intervala QT niso ugotovili.

Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli borteomib, so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski bolezni pljuč neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijski pljučnici, infiltraciji pljuč in akutnem respiratornem distresnem sindromu (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) (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 borteomibom je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji.

V kliničnem preskušanju sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so ponovitev akutne mielogene levkemije zdravili z velikim odmerkom citarabina (2 g/m² na dan) v 24-urni kontinuirani infuziji skupaj z daunorubicinom in borteomibom, umrla zaradi ARDS na začetku zdravljenja in študijo so zaključili. Zato ta režim dajanja s sočasnim dajanjem velikih odmerkov citarabina (2 g/m² 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

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

Bolezni jeter

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so borteomib 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 borteomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

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

Sočasno jemanje zdravil

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

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

Reakcije, potencialno povzročene z imunskimi kompleksi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega inhibitorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko borteomiba (injiciranega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečno povečanje AUC borteomiba za 35 % (90-% IZ: 1,032–1,772). Zato je treba bolnike, ki prejemajo borteomib 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 borteomiba (injiciranega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko borteomiba.

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

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

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek melfalana in prednizona na farmakokinetiko borteomiba (injiciranega intravensko), je na osnovi podatkov 21 bolnikov pokazala povprečno povečanje AUC borteomiba 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 borteomib, bosta morda potrebna skrbno spremljanje ravni 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 zanesljivo kontracepcijsko metodo med zdravljenjem in še 3 mesece po njem.

Nosečnost

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

V nekliničnih raziskavah borteomib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov borteomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Gloftrinid se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z borteomibom. Če se zdravilo Gloftrinid 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, ki povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so doseženi vsi pogoji programa za preprečevanje nosečnosti za talidomid. Bolniki, ki prejemajo borteomib v kombinaciji s talidomidom, morajo upoštevati program za preprečevanje nosečnosti, ki je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za talidomid.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Gloftrinid ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba zdravila Gloftrinid 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 strojev previdni. Bolnike je treba opozoriti, naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z borteomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih, kot so srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije in akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč, ter redko o avtonomni nevropatiji. Med zdravljenjem z borteomibom so najpogosteje poročali o navzei, driski, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično), glavobolu, paresteziji, zmanjšanjem apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z borteomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora

podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z borteomibom v odmerku 1,3 mg/m², in so vključeni v preglednico 7. Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je borteomib prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: 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 iz obdobja trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z borteomibom v kliničnih preskušanjih, in vsi neželeni učinki iz obdobja trženja, neodvisno od indikacije[#]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*
	Občasni	okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpes virusom*, 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 novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	maligna novotvorba, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigna novotvorba*
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, bolezen trombocitov NOS, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro) [#] , bolezen 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 vrednosti glukoze v krvi*, hipokalciemija*, encimske motnje*

	Občasni	sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalciemija*, hipernatriemija*, nenormalne vrednosti 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 B ₁₂ , protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*
	Občasni	duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir
	Redki	samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezija*, 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*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom [#] , nevrotoksičnost, epileptični napadi*, postherpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija
	Redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, cerebrovaskularne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorična motnja, bolezen živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréjev sindrom [#] , demielizacijska polinevropatija [#]
Očesne bolezni	Pogosti	zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*
	Občasni	krvavitve v očesu*, okužba veke*, halazij [#] , blefaritis [#] , vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa
	Redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, retinitis, skotom, očesna bolezen (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija [#] , različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavičica*
	Občasni	disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*
	Redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesna bolezen NOS

Srčne bolezni	Občasni	tamponada srca [#] , kardiopulmonalni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija
	Redki	atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularna bolezen (vključno s kardiogenim šokom), <i>Torsade de pointes</i> , nestabilna angina, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Občasni	cerebrovaskularni dogodek [#] , globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, zardevanje*, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*
	Redki	periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*
	Občasni	pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev [#] , bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, rinoreja, disfonija, sopenje
	Redki	respiratorna odpoved, akutni respiratorni distresni sindrom, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezen bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje grla, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (<i>UACS – upper-airway cough syndrome</i>)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	simptomi navzee in bruhanja*, driska*, zaprtje
	Pogosti	gastrointestinalna krvavitev (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, orofaringealna bolečina*, abdominalna bolečina (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezen 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*, krvavitve iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročeni s <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemični kolitis [#] , vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezen 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, fekaloma*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, periodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	nenormalne koncentracije jetrnih encimov*
	Občasni	hepatotoksičnost (vključno z boleznijo 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 [#] , Stevens-Johnsonov sindrom [#] , dermatitis*, bolezen las*, petehija, ekhimoza, lezije na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda [#] , akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	Redki	kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, podkožne krvavitve, <i>livedo reticularis</i> , zatrdlina kože, papule, fotosenzitivnostna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezen kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezen nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*
	Pogosti	mišični spazmi*, bolečine v udih, mišična šibkost
	Občasni	trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek teže
	Redki	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezen 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 bolezni sečil*, hematurija*, retenca urina, motnje uriniranja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakisurija
	Redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	krvavitve iz nožnice, bolečine v spolovilih*, erektilna disfunkcija
	Redki	bolezen mod*, prostatitis, bolezen dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečine v medenici, razjede vulve
Prirojene in dedne genetske okvare	Redki	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	pireksija*, utrujenost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrazenje, bolečina*, splošno slabo počutje*

	Občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, bolezen sluznice*, bolečine v prsih, motnje hoje, občutek mrazenja, ektravazacija*, 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, bolečine v prsih, ki niso srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	Pogosti	zmanjšana telesna masa
	Občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvečana koncentracija C-reaktivnega proteina
	Redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem intervala QT)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvečana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	padec, kontuzija
	Redki	reakcija na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganina, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*
Kirurški in drugi medicinski posegi	Redki	aktivacija makrofagov

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

* Združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije.

Limfom plaščnih celic (MCL)

Varnostni profil borteomiba pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z borteomibom v odmerku 1,3 mg/m² v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenih z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane v nadaljevanju. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (BR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1 %) in ishemija miokarda (1,3 %). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi borteomiba. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile: ≥ 5 % večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, pireksija, pljučnica, stomatitis in boleznias.

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

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: 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 ($< 1/10.000$), neznan (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 pljučnih celic, zdravljenih z BR-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 s herpes virusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba*, herpes simpleks*
	Občasni	okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija*, levkopenija*, anemija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost*
	Občasni	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	hipokaliemija*, nenormalne vrednosti glukoze v krvi*, hiponatriemija*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevralgija*
	Pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna 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	vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)
Srčne bolezni	Pogosti	srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemijska miokarda, moteno delovanje prekatov*
	Občasni	kardiovaskularna bolezen (vključno s kardiogenim šokom)
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	Občasni	akutni respiratorni distressni sindrom, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	simptomi navzee in bruhanja*, driska*, stomatitis*, zaprtje

	Pogosti	gastrointestinalna krvavitev (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, orofaringealna bolečina*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, abdominalna bolečina (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezen ust*
	Občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	Občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	bolezen las*
	Pogosti	pruritus*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični spazmi*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	Pogosti	okužba sečil*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	pireksija*, utrujenost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mraženje, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	Pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa

* Združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija virusa herpes zoster

Diseminirani plazmocitom

V študiji je v skupini B+M+P protivirusno profilakso prejelo 26 % bolnikov. Pojavnost virusa herpes zoster v skupini, zdravljeni z B+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 BR-CAP protivirusno profilakso prejelo 137 od 240 bolnikov (57 %). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini BR-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 borteomiba (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP), in pri 0,4 % (N = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela borteomib v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina BR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z BR-CAP ali R-CHOP (0,8 % v primerjavi z 1,2 %).

Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju

Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih borteomiba 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 pri uvajalnem zdravljenju glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

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

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

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

Limfom plašnih celic

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

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

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

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

Pomembne razlike v varnostnem profilu uporabe borteomiba v monoterapiji, danega subkutano oz. intravensko

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

ki je zdravilo prejela intravensko.

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

Incidenca smrti med zdravljenjem je bila v subkutani skupini 5 % in v intravenski skupini 7 %. Incidenca smrti zaradi napredovanja bolezni je bila v subkutani skupini 18 % in v intravenski skupini 9 %.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatske hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinične farmakološke študije kardiovaskularne varnosti glejte poglavje 5.3.

Specifičen antidot za borteomib 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 s presorskim delovanjem 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 ciljano 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 μ M 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 z vendar ne samo s spremembo regulatornih beljakovin, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo jedrnega faktorja kapa B (NF- κ B – *nuclear factor kappa B*). Zavora proteasoma povzroči ustavitev celičnega ciklusa in apoptozo. NF- κ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za več vidikov nastanka tumorja, vključno z rastjo in preživetjem celic, angiogenezo, interakcijami med celicami in metastaziranjem. 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 *in vitro*, *ex vivo* in na živalskih modelih kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov 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/m² injicirano intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) prispeva k podalšanju časa do napredovanja bolezni (TTP – *time to progression*) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1), odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 krogov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana 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 $221,5 \times 10^9/l$. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina ≤ 30 ml/min (3 % v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni izid – čas do napredovanja bolezni – in bolnikom v skupini M+P so ponudili zdravljenje z B+M+P. Mediana spremljanja je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini B+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (razmerje tveganja (HR – *hazard ratio*) = 0,695; p = 0,00043), kljub kasnejšim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem z bortezomibom. Mediano preživetje v skupini B+M+P je bilo 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11.

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

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

^a Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^b Ocena razmerja tveganja temelji na Coxovem proporcionalnem modelu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulina, albumina in regije. Razmerje tveganja, manjše od 1, kaže prednost zdravljenja z BMP.

^c Nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojenega na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulina, albumina in regije.

^d Vrednost p za stopnjo odgovora (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov.

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

^f CR = popolni odgovor (CR – *complete response*), PR = delni odgovor (PR – *partial response*); kriteriji EBMT

^g Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo.

* Preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja.

IZ = interval zaupanja, nCR = skoraj popolni odgovor (nCR – *near complete response*)

Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z bortezomibom v kombinaciji 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 [BDx, N = 240] s kombinacijo vinkristina, doksorubicina in deksametazona [VDDx, N = 242]. Bolniki v skupini BDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m² intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in peroralno deksametazon (40 mg/dan na dneve od 1 do 4 in na dneve od 9 do 12 v 1. in 2. krogu zdravljenja ter na dneve od 1 do 4 v 3. in 4. krogu zdravljenja). Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetsko veliko tveganje. Mediano čas trajanja zdravljenja je bil 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. 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 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 (PFS – *progression free survival*) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

Izidi učinkovitosti	BDx	VDDx	OR; 95-% IZ; p-vrednost ^a
IFM-2005-01	N = 240 (populacija ITT)	N = 242 (populacija ITT)	
RR (po uvedbi zdravljenja) *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
RR (po presaditvi) ^b 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 = popolni odgovor, nCR = skoraj popolni odgovor, ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – *intent to treat*), RR = stopnja odgovora (RR – *response rate*), B = bortezomib, BDx = bortezomib in deksametazon, VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon, VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR – *very good partial response*),

PR = delni odgovor, OR = razmerje obetov (OR – odds ratio)

* primarni izid učinkovitosti

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

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

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

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z bortezomibom v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [BTDx, N = 130] in kombinacijo talidomida in deksametazona [TDx, N = 127]. Bolniki v skupini BTDx so prejeli šest 4-tedenskih krogov zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m² dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan, ki mu je sledil 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 in odmerek, povečan na 100 mg, od 15. do 28. dneva ter nato 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BTDx oziroma TDx je bila mediana starost bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev in 58 % oziroma 54 % je bilo moških. V skupini BTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetsko veliko tveganje, v skupini TDx pa 16 %. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 24,0 tednov, 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 CR+nCR 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

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

IZ = interval zaupanja, CR = popolni odgovor, nCR = skoraj popolni odgovor, ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti, RR = stopnja odgovora, B = bortezomib, BTDx = bortezomib, talidomid in deksametazon, TDx = talidomid in deksametazon, PR = delni odgovor, OR = razmerje obetov

* primarni izid učinkovitosti

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

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

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/m² 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 vrste 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 mesecev. 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 β_2 -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 transplantacijo kostnega mozga (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediano preživetje vseh bolnikov, vključenih v raziskavo, je bilo 17 mesecev (območje od < 1 do > 36+ mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečnega medianega preživetja, ki so ga pričakovali konzultantni 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 faze II

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Vsi bolniki		1 predhodna vrsta zdravljenja		> 1 predhodna vrsta zdravljenja		≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja
Časovno pogojeni dogodki	B N = 333 ^a	Dex N = 336 ^a	B N = 132 ^a	Dex N = 119 ^a	B N = 200 ^a	Dex N = 217 ^a	B N = 202 ^a
TTP, dnevi [95-% IZ]	189 ^b [148; 211]	106 ^b [86; 128]	212 ^d [188; 267]	169 ^d [105; 191]	148 ^b [129; 192]	87 ^b [84; 107]	210 [154; 281]
1-letno preživetje % [95-% IZ]	80 ^d [74; 85]	66 ^d [59; 72]	89 ^d [82; 95]	72 ^d [62; 83]	73 [64; 82]	62 [53; 71]	60

Najboljši odgovor (%)	B N = 315^c	Dex N = 312^c	B N = 128	Dex N = 110	B N = 187	Dex N = 202	B N = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
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*

^a Populacija bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (ITT).

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

^c 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.

^d Vrednost p po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi.

* CR+PR+MR

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

TTP = čas do napredovanja bolezni, IZ = interval zaupanja, B = borteomib, Dex = deksametazon, CR = popolni odgovor, nCR = skoraj popolni odgovor, PR = delni odgovor, MR = minimalen odgovor (MR – *minimal response*)

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

Klinična učinkovitost subkutanega dajanja borteomiba bolnikom pri ponovitvi diseminiranega plazmocitoma/diseminiranim plazmocitomom, odpornem na zdravljenje

V odprti, randomizirani študiji faze III so primerjali enakovrednost subkutanega in intravenskega dajanja borteomiba glede na učinkovitost in varnost. V študijo je bilo vključenih 222 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma/diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, randomiziranih 2:1 na borteomib, z odmerkom 1,3 mg/m² subkutano ali intravensko, za 8 krogov zdravljenja. Bolniki, ki niso dosegli optimalnega odgovora (manj kot popolni odgovor [CR]) na zdravljenje z borteomibom v monoterapiji po 4 krogih zdravljenja, so lahko prejeli 20 mg deksametazona na dan prejema in na dan po prejemu borteomiba. Bolniki, ki so imeli na začetku študije stopnjo periferne nevropatije ≥ 2 ali število trombocitov < 50.000/μl, so bili izključeni. Skupaj so odziv na zdravljenje ocenili pri 218 bolnikih.

V študiji je bil dosežen primarni cilj enakovrednosti za stopnjo odziva (CR+PR) po 4 krogih zdravljenja z borteomibom v monoterapiji, tako pri subkutani kot intravenski uporabi, in sicer 42 % v obeh skupinah. Sekundarna stopnja odziva in čas do z dogodkom povezane učinkovitosti sta pokazali skladne rezultate za subkutano in intravensko uporabo (preglednica 15).

Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba

	Bortezomib intravensko	Bortezomib subkutano
Odgovor preiskovane populacije	N = 73	N = 145
Stopnja odziva v 4. krogu, N (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrednost ^a	0,00201	
CR, N (%)	6 (8)	9 (6)
PR, N (%)	25 (34)	52 (36)
nCR, N (%)	4 (5)	9 (6)
Stopnja odziva v 8. krogu, N (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrednost ^a	0,0001	
CR, N (%)	9 (12)	15 (10)
PR, N (%)	29 (40)	61 (42)
nCR, N (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili^b		
TTP, meseci	9,4	10,4
(95-% IZ)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
stopnja tveganja (95-% IZ) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-vrednost ^d	0,38657	
Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci	8,0	10,2
(95-% IZ)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
razmerje tveganja (95-% IZ) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrednost ^d	0,295	
1-letno celokupno preživetje (%)^e	76,7	72,6
(95-% IZ)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a Vrednost p podpira hipotezo enakovrednosti, da SC skupina zadrži vsaj 60 % stopnje odziva IV skupine zdravljenja.

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

^c Ocena razmerja tveganja temelji na Coxovem modelu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

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

^e Mediana spremljanja je 11,8 mesecev.

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

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto predhodnega zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med prejemanjem antraciklinskega zdravljenja. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT – *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) je bil primarni izid učinkovitosti TTP, sekundarna izida pa celokupno preživetje (OS – *overall survival*) 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 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli borteomib v monoterapiji, in 9,3 mesecev pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z borteomibom 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 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljeni z borteomibom v monoterapiji, je bilo mediano OS 30,8 mesecev (95-% IZ: 25,2–36,5 mesecev), za bolnike, zdravljeni z borteomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, pa 33,0 mesecev (95-% IZ: 28,9–37,1 mesecev).

Zdravljenje z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom

Ker pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja nobena neposredna primerjava med zdravljenjem z borteomibom v monoterapiji in zdravljenjem z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom, je bila opravljena statistična analiza ujemajočih se parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine, zdravljeni z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045), z rezultati zdravljenja z borteomibom 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. borteomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolniki v primerjalni skupini (npr. samo borteomib), 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 obov 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 borteomibom v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z borteomibom v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z borteomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma. Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z borteomibom so izvedli odprto, enoskupinsko študijo faze II, MMY-2036 (RETRIEVE). 130 bolnikov (starih ≥ 18 let) z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno imeli vsaj delen odgovor na režim zdravljenja z borteomibom, so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju so borteomib 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 3 tedne, največ 8 krogov zdravljenja, v monoterapiji ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z borteomibom deksametazon prejelo 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z borteomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarni izid učinkovitosti je bil najboljši potrjen odgovor na ponovno zdravljenje, skladno s kriteriji EBMT. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja najboljšega odgovora na ponovno zdravljenje (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 borteomiba v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP; $N = 243$) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; $N = 244$). Bolniki v skupini zdravljenja BR-CAP so prejeli borteomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je premor od 12. do 21. dneva) in 375 mg/m^2 rituksimaba, 750 mg/m^2 ciklofosamida in 50 mg/m^2 doksorubicina intravensko na 1. dan ter 100 mg/m^2 prednizona peroralno od 1. do 5. dneva 21-dnevnega kroga zdravljenja z borteomibom. 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 – *time to next treatment*), trajanje obdobja brez zdravljenja (TFI – *treatment-free interval*), 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*) ≥ 3 in 76 % bolnikov je bilo v IV. stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana: 17 tednov) in trajanje nadaljnega spremljanja bolnikov (mediana: 40 mesecev) je bilo primerljivo v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so v obeh skupinah prejeli mediano 6 krogov zdravljenja. 14 % preiskovancev iz skupine BR-CAP in 17 % bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna kroga zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80 % v skupini BR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 16.

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti iz študije LYM-3002

Izidi učinkovitosti	BR-CAP	R-CHOP	
bolniki ITT, N	243	244	
Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)^a			
dogodki, N (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95-% IZ) = 0,63 (0,50; 0,79)
mediana ^c (95-% IZ) (mesece)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrednost ^d < 0,001
Stopnja odgovora			
Bolniki, pri katerih so ovrednotili odgovor, N	229	228	
Celokupni popolni odgovor (CR+CRu) ^f , N (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95-% IZ) = 1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost ^g = 0,007
Celokupni odgovor (CR+CRu+PR) ^h , N(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95-% IZ) = 1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost ^g = 0,275

^a Temelji na osnovi ocene neodvisnega odbora (IRC – *Independent Review Committee*) (samo radiološki podatki).

^b 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 BR-CAP.

^c Temelji na oceni po metodi Kaplan-Meier.

^d Temelji na log-rank testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: IPI tveganja in stopnje bolezni.

^e Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma: IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obov (OR – *odds ratio*), večje od 1, kaže na prednost za BR-CAP.

^f Vključuje vse CR+CRu po IRC, kostni mozeg in LDH (laktatna dehidrogenaza).

^g Vrednost p po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: IPI tveganja in stopnje bolezni.

^h Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDH.

CR = popolni odgovor, CRu = nepotrjen popolni odgovor (CRu – *complete response unconfirmed*), PR = delni odgovor, IZ = interval zaupanja, HR = razmerje tveganja, OR = razmerje obov, ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediano PFS po oceni raziskovalca je bilo 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 mesecev v skupini R-CHOP (razmerje tveganja [HR] = 0,51; p < 0,001). Opazili so statistično značilno korist (p < 0,001) za skupino zdravljenja BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP pri TTP (mediana 30,5 v primerjavi s 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 v primerjavi s 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 v primerjavi s 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 mesecev v skupini BR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini BR-CAP (mediana 36,5 mesecev v primerjavi s 15,1 mesecev v skupini R-CHOP). Končno analizo OS so

izvedli po medianem spremljanju bolnikov 82 mesecev. V skupini BR-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 lahkih 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/m² na teden in 1,3 mg/m² 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

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

V enoskupinskem preskušanju delovanja, varnosti in farmakokinetike faze II, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG – *Children's Oncology Group*), so ocenili delovanje bortezomiba, ki so ga dodali k ponovni uvajalni kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih bolnikih in mladih odraslih 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.

Popolni 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 ≥ 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 ≥ 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/m² in 1,3 mg/m² 11 bolnikom z diseminiranim

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

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

Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m² ali 1,3 mg/m² bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (V_d) 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 izoencimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNK kažejo, da se bortezomib v prvi vrsti oksidativno presnavlja z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je deboronacija, pri čemer nastaneta dva deboronirana presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Deboronirana presnovka bortezomiba ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

Izločanje

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 prvem odmerku 1,0 mg/m² je povprečni celotni očistek iz telesa znašal 102 l/h, po prvem odmerku 1,3 mg/m² pa 112 l/h. Po ponovljenih odmerkih je bil razpon od 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m² in od 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Okvara jeter

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

V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter pri bolnikih z blago okvaro jeter ni bilo sprememb v AUC bortezomiba, normaliziranem na odmerek. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za približno 60 %.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m², N = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40–59 ml/min/1,73 m², N = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20–39 ml/min/1,73 m², N = 9) in huda okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², N = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravljenje po dializi (N = 8). Bolniki so dvakrat na teden intravensko prejeli bortezomib v odmerku

od 0,7 do 1,3 mg/m². Izpostavljenost bortezomibu (na odmerek normalizirana AUC in C_{max}) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

Starost

Farmakokinetiko bortezomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m² dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2–16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL – *acute lymphoblastic leukemia*) ali z akutno 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/m² (25 %), volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 834 l/m² (39 %), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44 %). Po prilagoditvi glede na BSA drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek bortezomiba. Očistek bortezomiba, normaliziran na BSA, je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V *in vitro* 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 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, periferno nevropatijo (ki so jo opazili pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov 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 dvakrat do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m²), in povišanjem srčne frekvence, zmanjšanjem kontraktlnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktlnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem intervalu QT.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Rekonstituirana raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila po rekonstituciji sta dokazani za 8 ur pri 25 °C/60-odstotni relativni vlažnosti, v temi, če se ga pred uporabo shranjuje v viali ali polipropilenski injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po rekonstituciji/redčenju uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Gloftrinid je pakirano v brezbarvno stekleno vialo z gumijastim zamaškom in snemljivo modro zaporko.

Eno pakiranje vsebuje eno 10 R (nominalno 10 ml) vialo za enkratno uporabo.

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 Gloftrinid. Priporoča se uporaba rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da se prepreči stik zdravila s kožo.

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

Nenamerno intratekalno dajanje bortezomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Gloftrinid 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za subkutano ali intravensko uporabo. Zdravila Gloftrinid se ne sme dajati intratekalno.

Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo Gloftrinid mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Intravensko injiciranje

Vsako 10 R (nominalno 10 ml) vialo zdravila Gloftrinid morate previdno rekonstituirati s 3,5 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite brizgo ustrezne

velikosti, 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 bortezumiba. 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 se je obarvala. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Subkutano injiciranje

Vsako 10 R (nominalno 10 ml) vialo zdravila Gloftrinid morate previdno rekonstituirati z 1,4 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite brizgo ustrezne velikosti, pri tem pa ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah. Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezumiba. 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 se je obarvala. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Odlaganje

Zdravilo Gloftrinid je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

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

H/21/02820/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 6. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 11. 2021