

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1,4 ml raztopine za injiciranje, ki vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Za subkutano injiciranje redčenje ni potrebno.

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

Za intravensko injiciranje je potrebno redčenje.

Po redčenju 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

*Brezbarvna do svetlo rumena raztopina s pH vrednostjo 4,0–5,5.*

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bortezomib STADA je v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali deksametazonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli najmanj eno predhodno zdravljenje in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni primerna.

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

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

Zdravilo Bortezomib STADA je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov pri katerih limfom plaščnih celic še ni bil zdravljen in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni primerna.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

*Monoterapija*

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

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

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

*Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija*

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z uporabo bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z bortezomibom šele po skrbni oceni koristi in tveganj.

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

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

\* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušnjem v obdobju trženja.

Razvrstitev temelji na 4. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (NCI - *Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).

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

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

### *Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom*

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Pegilirani liposomski doksorubicin dajemo v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan kroga zdravljenja, po injiciranju bortezomiba.

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

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

### *Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

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

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

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

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

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila za zdravljenje z monoterapijo, opisano zgoraj.

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

#### *Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom*

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko v kombinaciji s peroralno danim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šesttedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. V krogih 1–4 bortezomib dajemo dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v krogih 5–9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur.

Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega kroga zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik prejme devet krogov kombiniranega zdravljenja.

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

**Odmerjanje bortezomiba dvakrat na teden (krogi 1–4)**

Teden	1			2		3	4		5		6	
	dan 1	-	-	dan 4	dan 8	dan 11	premor	dan 22	dan 25	dan 29	dan 32	premor
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	dan 1	-	-	dan 4	dan 8	dan 11	premor	dan 22	dan 25	dan 29	dan 32	premor
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	dan 1	dan 2	dan 3	dan 4	-	-	premor	-	-	-	-	premor

### Odmerjanje bortezomiba enkrat na teden (krogi 5–9)

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

B = bortezomib; M = melfalan; P = prednizon

*Prilagajanje 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: Prilagajanje odmerkov med kasnejšimi krogi zdravljenja z bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

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

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

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

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom*

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8., in 11. dan v 21-dnevnem krogu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

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

Bolnik prejme štiri kroge zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

*Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom*

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevnem krogu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

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

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

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

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

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

B = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

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

<sup>b</sup> Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 krogih, lahko prejmejo do 6 krogov zdravljenja.

*Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev*

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri zdravljenju z monoterapijo. Kadar dajemo bortezomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerkov teh zdravil, skladno z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

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

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

Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano in po redčenju tudi intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en krog zdravljenja. Priporoča se, da bolnik prejme šest krogov zdravljenja z bortezomibom, vendar pa lahko

bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. krogu, prejmejo dva dodatna kroga zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki jih dajemo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega kroga zdravljenja z bortezomibom, so: 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimaba, 750 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamida in 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina. Bolnik prejme 100 mg/m<sup>2</sup> prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega kroga zdravljenja z bortezomibom.

*Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic*  
Pred začetkom novega kroga zdravljenja:

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

Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo bortezomiba povezane nehematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje  $\geq 3$  (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5. Glede na lokalne smernice za hematološke toksičnosti lahko dajemo granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve krogov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno, je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

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

<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagoditev ali zakasnitev odmerka</b>
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje <math>\geq 3</math>, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov <math>&lt; 10.000</math> celic/<math>\mu</math>l.</li> </ul>	<p>Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če po prekinitvi zdravljenja z bortezomibom toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z bortezomibom ukiniti.</li> <li>• Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC <math>\geq 750</math> celic/<math>\mu</math>l in število trombocitov <math>\geq 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l, lahko ponovno uvedete bortezomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z 1,3 mg/m<sup>2</sup> na 1 mg/m<sup>2</sup> ali z 1 mg/m<sup>2</sup> na 0,7 mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je na dan odmerjanja bortezomiba (razen 1. dneva vsakega kroga zdravljenja) število trombocitov <math>&lt; 25.000</math> celic/<math>\mu</math>l ali ANC <math>&lt; 750</math> celic/<math>\mu</math>l.</li> </ul>	Zdravljenje z bortezomibom prekinite.
<i>Nehematološka toksičnost stopnje <math>\geq 3</math> povezana z uporabo bortezomiba</i>	Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete bortezomib v odmerku, ki je eno

	stopnjo manjši od prejšnjega (z 1,3 mg/m <sup>2</sup> na 1 mg/m <sup>2</sup> ali z 1 mg/m <sup>2</sup> na 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). V primeru nevropatične bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezumibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek bortezumiba, kot je opisano v Preglednici 1.
--	---

Kadar dajemo bortezumib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerkov teh zdravil, skladno z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

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

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

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom bortezumiba 0,7 mg/m<sup>2</sup> na injekcijo v prvem krogu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m<sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m<sup>2</sup> (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

*Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka bortezumiba pri bolnikih z okvaro jeter*

<b>Stopnja okvare jeter*</b>	<b>Koncentracija bilirubina</b>	<b>Koncentracija SGOT (AST)</b>	<b>Prilagoditev začetnega odmerka</b>
blaga	≤ 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	Zmanjšati odmerek bortezumiba v prvem krogu zdravljenja na 0,7 mg/m <sup>2</sup> . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m <sup>2</sup> .
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 ZDA (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL – *Creatinine Clearance*] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) farmakokinetika bortezumiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati

odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko borteomiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo ( $\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo borteomiba, je treba borteomib injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

Zdravilo Borteomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje je namenjeno za subkutano in po redčenju tudi za intravensko uporabo.

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

#### *Intravensko injiciranje*

Zdravilo Borteomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje najprej razredčimo na 1 mg/ml (glejte poglavje 6.6) in po redčenju dajemo 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-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki borteomiba mora preteči vsaj 72 ur.

#### *Subkutano injiciranje*

Zdravilo Borteomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje se daje subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (na desno ali levo stran). Raztopino je treba injicirati subkutano pod kotom 45–90°. Za uspešno injiciranje je treba mesto injiciranja menjati.

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

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kadar borteomib uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prebrati Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z borteomibom. 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 borteomiba je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo Borteomib STADA 2,5 mg raztopina za injiciranje je namenjeno samo za intravensko ali subkutano uporabo. Borteomiba ne smete dajati intratekalno.



### Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z borteomibom 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 borteomibom je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z borteomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega kroga zdravljenja z borteomibom in se je do naslednjega kroga zdravljenja 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/ $\mu$ l, je med študijo imelo število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ $\mu$ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ $\mu$ l, jih je le 14 % imelo med študijo število trombocitov  $\leq$  25.000/ $\mu$ l.

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

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

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

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

### Reaktivacija virusa herpes zostera

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

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe s 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 z virusom HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z borteomibom vedno opraviti presejalni test na virus HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z borteomibom skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov akutne okužbe z virusom HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila z rituksimabom.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

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

#### Periferna nevropatija

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

Priporoča se, da se bolnike skrbno spremlja in ugotavlja simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperestezijsko, hipestezijsko, parestezijsko, neprijeten občutek, nevropatsko bolečino ali oslabelost.

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

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerke, shemo odmerjanja ali preiti na subkutani način dajanja borteomiba (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. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov z zdravljenjem povezane nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

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

### 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 ali posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opazimo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob borteomibu (danega intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z borteomibom. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska ali 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 prejemajo zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, se svetuje previdnost. Zdravljenje ortostatske ali posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubo zavesti.

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

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

### Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z borteomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novim pojavom 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 študijah so poročali o posameznih primerih podaljšanja intervala QT. Vzroka za podaljšanje intervala QT niso ugotovili.

### Bolezni pljuč

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

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

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so akutno mielogeno levkemijo zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24-urni kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) skupaj z daunorubicinom in bortezumibom, umrli zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so ustavili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v 24-urni kontinuirani infuziji (2 g/m<sup>2</sup> na dan) ni priporočljiv.

#### Okvara ledvic

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

#### Okvara jeter

Bortezumib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je izpostavljenost bortezumibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki bortezumiba in pri njih spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Bolezni jeter

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

#### Sindrom tumorske lize

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

#### Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejemajo bortezumib v kombinaciji z močnimi inhibitorji encima CYP3A4, je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar dajemo bortezumib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

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

#### Reakcije povzročene z imunskimi kompleksi

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

#### Zdravilo Bortezumib STADA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

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

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

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega inhibitorja CYP3A4, na farmakokinetiko bortezumiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC bortezumiba za 35 % (IZ<sub>90</sub> % [1,032 do 1,772]). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo bortezumib 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 bortezumiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezumiba.

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

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

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

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in bortezumib, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmere antidiabetika.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

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

##### Nosečnost

Za bortezumib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Teratogenost bortezumiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah bortezumib 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 bortezumiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Bortezumiba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bortezumibom. Če se bortezumib uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med uporabo tega zdravila, jo morate obvestiti o potencialnem tveganju za plod.

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

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z bortezomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji. Med zdravljenjem z bortezomibom so najpogosteje poročali o navzei, driski, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, povišani telesni temperaturi, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanim apetitu, dispneji, izpuščaju, herpes zosteru in mialgiji. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

##### Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z bortezomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z bortezomibom z odmerkom 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine in so vključeni v preglednico 7. Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je bortezomib prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje tudi neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih preskušanjih niso pojavili.

*Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z bortezomibom v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije<sup>#</sup>*

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*
	občasni	okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis <sup>#</sup> , bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob*

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
	redki	meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	redki	maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*
	pogosti	levkopenija*, limfopenija*
	občasni	pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija#
	redki	diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezni trombocitov NOS, trombocitopenična purpura, bolezni krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro)#
Bolezni imunskega sistema	občasni	angioedem#, preobčutljivost*
	redki	anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona
	redki	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
	pogosti	dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*
	občasni	sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*,

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
		hiperkaliemija*, hiperkalcemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	redki	hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, povečan apetit, neprenašanje alkohola
Psihiatrične motnje	pogosti	motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*
	občasni	duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir
	redki	samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido
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 sensorimotorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, nevrotoksičnost, motnje s krči*, postherpetična nevralgija, motnje govora*,



<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
		sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija
	redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, prehodna možganska ishemija, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možganskožilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija
Očesne bolezni	pogosti	zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*
	občasni	krvavitev v očesu*, okužba veke*, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa, halazij#, blefaritis#
	redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*
	pogosti	vrtočlavičnica*

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*
	redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS
Srčne bolezni	občasni	tamponada srca <sup>#</sup> , srčnopljučni 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*, srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), <i>Torsade de pointes</i> , nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	občasni	cerebrovaskularni dogodek <sup>#</sup> , globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, pordelost*, hematom (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*

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
	občasni	pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev #, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis *, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih
	redki	respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezni bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - <i>Upper-airway cough syndrome</i> )
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje
	pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v grlu in žrelu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*, flatulenca
	občasni	pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*,

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
		neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročnim s <i>Clostridium difficile</i> )*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezni prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk*
	redki	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalne koncentracije jetrnih encimov*
	občasni	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza
	redki	odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža
	občasni	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatosa,

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
		toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza #, Stevens-Johnsonov sindrom #, dermatitis*, bolezni las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda #, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	redki	kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, podkožne krvavitve, livedo reticularis, zatrldina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezni kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezen nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*
	pogosti	mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost
	občasni	trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek težkosti
	redki	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezni kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*, sinovialna cista
Bolezni sečil	pogosti	okvara ledvic*
	občasni	akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*,

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželjeni učinek</b>
		okužba sečil*, znaki in simptomi boleznih sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija
	redki	bolezni mod*, prostatitis, bolezni dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve
Prirojene in dedne genetske okvare	redki	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelost*
	občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, bolezni sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ekstravazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja*
	redki	smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno) *, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost,

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
		bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	pogosti	zmanjšana telesna masa
	občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, povečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, povečana agregacija trombocitov, zvečana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	padci, kontuzije
	redki	reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*
Kirurški in drugi medicinski posegi	redki	aktivacija makrofagov

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

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

# neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

#### *Limfom plaščnih celic (MCL)*

Varnostni profil borteomiba pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z borteomibom v odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane v nadaljevanju. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (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 borteomibu. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile  $\geq 5\%$  večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in bolezn las.

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

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), 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 plaščnih 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 herpesvirusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba*, herpes simpleks*
	občasni	okužba s 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 koncentracije glukoze v krvi*, hiponatriemija*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevralgija*
	pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorično motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija
	občasni	neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja
Očesne bolezni	pogosti	nenormalen vid*
	pogosti	disakuza (vključno s tinitusom)*



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)
Srčne bolezni	pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*
	občasni	srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	občasni	sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, stomatitis*, zaprtje
	pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v grlu in žrelu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil *, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust *
	občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i> )*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	bolezni las*
	pogosti	srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	pogosti	okužba sečil *
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zmanjšana telesna masa, povečana telesna masa

\* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reaktivacija virusa herpes zoster*

Diseminirani plazmocitom

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

Limfom pljučnih celic

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

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

Limfom pljučnih celic

Do okužbe povzročene z virusom HBV s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8 % (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela bortezomiba (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; R-CHOP) in pri 0,4 % (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina BR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom 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 bortezomiba pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

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

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

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon;

BDx = bortezomib, deksametazon;

TDx = talidomid, deksametazon;

BTDx = bortezumib, talidomid, deksametazon;

PN = periferna nevropatija

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

Limfom plaščnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z bortezumibom 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 = bortezumib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon;

R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon;

PN = periferna nevropatija

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

*Starejši bolniki z MCL*

V skupini BR-CAP je bilo 42,9 % bolnikov starih 65–74 let in 10,4 % bolnikov, starih ≥ 75 let.

Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako BR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini BR-CAP 68 % v primerjavi z 42 % v skupini R-CHOP.

*Pomembne razlike v varnostnem profilu uporabe bortezumiba v monoterapiji subkutano oz. intravensko*

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

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

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

*Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma*

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

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

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Bortezomib je inhibitor proteasoma. Izdelan je specifično za inhibicijo kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v celicah sesalcev. 26S proteasom je velik proteinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske proteine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Inhibicija 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  $\mu\text{M}$  bortezomib ne inhibira nobenega od številnih različnih preglednih receptorjev in proteaz in je več kot 1500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko inhibicije proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija bortezomiba s proteasomom z razpolovnim časom  $t_{1/2} = 20$  minut, kar pomeni, da je inhibicija proteasoma, ki jo doseže bortezomib, povratna.

Inhibicija proteasoma z bortezomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih beljakovin, ki nadzorujejo napredovanje celičnega kroga in aktivacijo nuklearnega

faktorja kappa B (NF- $\kappa$ B). Inhibicija proteasoma povzroči ustavitev celičnega kroga in apoptozo. NF- $\kappa$ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu bortezomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

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

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

#### Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno ne-zdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev, ali uporaba bortezomiba (odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup> dan intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizonom (60 mg/m<sup>2</sup>) prispeva k podaljšanju časa do napredovanja bolezni (TTP – *Time To Progression*) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (odmerek 9 mg/m<sup>2</sup>) in prednizonom (odmerek 60 mg/m<sup>2</sup>), 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 ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 %/25 %/8 %, mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina  $\leq$  30 ml/min (3 % v vsaki skupini študije).

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

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

Ocena učinkovitosti	B + M + P n = 344	M + P n = 338
<b>Čas do napredovanja bolezni</b>		
dogodki n (%)	101 (29)	152 (45)
mediana <sup>a</sup> (95-odstotni IZ)	20,7 mesecev (17,6; 24,7)	15,0 mesecev (14,1; 17,9)
razmerje ogroženosti <sup>b</sup> (95-odstotni IZ)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
dogodki n (%)	135 (39)	190 (56)
mediana <sup>a</sup> (95-odstotni IZ)	18,3 mesecev (16,6; 21,7)	14,0 mesecev (11,1; 15,0)
razmerje ogroženosti <sup>b</sup> (95-odstotni IZ)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Celokupno preživetje*</b>		
dogodki (smrtni izid) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)

Ocena učinkovitosti	B + M + P n = 344	M + P n = 338
mediana <sup>a</sup> (95-odstotni IZ)	56,4 mesecev (52,8; 60,9)	43,1 mesecev (35,3; 48,3)
razmerje ogroženosti <sup>b</sup> (95-odstotni IZ)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Stopnja odziva</b>		
populacija <sup>e</sup> n = 668	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Zmanjšanje koncentracije serumskega M-proteina</b>		
populacija <sup>g</sup> 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
srednja vrednost <sup>a</sup> trajanja odziva		
CR <sup>f</sup>	24,0 mesecev	12,8 mesecev
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 mesecev	13,1 mesecev
<b>Čas do naslednjega zdravljenja</b>		
dogodki n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
mediana <sup>a</sup>	27,0 mesecev	19,2 mesecev
95-odstotni IZ	(24,7; 31,1)	(17,0; 21,0)
razmerje ogroženosti <sup>b</sup> (95-odstotni IZ)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojenega na osnovi stratifikacijskih dejavnikov:  $\beta_2$ -mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti manjše kot 1 kaže prednost zdravljenja z VMP.

<sup>c</sup> Nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov:  $\beta_2$ -mikroglobulin, albumin in regija.

<sup>d</sup> p-vrednost za stopnjo odziva (CR + PR) iz hi-kvadratnega testa po Cochran-Mantel-Haenszelu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov.

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

<sup>f</sup> CR = popolni odgovor (CR-Complete Response); PR = delni odgovor (PR-Partial Response); EBMT kriteriji

<sup>g</sup> Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo.

\* preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecev spremljanja  
IZ = Interval zaupanja.

#### *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 preskušnji faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo bortezomiba in deksametazona [BDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon [VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini BDx so prejeli štiri 21-dnevne kroge zdravljenja. V vsakem krogu so prejeli bortezomib (odmerek 1,3 mg/m<sup>2</sup>

intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (odmerek 40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. krogu in 1. do 4. dan v 3. in 4. krogu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starosti bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. Mediana števila krogov zdravljenja je bila 4 v obeh skupinah. Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (CR + nCR). Opazili so statistično značilno razliko v CR + nCR v prid skupine, ki je prejela bortezumib in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odziva po presaditvi (CR + nCR, CR + nCR + VGPR + PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - *Progression-free survival*) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

Cilji študije	BDx	VDDx	OR; 95-odstotni IZ; p-vrednost <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	N = 240 (ITT populacija)	N = 242 (ITT populacija)	
<i>RR (po uvedbi)</i> *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95-odstotni IZ)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (po presaditvi)<sup>b</sup></i> CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95-odstotni 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 (*nCR-near complete response*); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - *Intent To Treat*); RR = stopnja odgovora (*RR – response rate*); B = bortezumib; BDx = bortezumib 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 cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obetov za stratificirane preglednice, p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

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

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

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

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BTDx oziroma TDx je bila mediana starosti bolnikov 57 oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetiko visokega tveganja v primerjavi s 16 % v skupini TDx. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 24 tednov in mediano število krogov zdravljenja je bilo 6,0 v obeh skupinah. Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR + nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji bortezumiba z deksametazonom

in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 13.

*Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti študije MMY-3010*

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

IZ = interval zaupanja; CR = 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, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obov

\* primarni cilj študije

<sup>a</sup> OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obov za stratificirane preglednice, p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

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

#### Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost bortezomiba (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m<sup>2</sup> so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (v primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste zdravljenja ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali 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 zdravljenje z bortezomibom pri vseh bolnikih, kot tudi pri bolnikih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, vodilo do statistično značilnega daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize, so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon so ponudili 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 prejšnjo vrsto zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela bortezomib, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično boljši.

245 (37 %) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z bortezomibom statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo  $\beta_2$ -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z bortezomibom statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II študija, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotovljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v študijo je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36 mesecev). Ta stopnja preživetja je bila



večja od 6 do 9-mesečnega medianega preživetja, ki ga pričakujejo konzultantski klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32 % (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj so imeli stopnjo odziva 31 % (21/67).

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

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

<sup>a</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)

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

<sup>c</sup> Populacija oz. skupina bolnikov, pri katerih so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek proučevanega zdravila.

<sup>d</sup> p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi

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

NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti

TTP – čas do napredovanja bolezni

IZ = interval zaupanja

B = borteomib; Dex = deksametazon

CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor

PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - *Minimal response*)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z 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 odziva na zdravljenje z borteomibom v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z borteomibom. Pri 18 % bolnikov so dosegli odziv ali izboljšani odziv [MR (11 %) ali PR (7 %)] pri kombiniranem zdravljenju.

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

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

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

*Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba*

	<b>bortezomib intravensko</b>	<b>bortezomib subkutano</b>
<b>Odgovor preiskovane populacije</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 145</b>
<b>Stopnja odziva v 4. krogu n (%)</b>		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrednost <sup>a</sup>	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Stopnja odziva v 8. krogu n (%)</b>		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrednost <sup>a</sup>	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili (TTP)<sup>b</sup></b>	<b>n = 74</b>	<b>n = 148</b>
<b>TTP, meseci</b>	9,4	10,4
(95-odstotni IZ)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>c</sup>	0,839 (0,564; 1,249)	
p-vrednost <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci</b>	8,0	10,2
(95-odstotni IZ)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>c</sup>	0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrednost <sup>d</sup>	0,295	
<b>1-letno celokupno preživetje (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95-odstotni IZ)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

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

<sup>b</sup> V študijo je bilo vključenih 222 preiskovancev; 221 preiskovancev se je zdravilo z bortezomibom.

<sup>c</sup> Ocena razmerja ogroženosti temelji na modelu po Cox-u, prilagojenem na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

<sup>d</sup> Log-rank test, prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

<sup>e</sup> Mediana trajanja nadaljevanja zdravljenja je 11,8 mesecev.

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

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

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

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

#### *Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom*

Pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z bortezomibom v monoterapiji in zdravljenjem z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opredeljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljenje z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati skupine zdravljenje z bortezomibom v različnih randomiziranih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo. Analiza izenačenih parov je statistični postopek v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo z bortezomibom) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja..

Določenih je bilo 127 izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR + PR) (razmerje obojev 3,769; 95-odstotni IZ 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (razmerje ogroženosti 0,511; 95-odstotni IZ 0,309–0,845,  $p = 0,008$ ), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95-odstotni IZ 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ) pri zdravljenju z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z bortezomibom v monoterapiji.

Na voljo je malo podatkov o ponovnem zdravljenju z bortezomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma. Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z bortezomibom so izvedli odprto študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri 130 bolnikih (starih  $\geq 18$  let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z bortezomibom so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju, so bortezomib uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal,  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) ali  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 krogov zdravljenja kot monoterapijo ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. krogu zdravljenja je skupaj z bortezomibom prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih krogih zdravljenja z bortezomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

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

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

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

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bil preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC – *Independent Review Committee*). Sekundarni cilji študije so vključevali čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (TFI), celokupno stopnjo odziva (ORR) in stopnjo popolnega odziva (CR/CRu), celokupno preživetje (OS) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starosti bolnikov je bila 66 let, 74 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 32 % Azijcev, 69 % bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54 % bolnikov je imelo vrednosti mednarodnega prognostičnega indeksa (IPI – *International Prognostic Index*)  $\geq 3$  in 76 % bolnikov je bilo v IV. stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnjega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 krogov zdravljenja v obeh skupinah. 14 % preiskovancev iz skupine BR-CAP in 17 % bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna kroga zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80 % v skupini BR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v Preglednici 16:

*Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti v študiji LYM-3002*

Ocena učinkovitosti	BR-CAP	R-CHOP	
n: bolniki ITT	243	244	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)<sup>a</sup></b>			
Dogodki n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95-odstotni IZ) = 0,63 (0,50; 0,79)
Mediana <sup>c</sup> (95-odstotni IZ) (meseči)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrednost <sup>d</sup> < 0,001
<b>Stopnja odziva</b>			
n: odgovor preiskovanih bolnikov	229	228	
Celokupni popolni odgovor (CR + CRu) <sup>f</sup> n (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95-odstotni IZ) = 1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost <sup>g</sup> = 0,007
Celokupni odgovor (CR + CRu + PR) <sup>h</sup> n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95-odstotni IZ) = 1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Na osnovi ocene neodvisnega odbora (IRC – *Independent Review Committee*) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).

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

<sup>c</sup> Ocena po metodi Kaplan-Meier.

<sup>d</sup> Na osnovi Log-rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

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

<sup>f</sup> Vključuje vse CR + CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.

<sup>g</sup> Vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

<sup>h</sup> 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; PR = delni odgovor; IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obetov; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 mesecev v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51;  $p < 0,001$ ). Opazili so statistično značilno korist ( $p < 0,001$ ) v skupini BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 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 proti 15,1 mesecev v skupini R-CHOP). Med nadaljnjim spremljanjem bolnikov, katerega mediana je bila 40 mesecev, je bila glede mediane celokupnega preživetja (56,3 mesecev v skupini R-CHOP, v skupini BR-CAP ni bilo doseženo) v prednosti skupina BR-CAP (ocenjeno HR = 0,80;  $p = 0,173$ ). Kaže se trend podaljšanja celokupnega preživetja v prid skupine BR-CAP. Omenjena stopnja 4-letnega preživetja je bila v skupini R-CHOP 53,9 % in v skupini BR-CAP 64,4 %.

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

V odprti, nerandomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost borteomiba pri bolnikih s predhodno zdravljeno AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki glede varnosti zdravljenja. Uporaba borteomiba ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m<sup>2</sup> na teden in 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3 % (vključno z deležem CR 28,6 %). Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1 %.

#### Pediatrična populacija

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

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II, z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG – Children's Oncology Group) so ocenili delovanje borteomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli borteomib le v 1. in 2. sklopu zdravljenja v izogib prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je bila po intravenski bolusni ali subkutani injekciji pri odmerku  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 14$  pri skupini, ki je prejela zdravilo intravensko in  $n = 17$  pri skupini, ki je prejela zdravilo subkutano) skupna sistemska izpostavljenost po ponovljenem odmerku ( $\text{AUC}_{\text{zadnji}}$ ) ekvivalentna pri subkutanem in intravenskem dajanju. Vrednost  $C_{\text{max}}$  je bila po subkutanem dajanju (odmerek  $20,4 \text{ ng/ml}$ ) nižja kot pri intravenskem (odmerek  $223 \text{ ng/ml}$ ). Stopnja geometrične sredine  $\text{AUC}_{\text{zadnji}}$  je bila  $0,99$  in  $90 \%$ , interval zaupanja  $80,18 \%$ – $122,80 \%$ .

### Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov  $1,0 \text{ mg/m}^2$  ali  $1,3 \text{ mg/m}^2$  bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve ( $V_d$ )  $1.659 \text{ l}$  do  $3.294 \text{ l}$ . To nakazuje, da se bortezomib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezomiba od  $0,01 \text{ }\mu\text{g/ml}$  do  $1,0 \text{ }\mu\text{g/ml}$  je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno  $82,9 \%$  v človeški plazmi. Delež bortezomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

### Biotransformacija

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

### Izločanje

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

### Posebne populacije

#### *Okvara jeter*

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko bortezomiba v odmerkih od  $0,5 \text{ mg/m}^2$  do  $1,3 \text{ mg/m}^2$  so ocenjevali v študiji faze I med prvim krogom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami okvare jeter.

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

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20–39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9), huda okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravensko bortezomib v odmerku 0,7 mg/m<sup>2</sup> do 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Izpostavljenost bortezomibu (AUC in C<sub>max</sub> normalizirana glede na odmerok) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

#### *Starost*

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V *in vitro* preskusu 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* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikrojedrnemu preskusu pri miših.

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

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

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

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m<sup>2</sup>), in povišanem srčne frekvenca, zmanjšanjem kontraktilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktilnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Zaprta viala  
36 mesecev

#### Stabilnost med uporabo

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri 2 – 8 °C in zaščiteno pred svetlobo, 7 dni pri 25 °C in zaščiteno pred svetlobo ali 24 ur pri 25 °C in v normalnih pogojih osvetlitve zaprtih prostorov po prvem odprtju in/ali redčenju, če je zdravilo shranjeno v originalni viali in/ali polipropilenski brizgi.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi, razen če metoda odprtja in/ali redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo zdravila odgovoren uporabnik.

Med pripravo raztopine za uporabo in med samo uporabo zdravila ni potrebno zaščititi pred svetlobo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujete v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Vialo shranjujete v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

10-mililitrska steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko z rumeno polipropilensko »flip-off« zaporko, ki vsebuje 1,4 ml raztopine.

Viala je shranjena v kartonski škatli. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo za enkratno uporabo.

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

Nosečnice ne smejo rokovati s tem zdravilom.

Splošni previdnostni ukrepi



Bortezomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med rokovanjem in pripravo zdravila Bortezomib STADA. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

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

Nenamerno intratekalno dajanje bortezomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Bortezomib STADA 2,5 mg/ml raztopina za injiciranje dajemo subkutano in po redčenju tudi intravensko. Zdravila Bortezomib STADA se ne sme dajati intratekalno.

#### Navodila za pripravo in uporabo

Zdravilo Bortezomib STADA mora pripraviti zdravstveno osebje.

#### *Intravensko injiciranje*

Eno vialo zdravila Bortezomib STADA morate pazljivo razredčiti z 2,1 ml 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za intravensko injiciranje z uporabo brizge ustrezne velikosti, ne da bi odstranili zamašek viala. Po redčenju 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Razredčena raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena, njena končna pH vrednost je od 4 do 7. Razredčeno raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, če vsebuje morebitne delce ali če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v razredčeni raztopini, jo morate zavreči.

#### *Subkutano injiciranje*

Ena viala zdravila Bortezomib STADA je pripravljena za subkutano injiciranje. 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumena s pH vrednostjo od 4,0 do 5,5. Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, če vsebuje morebitne delce ali če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

#### Odstranjevanje zdravila:

Zdravilo Bortezomib STADA je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/20/02696/001

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

Datum prve odobritve: 19. 3. 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 4. 2020