

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boćica sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola) Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba. Nakon rekonstitucije ,1 ml otopine za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba. Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju
Bijeli do skoro bijeli kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bortezomib Alpha-Medical je indiciran kao monoterapija ili u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za lijeчењe odraslih bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije i već su prošli transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili ona za njih nije bila prikladna.

Bortezomib Alpha-Medical je indiciran u kombinaciji s melfalanom i prednizonom za liječeњe odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje nije prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Alpha-Medical je indiciran u kombinaciji s deksametazonom ili deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječeњe odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Alpha-Medical je indiciran u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom za liječeњe odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica za koje nije prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječeњe ovim lijekom mora se započeti pod nadzorom liječnika koji je iskusан u liječeњu bolesnika s karcinomima ili drugih zdravstvenih radnika iskusnih u primjeni kemoterapije. Bortezomib Alpha-Medical mora rekonstituirati zdravstveni djelatnik (vidjeti dio 6.6).

Doziranje pri liječeњu progresivnog multiplog mijeloma (bolesnici koji su prethodno primili barem jednu liniju liječeњa)

Monoterapija

Bortezomib Alpha-Medical primjenjuje se intravenskom ili supkutanom injekcijom uz preporučenu dozu od $1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. te 11. dana u ciklusu liječeњa od 21 dan. To razdoblje od tri tjedna smatra se jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da bolesnici prime još 2 ciklusa Bortezomiba Alpha-Medical nakon potvrđenog potpunog odgovora. Također se

preporučuje da bolesnici koji reagiraju na terapiju, a koji nisu postigli potpunu remisiju prime ukupno 8 ciklusa terapije Bortezomibom Alpha-Medical. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Alpha-Medical treba proći najmanje 72 sata.

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja monoterapije

Terapija Bortezomibom Alpha-Medical mora se prekinuti po javljanju svake nefematološke toksičnosti 3. stupnja ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stupnja, isključujući neuropatiju, kako je objašnjeno u daljnjem tekstu (vidjeti također dio 4.4). Kada se simptomi toksičnosti povuku, terapija Bortezomibom Alpha-Medical može se ponovno nastaviti pri dozi smanjenoj za 25% ($1,3 \text{ mg/m}^2$ smanjeno na $1,0 \text{ mg/m}^2$; $1,0 \text{ mg/m}^2$ smanjeno na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovno pojavi pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prekid terapije Bortezomibom Alpha-Medical, osim ako je korist od liječenja neupitno veća od rizika.

Neuropska bol i/ili periferna neuropatija

Bolesnici kod kojih se razvije neuropska bol povezana s bortezomibom i/ili periferna neuropatija liječit će se prema uputama u Tablici 1 (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s već prisutnom teškom neuropatijom mogu se liječiti bortezomibom Alpha-Medical samo nakon pomne procjene omjera rizika i koristi.

Tablica 1: Preporučene* prilagodbe doziranja kod neuropatije povezane s bortezomibom

Težina neuropatije	Izmjene doziranja
1. stupanj (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez боли ili gubitka funkcije	Nema
1. stupanj s bolovima ili 2. stupanj (umjereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL od engl. <i>Activities of Daily Living</i>)**)	Smanjiti dozu Bortezomiba Alpha-Medical na $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili Promijeniti raspored terapije Bortezomibom Alpha-Medical na $1,3 \text{ mg/m}^2$ jedanput tjedno
2. stupanj s боли ili 3. stupanj (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti samozbrinjavanja u svakodnevnom životu ***)	Prekinuti terapiju Bortezomibom Alpha-Medical dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kad se toksičnost povuče ponovno pokrenite terapiju Bortezomibom Alpha-Medical i smanjite dozu na $0,7 \text{ mg/m}^2$ jedanput tjedno.
4. stupanj (po život opasne posljedice, indicirana je hitna medicinska intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primjenu Bortezomiba Alpha-Medical

* Prema prilagodbama doziranja u ispitivanjima liječenja multiplog mijeloma faze II i III i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Stupnjevanje prema Zajedničkim mjerilima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

** Instrumentalni ADL: odnosi se na pripremu obroka, kupnju namirnica ili odjeće, korištenje telefona, rukovanje novcem, itd;

*** ADL samozbrinjavanja: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, hranjenje, odlazak na toalet, uzimanje lijekova i ne odnosi se na bolesnike koji leže nepokretni u krevetu.

Kombinirano liječenje s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom

Bortezomib Alpha-Medical primjenjuje se intravenskom ili supkutanom injekcijom pri preporučenoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. te 11. dan, u terapijskom ciklusu od 21 dan. Ovo 3-tjedno razdoblje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dviju uzastopnih doza Bortezomiba Alpha-Medical treba proći najmanje 72 sata.

Pegilirani liposomalni doksorubicin se primjenjuje u dozi od 30 mg/m^2 na 4. dan ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical, putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata, nakon primjene injekcije Bortezomiba Alpha-Medical. Može se primijeniti do 8 ciklusa ovog kombiniranog liječenja sve dok bolesnik ne doživi progresiju i dok podnosi liječenje. Bolesnici koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti liječenje tijekom najmanje 2 ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ako to

zahtjeva liječenje u više od 8 ciklusa. Bolesnici čije razine paraproteina nastave padati nakon 8 ciklusa, također mogu nastaviti liječenje sve dok ga podnose i dok imaju odgovor.

Za dodatne informacije o pegiliranom liposomalnom doksorubicinu, vidjeti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s deksametazonom

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju primjenjuje se putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovo 3-tjedno razdoblje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza Bortezomiba Alpha-Medical mora proteći najmanje 72 sata. Deksametazon od 20 mg se primjenjuje oralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan tijekom ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical.

Bolesnici koji postignu odgovor ili stabilnu bolest nakon 4 ciklusa tijekom ovog kombiniranog liječenja mogu nastaviti primati istu kombinaciju tijekom maksimalno 4 dodatna ciklusa. Za dodatne informacije vezane uz deksametazon, vidjeti odgovarajući Sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilagodbe doza u kombiniranom liječenju za bolesnike s progresivnim multiplim mijelomom

Za prilagodbu doze Bortezomibom Alpha-Medical u kombiniranom liječenju slijedite smjernice za promjenu doze opisane u tekstu iznad, pod monoterapija.

Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje transplantacija hematopoetskih matičnih stanica nije prikladna

Kombinirano liječenje uz melfalan i prednizon

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju primjenjuje se u obliku intravenske ili supkutane injekcije, u kombinaciji s oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kao što je prikazano u tablici 2. Razdoblje od 6 tjedana predstavlja ciklus liječenja. Tijekom 1. do 4. ciklusa, Bortezomib Alpha-Medical se primjenjuje dva puta tjedno, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dan. Od 5. do 9. ciklusa, Bortezomib Alpha-Medical se primjenjuje jednom tjedno, na 1., 8., 22. i 29. dan. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Alpha-Medical, mora proteći najmanje 72 sata.

Melfalan i prednizon trebaju se primijeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dan prvog tjedna svakog ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical. Primjenjuje se devet ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Tablica 2: Preporučeno doziranje za Bortezomiba Alpha-Medical kada se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom i prednizonom za bolesnike s prethodno neliječenim multiplim mijelomom

Bortezomib Alpha-Medical dva puta tjedno (1.-4. ciklus)													
Tjedan	1				2		3		4		5		6
B ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Dan 1	-	-	Dan 4	Dan 8	Dan 11	razdoblje odmora	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	razdoblje odmora	
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	-- --		razdoblje odmora	-- --	-- --	-- --		razdoblje odmora	
Bortezomib Alpha-Medical jednom na tjedan (5.-9. ciklus)													
Tjedan	1				2		3	4		5		6	
B ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Dan 1	-- -- --			Dan 8		razdoblje odmora	Dan 22		Dan 29		razdoblje odmora	
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	-		razdoblje odmora	--				razdoblje odmora	

B - Bortezomib Alpha-Medical; M - melfalan, P – prednizon

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja kombiniranog liječenja melfalanom i prednizonom

Prije početka novog ciklusa liječenja:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$, a apsolutni broj neutrofila mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početnu vrijednost.

Tablica 3: Prilagodbe doziranja tijekom sljedećih ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Prilagodba ili odgađanje doziranja
<i>Hematološka toksičnost tijekom ciklusa</i> Ako se primijetilo produljeno trajanje neutropenije 4. stupnja ili trombocitopenije ili trombocitopenija s krvarenjem u prethodnom ciklusu	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu
Ako je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/l$ ili apsolutni broj neutrofila (ABN) $\leq 0,75 \times 10^9/l$ na dan primjene doze Bortezomiba Alpha-Medical (osim 1. dana)	Terapiju Bortezomibom Alpha-Medical se mora prekinuti
Ako se prekine primjena nekoliko doza Bortezomiba Alpha-Medical u jednom ciklusu (≥ 3 doze tijekom primjene dva puta tjedno ili ≥ 2 doze tijekom primjene jedanput na tjedan)	Doza Bortezomiba Alpha-Medical mora se smanjiti za jednu razinu doze (s $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili s 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
$\geq 3.$ stupanj nehematoloških toksičnosti	Liječenje Bortezomibom Alpha-Medical mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na 1. stupnja ili početnu težinu. Potom se ponovno može uvesti liječenje Bortezomibom Alpha-Medical u dozi smanjenoj za jednu razinu (s $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ili s 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Kod neuropatske boli povezane s Bortezomibom Alpha-Medical i/ili periferne neuropatijske, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu Bortezomiba Alpha-Medical kako je prikazano u Tablici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu pogledajte odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka.

Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (uvodno liječenje)

Kombinirano liječenje s deksametazonom

Bortezomib Alpha-Medical primjenjuje se intravenskom ili supkutanom injekcijom pri preporučenoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. te 11. Dana, u terapijskom ciklusu od 21 dan. Ovo razdoblje od tri tjedna smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Alpha-Medical treba proći najmanje 72 sata.

Deksametazon od 40 mg primjenjuje se oralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dan tijekom ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical.

Primjenjuju se četiri terapijska ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Kombinirano liječenje deksametazonom i talidomidom

Bortezomib Alpha-Medical primjenjuje se intravenskom ili supkutanom injekcijom pri preporučenoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine dva puta tjedno tijekom dva tjedna na dane 1, 4, 8 te 11 u terapijskom

ciklusu od 28 dana. Ovo 4-tjedno razdoblje smatra se terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Alpha-Medical treba proći najmanje 72 sata.

Deksametazon se primjenjuje peroralno pri dozi od 40 mg na dane 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 i 11 tijekom ciklusa liječenja Bortezomibom.

Talidomid se primjenjuje peroralno u dozi od 50 mg dnevno na dane 1 do 14, i u slučaju da se podnosi, doza se povećava na 100 mg na dane 15 do 28 te se nakon toga može dalje povećati na 200 mg na dana od 2. ciklusa (vidjeti tablicu 4).

Primjenjuju se 4 ciklusa ove kombinirane terapije. Preporučuje se da bolesnici s najmanje parcijalnim odgovorom prime 2 dodatna ciklusa.

Tablica 4: Doziranje za kombiniranu terapiju Bortezomibom Alpha-Medical za bolesnike s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

B + Dx		Ciklusi 1 do 4			
		Tjedan	1	2	3
		B (1,3 mg/m ²)	Dan 1,4	Dan 8,11	Razdoblja odmaranja
		Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-
B + Dx + T		Ciklus 1			
		Tjedan	1	2	3
		B (1,3 mg/m ²)	Dan 1,4	Dan 8,11	Razdoblja odmaranja
		T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-
		T 100 mg ^a	-	-	Dnevno
		Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-
		Ciklusi 2 do 4			
		B (1,3 mg/m ²)	Dan 1,4	Dan 8,11	Razdoblja odmaranja
		T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno
		Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-

B= Bortezomib Alpha-Medical; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a – Doza talidomida povećana je sa 100 mg od 3. tjedna 1. Ciklusa samo ako se podnosi doza 50 mg, ana 200 mg od 2. Ciklusa pa nadalje ako se podnosi doza od 100 mg.

^b – Bolesnicima koji nakon 4 ciklusa postignu najmanje parcijalni odgovor, može se dati do 6 ciklusa

Prilagodba doziranja za bolesnike za koje je prikladna transplantacija

Za prilagodbe doziranja Bortezomiba Alpha-Medical potrebno je slijediti smjernice za promjenu doze opisane za monoterapiju..

Dodatno, kada se Bortezomib Alpha-Medical daje u kombinaciju s ostalim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladne redukcije doza tih lijekova, u skladu s preporukama iz Sažetka opisa svojstava lijeka.

Doziranje za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (MCL od engl. mantle cell lymphoma)

Kombinirana terapija s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP)

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi period odmora od 10 dana tijekom 12.-21. dana. Ovo razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklусom liječenja. Preporučuje se šest ciklusa liječenja

Bortezomibom Alpha-Medical, iako se bolesnicima za koje je odgovor prvi put zabilježen u 6. ciklusu, mogu dati dva dodatna ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical. Između dviju uzastopnih doza Bortezomiba Alpha-Medical mora proteći najmanje 72 sata.

Sljedeći lijekovi primjenjuju se 1. dan svakog 3-tjednog ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m^2 , ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doktorubicin 50 mg/m^2 . Prednizon se primjenjuje peroralno, 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. i 5. dan svakog ciklusa liječenja Bortezomibom Alpha-Medical.

Prilagodbe doza tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica

Prije započinjanja novog ciklusa liječenja:

- Broj trombocita mora biti $\geq 100\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ i apsolutni broj neutrofila mora biti $\geq 1500 \text{ stanica}/\mu\text{L}$
- Broj trombocita mora biti $\geq 75\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ u bolesnika s infiltracijom koštane srži i sa sekvestracijom u slezeni
- Hemoglobin $\geq 8 \text{ g/dL}$
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početno stanje.

Liječenje Bortezomibom Alpha-Medical mora se prekinuti u slučaju nastupa bilo koje nehematološke toksičnosti \geq stupnja 3 povezane s Bortezomibom Alpha-Medical (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti \geq stupnja 3 (također vidjeti dio 4.4). Za prilagodbe doza, vidjeti Tablicu 5 u nastavku.

Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa. Kada je klinički prikladna za liječenje trombocitopenije u obzir se mora uzeti transfuzija trombocita.

Tablica 5: Prilagodba doze tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica

Toksičnost	Prilagodba ili odgađanje doziranja
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • neutopenija \geq stupnja 3 s vrućicom, neutopenija stupnja 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita $< 10\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ 	<p>Liječenje Bortezomibom Alpha-Medical mora se prekinuti do 2 tjedna, dok bolesnik ne dostigne apsolutni broj neutrofila $\geq 750 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ i broj trombocita $\geq 25\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako se, nakon prestanka primjene Bortezomiba Alpha-Medical, toksičnost ne povuče, kako je definirano iznad, Bortezomib Alpha-Medical se mora prestati primjenjivati. • Ako se toksičnost povuče, tj. bolesnik ima apsolutni broj neutrofila $\geq 750 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ i broj trombocita $\geq 25\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$, Bortezomib Alpha-Medical se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze (s $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Ako je broj trombocita $< 25\,000 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ ili apsolutni broj neutrofila $< 750 \text{ stanica}/\mu\text{L}$ na dan primjene doze Bortezomiba Alpha-Medical (različit od 1. dana svakog ciklusa). 	Terapiju Bortezomibom Alpha-Medical treba prekinuti
<i>Nehematološke toksičnosti stupnja ≥ 3 za koje se smatra da su povezane s Bortezomibom Alpha-Medical</i>	Liječenje Bortezomibom Alpha-Medical mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stupnja 2 ili manjeg. Nakon toga, Bortezomib Alpha

	<p>Medical se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze ($s 1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2, ili $s 1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Kod neuropatske boli povezane s Bortezomibom Alpha-Medical i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu</p> <p>Bortezomiba Alpha-Medical kako je prikazano u Tablici 1.</p>
--	---

Dodatno, kada se Bortezomib Alpha-Medical daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladna smanjenja doza tih lijekova, sukladno preporukama u odgovarajućem Sažetku opisa svojstava lijeka.

Posebne populacije

Stariji

Nema dokaza koji ukazuju da je neophodna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina s multiplim mijelomom ili s limfomom plaštenih stanica.

Ne postoje ispitivanja o primjeni bortezomiba u starijih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama, s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Stoga se ne mogu dati preporuke za dozu u ovoj populaciji.

U ispitivanju kod bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica, 42,9% i 10,4% bolesnika izloženih bortezomibu bilo je dobi unutar raspona 65-74 godine odnosno ≥ 75 godina starosti. Bolesnici u dobi ≥ 75 godina, su oba režima, VcR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje jetre

Bolesnicima s blagim oštećenjem jetre prilagodba doze nije potrebna i treba ih liječiti preporučenim dozama. U bolesnika s umjerениm ili teškim oštećenjem jetre liječenje Bortezomibom Alpha-Medical treba započeti smanjenom dozom od $0,7 \text{ mg/m}^2$ po injekciji tijekom prvog ciklusa liječenja, a naknadno povećanje doze na $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili daljnje smanjenje doze na $0,5 \text{ mg/m}^2$ može se razmotriti na temelju podnošljivosti liječenja za bolesnika (vidjeti Tablicu 6 i dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 6: Preporučena prilagodba početne doze Bortezomiba Alpha-Medical u bolesnika s oštećenjem jetre

Stupanj oštećenja jetre*	Razina bilirubina	Razine SGOT (AST)	Prilagodba početna doze
Blago	$\leq 1,0 \times \text{GGN}$	$> \text{GGN}$	Nema
	$> 1,0 \times 1,5 \times \text{GGN}$	Bilo koja	Nema
Umjereno	$> 1,5 \times 3 \times \text{GGN}$	Bilo koja	
Teško	$> 3 \times \text{GGN}$	Bilo koja	U prvom ciklusu liječenja smanjiti dozu Bortezomiba Alpha-Medical na $0,7 \text{ mg/m}^2$. Razmotriti povećanje doze na $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili daljnje smanjenje doze na $0,5 \text{ mg/m}^2$ u sljedećim ciklusima na temelju bolesnikova podnošenja liječenja.

Kratice: SGOT = serumska glutamat oksaloacetat transaminaza;

AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalnog raspona.

* Prema klasifikaciji Radne skupine za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za karcinom za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umjereno, teško).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetika bortezomiba nije promijenjena, stoga prilagodbe doze u ovih bolesnika nisu potrebne. Nije poznato je li farmakokinetika bortezomiba promijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji nisu na dijalizi (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Budući da dijaliza može smanjiti koncentracije bortezomiba, Bortezomib Alpha-Medical treba primijeniti nakon postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost bortezomiba u djece do 18 godina starosti nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen je za intravensku ili supkutanu primjenu.

Bortezomib Alpha-Medical se ne smije primijeniti drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

Intravenska injekcija

Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg rekonstituirana otopina se primjenjuje intravenskom bolus injekcijom u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, koji se potom mora isprati 9 mg/ml (0,9%) otopinom za injekciju natrijevog klorida. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Alpha-Medical treba proći najmanje 72 sata.

Supkutana injekcija

Rekonstituirana otopina Bortezomiba Alpha-Medical od 3,5 mg primjenjuje se supkutano u bedro (desno ili lijevo) ili abdomen (desna ili lijeva strana). Otopina se mora injicirati supkutano, pod kutom od 45-90°. Mjesto primjene injekcije treba mijenjati tijekom svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon supkutane injekcije Bortezomiba Alpha-Medical pojave reakcije na mjestu primjene, supkutano se može primijeniti otopina Bortezomiba Alpha-Medical manje koncentracije (Bortezomib Alpha-Medical 3,5 mg rekonstituirati na 1 mg/ml umjesto na 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prijeći na intravensku injekciju. Kada se Bortezomib Alpha-Medical daje u kombinaciji s drugim lijekovima, za upute o primjeni tih lijekova pogledajte njihov Sažetak opisa svojstava lijeka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na bortezomib, na bor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutna, difuzna infiltracijska plućna i perikardijalna bolest.

Kada se Bortezomib Alpha-Medical daje u kombinaciji s drugim lijekovima, za dodatne kontraindikacije pogledajte Sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se Bortezomib Alpha-Medical daje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije započinjanja liječenja Bortezomibom Alpha-Medical morate se konzultirati sa Sažetkom opisa svojstava lijeka tih lijekova. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezana uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

Intratekalna primjena

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba rezultirala je smrtnim slučajevima.

Bortezomib Alpha-Medical je za intravensku ili supkutantu primjenu. Bortezomib Alpha-Medical ne smije se primjenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, proljev, povraćanje i zatvor vrlo su česti kod terapije bortezomibom. Manje često su prijavljivani slučajevi ileusa (vidjeti dio 4.8).

Stoga, bolesnike kod kojih se pojavi zatvor treba pomno pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija bortezomibom vrlo je često povezana s hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenijska i anemija). U ispitivanjima s bolesnicima s relapsom multiplog mijeloma liječenih bortezomibom i s bolesnicima s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica liječenih bortezomibom u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksurubicinom i prednizonom (VcR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija. Trombociti su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli do početnog stanja do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza kumulativne trombocitopenije. U ispitivanjima multiplog mijeloma s jednim lijekom najniža izmjerena srednja vrijednost broja trombocita bila je približno 40% početne vrijednosti, a 50% u ispitivanju limfoma plaštenih stanica. U bolesnika s uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana s brojem trombocita prije liječenja: kod početnog broja trombocita $< 75\ 000/\mu\text{l}$, 90% od 21 bolesnika imalo je $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ trombocita za vrijeme ispitivanja, uključujući njih 14% s $< 10\ 000/\mu\text{l}$; nasuprot tome, kod početnog broja trombocita $> 75\ 000/\mu\text{l}$, samo 14% od 309 bolesnika imalo je $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ trombocita za vrijeme ispitivanja.

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), postojala je viša incidencija (56,7% naspram 5,8%) trombocitopenije stupnja ≥ 3 u skupini liječenoj bortezomibom (VcR-CAP) u usporedbi sa skupinom koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksurubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). Dvije liječene skupine imale su sličnu ukupnu incidenciju događaja krvarenja svih stupnjeva (6,3% u VcR-CAP skupini i 5,0% u R-CHOP skupini) kao i stupnja 3 i višeg za događaje krvarenja (VcR-CAP: 4 bolesnika [1,7%]; R-CHOP: 3 bolesnika [1,2%]). U VcR-CAP skupini, 22,5% bolesnika primilo je transfuzije trombocita u usporedbi s 2,9% bolesnika u R-CHOP skupini.

Gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje bilo je prijavljeno u vezi s liječenjem bortezomibom. Stoga, broj trombocita potrebno je odrediti prije svake doze bortezomiba. Liječenje bortezomibom mora se prekinuti kad je broj trombocita $< 25\ 000/\mu\text{l}$, a u slučaju kombinacije s melfalanom i prednizonom kad je broj trombocita $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (vidjeti dio 4.2). Moguću korist od liječenja treba pažljivo ocijeniti u odnosu na rizik, osobito u slučaju umjerene do teške trombocitopenije i čimbenika rizika za krvarenje.

Za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je često određivati kompletну i diferencijalnu krvnu sliku (KKS), uključujući broj trombocita. Transfuzija trombocita mora se uzeti u obzir kada je klinički prikladna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica, zabilježena je prolazna reverzibilna neutropenijska između ciklusa, bez dokaza kumulativne neutropenijske. Neutrofile su bili najniži 11. dan svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli na početnu vrijednost do sljedećeg ciklusa. U ispitivanju LYM-3002, potpora u vidu faktora stimulacije kolonija primijenjena je na 78% bolesnika u VcR-CAP skupini te na 61% bolesnika u R-CHOP skupini. Budući da bolesnici s neutropenijskom imaju povećan rizik od infekcija, oni se moraju nadzirati na znakove i simptome infekcije, te što prije liječiti. Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

U bolesnika koji se liječe Bortezomibom Alpha-Medical preporučuje se antivirusna profilaksma. U ispitivanju faze III kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidencija

reaktivacije virusa herpes zoster bila je češća u bolesnika koji su primali bortezomib+melfalan+prednizon nego u onih koji su primali melfalan+prednizon (14% *naspram* 4%). U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), incidencija infekcije virusom herpes zoster bila je 6,7% u VcR-CAP skupini i 1,2% u R-CHOP skupini (vidjeti dio 4.8).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija

Kada se rituksimab koristi u kombinaciji s bortezomibom, u bolesnika koji imaju rizik od infekcije s HBV-om, prije početka liječenja uvijek se mora provoditi probir na HBV. Nositelji hepatitisa B i bolesnici s hepatitisom B u anamnezi, moraju se strogo nadzirati na kliničke i laboratorijske znakove aktivne infekcije HBVom tijekom i nakon kombiniranog liječenja rituksimabom i Bortezomibom Alpha-Medical. Mora se uzeti u obzir antivirusna profilaksa. Za više informacija pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za rituksimab.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Vrlo rijetko su bili zabilježeni slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije nepoznate uzročnosti, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću kod bolesnika liječenih bortezomibom. Bolesnici kojima je dijagnosticirana PML, prethodno ili konkomitantno su uzimali imunosupresivnu terapiju. Većina slučajeva PMLa bila je dijagnosticirana unutar 12 mjeseci od primjene prve doze bortezomiba. Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao dio diferencijalne dijagnoze problema SŽS-a. Ako se sumnja na PML, bolesnika je potrebno uputiti na specijalistički pregled, te započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ukoliko je dijagnosticiran PML, liječenje Bortezomibom Alpha-Medical treba prekinuti.

Periferna neuropatija

Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s perifernom neuropatijom, koja je pretežno senzorna. Međutim, prijavljeni su slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidencija periferne neuropatije povećava se u početku liječenja, a primjećeno je da je najveća tijekom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog simptoma neuropatije kao što su osjećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagoda, neuropatska bol ili slabost.

U ispitivanju faze III uspoređena je intravenska primjena Bortezomiba Alpha-Medical u odnosu na supkutanu primjenu, incidencija periferne neuropatije stupnja ≥ 2 bila je 24% u skupini sa supkutanom primjenom injekcije i 41% u intravenskoj skupini ($p=0,0124$). Periferna neuropatija stupnja ≥ 3 pojavila se kod 6% bolesnika u skupini liječenoj supkutano, u usporedbi sa 16% u skupini liječenoj intravenski ($p=0,0264$). Incidencija periferne neuropatije svih stupnjeva uz intravensku primjenu bortezomiba bila je niža u prethodnim ispitivanjima s bortezomibom primijenjenim intravenski, nego u ispitivanju MMY-3021.

Bolesnike kod kojih se pojavi nova ili im se pogorša postojeća periferna neuropatija mora se neurološki pregledati, a po potrebi im treba promijeniti dozu, vremenski raspored primjene ili promijeniti put primjene na supkutani (vidjeti dio 4.2). Neuropatiju se liječilo potpornim mjerama i drugim terapijama.

U bolesnika koji primaju bortezomib u kombinaciji s lijekovima za koje je poznato da su povezani s neuropatijom (npr. talidomidom), mora se razmotriti rano i redovito praćenje neurološkom procjenom simptoma neuropatije proizašlih tijekom liječenja, te se u obzir mora uzeti prikladno smanjenje doze ili prekid liječenja.

Uz perifernu neuropatiju, nekim nuspojavama može pridonijeti i autonomna neuropatija, kao što je posturalna hipotenzija i teški zatvor s ileusom. Podaci o autonomnoj neuropatiji i njezinom doprinosu tim nuspojavama su ograničeni.

Napadaji

Epileptički napadaji su manje često prijavljeni u bolesnika bez prethodnih epileptičkih napadaja ili epilepsije u anamnezi. Poseban nadzor je potreban u liječenju bolesnika s nekim od čimbenika rizika za nastanak epileptičkih napadaja.

Hipotenzija

Liječenje bortezomibom često je povezano s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. Većina nuspojava je blage do umjerene naravi i bilježe se tijekom cijelog liječenja. Bolesnici koji su razvili ortostatsku hipotenziju za vrijeme liječenja bortezomibom (injiciran intravenski) nisu imali znakove ortostatske hipotenzije prije liječenja bortezomibom. U većine je bolesnika bilo potrebno liječiti ortostatsku hipotenziju. Manjina bolesnika s ortostatskom hipotenzijom doživjela je sinkope.

Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila akutno povezana s bolus infuzijom bortezomibom. Mehanizam ovog događaja nije poznat, premda djelomično može biti posljedica autonomne neuropatije. Autonomna neuropatija može biti povezana s bortezomibom ili bortezomib može pogoršati postojeće stanje kao što su dijabetička neuropatija ili neuropatija kod amiloidoze. Savjetuje se oprez kad se liječe bolesnici koji imaju sinkopu u anamnezi i primaju lijekove za koje se zna da su povezani s hipotenzijom ili koji su dehidrirani zbog rekurentnog proljeva ili povraćanja. Liječenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagodbu antihipertenzivnih lijekova, rehidraciju ili primjenu mineralokortikoida i/ili simpatomimetika. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječnički savjet ako osjete simptome omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, od engl. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Bili su prijavljeni slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod bolesnika koji su primali bortezomib.

PRES je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a može biti predstavljeno napadajima, hipertenzijom, glavoboljom, letargijom, smetenošću, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Za potvrdu dijagnoze koristi se prikaz mozga, po mogućnosti magnetska rezonancija (MRI, od engl. Magnetic Resonance Imaging). U bolesnika u kojih se razvije PRES, mora se prekinuti primjena Bortezomiba Alpha-Medical.

Zatajenje srca

Tijekom liječenja bortezomibom prijavljen je akutni razvoj ili egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca i/ili novonastalo smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula. Zadržavanje tekućine može biti predisponirajući čimbenik za pojavu znakova i simptoma zatajenja srca. Bolesnike s čimbenicima rizika za razvoj ili s postojećom bolešću srca mora se pomno pratiti.

Elektrokardiogramske pretrage

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolirani slučajevi produljenja QT intervala, ali uzročno posljedična povezanost nije ustanovljena.

Plućni poremećaji

U rijetkim slučajevima prijavljena je akutna difuzna infiltrativna bolest pluća nepoznate etiologije, kao što je pneumonitis, intersticijska pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) u bolesnika koji su primali bortezomib (vidjeti dio 4.8). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Preporučuje se napraviti rendgenogram pluća prije liječenja, da posluži kao početni nalaz u slučaju mogućih plućnih promjena nakon liječenja. U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), bolesnicima se mora napraviti brza dijagnostička obrada, te ih je potrebno liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika prije nastavka liječenja bortezomibom. Tijekom kliničkog ispitivanja, dva bolesnika (od 2) koji su primali visoku dozu citarabina (2 g/m² na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata s daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsa akutne mijeloične leukemije umrla su od ARDS na početku liječenja, a ispitivanje je bilo prekinuto. Stoga se ne preporučuje ovaj kombinirani režim s istodobnom primjenom visokih doza citarabina (2g/m² na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata.

Oštećenje bubrega

Bubrežne komplikacije česte su kod bolesnika s multiplim mijelomom. Bolesnike s oštećenjem bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Bortezomib metaboliziraju enzimi jetre. Izlaganje bortezomibu povećano je kod bolesnika s umjerenom ili teško oštećenom jetrom; te bolesnike treba liječiti smanjenim dozama Bortezomiba Alpha-Medical i pomno ih pratiti na znakove toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Jetrene reakcije

U rijetkim je slučajevima zabilježeno zatajenje jetre u bolesnika s ozbiljnim podležećim zdravstvenim stanjem koji su istodobno primali koji su primali bortezomib i konkomitantne lijekove. Druge prijavljene jetrene reakcije uključuju povišenje jetrenih enzima, hiperbilirubinemiju i hepatitis. Takve promjene mogu biti reverzibilne nakon prekida terapije bortezomibom (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

S obzirom da je bortezomib citotoksičan i može brzo uništiti zločudne plazma stanice i stanice limfoma plaštenih stanica, mogu se javiti komplikacije sindroma lize tumora. Rizik od sindroma lize tumora postoji u bolesnika s velikom tumorskom masom prije liječenja. Te je bolesnike potrebno pomno pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Istodobno primjenjeni lijekovi

Bolesnike treba pomno pratiti kada primaju bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Potreban je oprez kad se bortezomib kombinira sa supstratima enzima CYP3A4- ili CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

Potrebitno je potvrditi normalnu funkciju jetre i s oprezom pristupiti bolesnicima koji uzimaju oralne hipoglikemike (vidjeti dio 4.5).

Reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima

Manje su često prijavljenje reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis s osipom i proliferativni glomerulonefritis. Primjena bortezomiba mora se prekinuti ako se pojave ozbiljne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazuju da je bortezomib slabi inhibitor izoenzima citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovi ograničenog doprinosa (7%) enzima CYP2D6 metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da će fenotip slabog CYP2D6 metabolizatora utjecati na cijelokupnu raspoloživost bortezomiba.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak ketokonazola, jakog CYP3A4 inhibitora na farmakokineticu bortezomiba (primjenjenog intravenski), pokazalo je prosječno povećanje AUC bortezomiba za 35% (CI90% [1,032 do 1,772]) na temelju podataka o 12 bolesnika. Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike kad im se daje bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

U ispitivanju interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak omeprazola, jakog inhibitora CYP2C19 na farmakokineticu bortezomiba (primjenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokineticu bortezomiba na temelju podataka o 17 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak rifampicina, jakog CYP3A4 induktora, na farmakokineticu bortezomiba (primjenjenog intravenski), pokazalo je prosječno smanjenje AUC bortezomiba za 45% na temelju podataka o 6 bolesnika. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena

bortezomiba i jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i Gospine trave), jer djelotvornost može biti smanjena.

U istom ispitivanju interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku bortezomiba na temelju podataka o 7 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak melfalana i prednizona na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je srednje povećanje AUC bortezomiba od 17% na temelju podataka o 21 bolesniku. To se ne smatra klinički značajnim.

Tijekom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija je bila manje često, a hiperglykemija često zabilježena u bolesnika s dijabetesom koji su primali oralne hipoglikemike. U bolesnika na terapiji oralnim antidijabeticima koji se liječe Bortezomibom Alpha-Medical može biti potrebno pomno praćenje razine glukoze u krvi i prilagodba doze antidijabetika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti bortezomibu tijekom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitani.

U nekliničkim ispitivanjima bortezomib nije imao učinke na embrionalno/fetalni razvoj štakora i kunića pri najvišim dozama koje su ženke mogle podnijeti. Nisu provedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila učinak bortezomiba na porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Bortezomib Alpha-Medical se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje Bortezomibom Alpha-Medical. Ako se Bortezomib Alpha-Medical primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme primanja ovog lijeka, bolesnicu se mora upozoriti na mogući rizik za fetus.

Talidomid je poznata teratogena djelatna tvar za ljude koja uzrokuje teška po život opasna oštećenja po rođenju. Talidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće te kod žena reproduktivne dobi osim ako nisu ispunjeni svi uvjeti Programa prevencije trudnoće za talidomid tvrtke Celgene. Bolesnici koji primaju Bortezomib Alpha-Medical u kombinaciji s talidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za talidomid.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bortezomib u majčino mljeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, za vrijeme liječenja Bortezomibom Alpha-Medical potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja bortezomiba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bortezomib Alpha-Medical može imati umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bortezomib Alpha-Medical može biti vrlo često povezan s umorom, često s omaglicom, manje često sa sinkopom i ortostatskom/posturalnom hipotenzijom i često sa zamagljenim vidom. Stoga bolesnici moraju biti oprezni tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima i treba im savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima ako osjete te simptome (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave koje su manje često bile prijavljene tijekom liječenja bortezomibom uključuju zatajenje srca, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i rijetku autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bortezomibom jesu mučnina, proljev, zatvor, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenijska, periferna neuropatija (uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjeni apetit, dispnea, osip, herpes zoster i mialgija.

Tablični sažetak nuspojava

Multipli mijelom

Za nuspojave u Tablici 7 ispitivači su smatrali da postoji barem mogućnost ili vjerojatnost uzročno-posljedične povezanosti s bortezomibom. Ove nuspojave temelje se na integriranom setu podataka od 5476 bolesnika od kojih je 3996 bilo liječeno bortezomibom u dozi $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ te je uvršteno u Tablicu 7. Sveukupno, bortezomib je primijenjen za liječenje multiplog mijeloma u 3974 bolesnika.

Nuspojave u dalnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$); manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 7 bila je verzija 14.1 MedDRAe.

Također su uključene nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 7: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih bortezomibom u kliničkim ispitivanjima i nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji[#]

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija
	Manje često	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije *, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, infekcija virusom herpesa*, herpetični meningoencefalitis#, bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (ječmenac), influenca, celulitis, infekcija povezana s proizvodom, kožna infekcija*, infekcija uha*, infekcija stafilokokom, infekcija zuba**
	Rijetko	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barrovim virusom, genitalni herpes, tonsilitis, mastoiditis, sindrom umora nakon virusa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Zloćudna novotvorina, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih stanica, izraslina, Mycosis fungoides, dobroćudna novotvorina*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Često Manje često Rijetko	Trombocitopenija *, neutropenija *, anemija* Leukopenija*, limfopenija* Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija# Diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecificirani poremećaj trombocita, trombotička mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku pururu) #, nespecificirani poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često Rijetko	Angioedem#, preosjetljivost* Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija tipa III posredovana imunokompleksima
Endokrini poremećaju	Manje često Rijetko	Cushingov sindrom*, hipertireoza*, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona Hipotireoza

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Poremećaji metabolizma prehrane	Vrlo često Često Manje često Rijetko	Smanjeni apetit Dehidracija, hipokalijemija*, hiponatrijemija*, abnormalna glukoza u krvi*, hipokalcijemija*, abnormalni enzimi*, Sindrom lize tumora, izostanak uspješnog rasta*, hipomagenzijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcijemija*, hipernatrijemija*, abnormalna mokraćna kiselina*, dijabetes melitus*, zadržavanje tekućine Hipermagnezijemija*, acidoza, neravnoteža elektrolita*, preopterećenje tekućinom, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, poremećaj metabolizma, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht, pojačani apetit, netolerancija na alkohol
Poremećaji oka	Često Manje često Rijetko	Oticanje oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis* Krvarenje u oku*, infekcija kapka*, halacion#, blefaritis#, upala oka*, diplopija, suho oko*, iritacija oka*, bolno oko, pojačano suzenje, iscijedak iz oka Kornealne lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecificirani poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različiti stupnjevi oštećenja vida (do sljepoće)*
Poremećaji uha i labirinta	Često Manje često Rijetko	Vertigo* Disakužija (uključujući tinnitus)*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću), nelagoda uha Krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecificirani poremećaj uha
Psihijatrijski poremećaji	Često Manje često Rijetko	Poremećaji i smetnje raspoloženja *, anksiozni poremećaj* Poremećaji i smetnje spavanja* Mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, konfuzija*, nemir Suicidne misli*, poremećaj prilagodbe, delirij, smanjen libido

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	<p>Vrlo često</p> <p>Često</p> <p>Manje često</p> <p>Rijetko</p>	<p>Neuropatijska, periferna senzorna disestezija*, neuralgija*</p> <p>Motorička neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), omaglica*, disguezija*, letargija, glavobolja*</p> <p>Tremor, periferna senzorimotorička neuropatija, diskinezija*, poremećaji ravnoteže i koordinacije malog mozga*, gubitak pamćenja (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom stražnje reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, poremećaj napadaja*, postherpetička neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pozornosti, abnormalni refleksi*, parosmija</p> <p>Cerebralno krvarenje *, intrakranijalno krvarenje (uključujući subarahnoidalno)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski napadaj, koma, neravnoteža autonomnog živčanog sustava, autonomna neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog debla, cerebrovaskularni poremećaj, lezije korijena živca, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kralježnične moždine, nespecificirani kognitivni poremećaj, motorna disfunkcija, nespecificirani poremećaj živčanog sustava, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréov sindrom#, demijelinizirajuća polineuropatija#</p>
Srčani poremećaji	<p>Manje često</p> <p>Rijetko</p>	<p>Tamponada srca#, kardiopulmonalni arest *, fibrilacija srca (uključujući atrijsku), srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pektoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izljev)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija</p> <p>Undulacija atrija, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok), Torsade de pointes, nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest</p>

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija *
	Manje često	Cerebrovaskularni događaj#, duboka venska tromboza*, krvarenje*, tromboflebitis (uključujući površinski), kolaps cirkulacije (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine*, hematomi (uključujući perirenalne)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularna)*
	Rijetko	Periferna embolija, limfedem, bljedoča, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispnea*, epistaksia, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, kašalj**
	Manje često	Plućna embolija, pleuralni izljev, plućni edem (uključujući akutni), plućno alveolarno krvarenje#, bronhospazam, kronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija dišnih putova*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, piskanje
	Rijetko	Respiracijska insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkaloza, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*, hipokapnija*, intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suhoča grla, povećana sekrecija gornjih dišnih puteva, iritacija grla, sindrom gornjih dišnih puteva koji je uzrok kašlja
Poremećaji jetre i žuči	Često	Abnormalni jetreni enzimi*
	Manje često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis*, kolestaza
	Rijetko	Zatajenje jetre, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvarenje jetre, kolelitijaza

Klasifikacija organskog sustava	Incidencija	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Često Manje često Rijetko	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev*, konstipacija, Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, dispepsija, stomatitis*, distenzija abdomena, orofaringealna bol*, bolovi u abdomenu (uključujući gastrointestinal bol i bol slezene)*, poremećaj u ustima*, flatulencija Pankreatitis (uključujući kronični) *, hematemeza, oticanje usnica*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog crijeva, ileus)*, nelagoda u abdomenu, ulceracije u ustima*, enteritis*, gastritis*, krvarenje desni, gastroeozofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući clostridium difficile)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna upala*, disfagija, sindrom iritabilnog crijeva, nespecificirani gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti*, poremećaj žlijezda slinovnica* Akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, nemogućnost kontroliranja stolice, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscijedak, orofaringealni mjehurići*, bol usnica, periodontitis, analna fisura, promjene uobičajenog rada crijeva, proktalgija, abnormalna stolica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Manje često Rijetko	Osip*, pruritus*, eritem, suha koža Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatozra, izbijanje kožnih promjena uzrokovoano toksičnim učinkom lijeka, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, poremećaj dlake*, petehije, ekhimoza, lezije kože, purpura, kožna masa*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, mjehur*, poremećaj pigmentacije *Kožna reakcija, Jessnerova limfocitna infiltracija, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka stopalo), potkožno krvarenje, Livedo reticularis, kožna induracija, papule, reakcija fotoosjetljivosti, seboreja, hladan znoj, nespecificirani kožni poremećaj, eritoza, kožni čirevi, poremećaj noktiju

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često Često Manje često Rijetko	Bol u kostima i mišićima* Mišićni spazmi*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost Mišićni trzaji, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osjećaj težine Rabdomioliza,sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, Izljev u zglobovima, bol u čeljusti, poremećaj kostiju, infekcije i upale mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često Manje često Rijetko	Oštećenje bubrega* Akutno zatajenje bubrega, kronično zatajenje bubrega*, infekcija mokraćnog sustava*, znakovi i simptomi mokraćnog sustava*, hematurija*, retencija mokraće, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakizurija Iritacija mjehura
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često Rijetko	Vaginalno krvarenje, genitalna bol*, erektilna disfunkcija Poremećaj testisa*, prostatitis, poremećaj dojki u žena, osjetljivost epididimisa, epididimitis, bol zdjelice, ulceracija na vulvi
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	Rijetko	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Često Manje često Rijetko	Pireksija*, umor, astenija Edem (uklj. periferni), trnci, bol*, slabost* Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja*, edem lica*, reakcija na mjestu injiciranja*, poremećaj sluznice*, bol u prsištu, poremećaj hodanja, osjećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane s kateterom*, promjene žedi*, nelagoda u prsištu, osjećaj promjene temperature tijela*, bol na mjestu injiciranja* Smrt (uključujući iznenadnu), multiorgansko zatajenje, krvarenje na mjestu injiciranja*, hernija (uključujući hijatus)*, poremećaj cijeljenja*, upala, flebitis na mjestu injiciranja*, osjetljivost, ulkus, iritabilnost, bol u prsištu ne-srčanog podrijetla, bol na mjestu katetera, osjećaj stranog tijela

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Pretrage	Često	Pad tjelesne težine
	Manje često	Hiperbilirubinemija*, abnormalan nalaz proteina*, povećana težina, abnormalan krvni nalaz*, povišen C-reaktivni protein
	Rijetko	Abnormalni plinovi u krvi*, abnormalnosti elektrokardiograma (uključujući QT produljenje)*, abnormalan međunarodni normalizirani omjer (INR)*, snižen pH želuca, povećana agregacija trombocita, povišen troponin I, identifikacija virusa i serologija*, abnormalan nalaz urina*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Pad, kontuzija
	Rijetko	Reakcije transfuzije, lomovi*, tresavica*, ozljeda lica, ozljeda zgloba*, opekljene, laceracija, proceduralna bol, radijacijeske ozljede*
Operativni i medicinski postupci	Rijetko	Aktivacija makrofaga

NOS = nije inače specificirano

* Grupiranje više od jednog MedDRA standardnog izraza

Nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji

Limfom plaštenih stanica (MCL)

Sigurnosni profil bortezomiba u 240 bolesnika s MCLom liječenih s $1,3 \text{ mg/m}^2$ bortezomiba u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksurubicinom i prednizonom (VcR-CAP), naspram 242 bolesnika liječenih rituksimabom, ciklofosfamidom, doksurubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] bio je relativno sukladan onom zapaženom u bolesnika s multiplim mijelomom s glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne identificirane nuspojave povezane s primjenom kombiniranog liječenja (VcR-CAP) bile su infekcija hepatitisom B ($< 1\%$) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidencije ovih događaja u obje skupine, ukazale su na to da se ove nuspojave ne mogu pripisati samom bortezomibu. Značajne razlike u populaciji bolesnika s limfomom plaštenih stanica kada se usporede s ispitivanjima s bolesnicima s multiplim mijelomom bile su $\geq 5\%$ viša incidencija hematoloških nuspojava (neutropenijska, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlakavosti.

Nuspojave identificirane poput onih s incidencijom $\geq 1\%$, slične ili veće incidencije u VcR-CAP skupini s barem mogućom ili vjerojatnom uzročnom povezanošću s komponentama skupine VcR-CAP, navedene su u Tablici 8 ispod. Također su uključene nuspojave identificirane u skupini VcR-CAP za koje su ispitivači smatrali da imaju barem moguću ili vjerojatnu uzročnu povezanost s bortezomibom na temelju povijesnih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Nuspojave u dalnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 8 bila je verzija 16 MedDRAe.

Tablica 8: Nuspojave u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih s VcR-CAP u kliničkom ispitivanju

Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija*
	Često	Sepsa (uključujući septički šok)*, herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), infekcija virusom herpesa*, bakterijske infekcije*, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, glivična infekcija*, herpes simpleks*
	Manje često	Hepatitis B, infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Manje često	Pancitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost*
	Manje često	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Hipokalijemija *, abnormalna vrijednost glukoze u krvi *, hiponatrijemija*, dijabetes melitus*, retencija tekućine
	Manje često	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje spavanja*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatijski, motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzornomotorna neuropatija, omaglica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Manje često	Neravnoteža autonomnog živčanog sustava
Poremećaji oka	Često	Abnormalan vid*
Poremećaji sluha i labirinta	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Manje često	Vertigo*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću)
Srčani poremećaji	Često	Fibrilacija srca (uključujući atrisku), aritmija*, srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	Manje često	Kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok)
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje
	Manje često	Akutni respiratori distres sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem

		(uključujući akutni)
Klasifikacija organskih sustava	Incidencija	Incidencija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev *, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealna bol *, gastritis*, ulceracije u ustima*, nelagoda u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna upala*, bol u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)*, poremećaj u ustima*
	Manje često	Kolitis (uključujući clostridium difficile)*
Poremećaji jetre i žući	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj rada jetre)
	Manje često	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Poremećaj kose*
	Često	Pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazmi*, bol u mišićima i kostima*, bol u ekstremitetu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Infekcije urinarnog trakta*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija*, umor, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni), trnci, reakcije na mjestu injekcije*, malaksalost*
Pretrage	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalna analiza proteina*, smanjena tjelesna težina, povećana težina

* Grupiranje više od jednog standardnog MedDRA termina

Opis odabranih nuspojava

Reaktivacija virusa herpes zoster

Multipli mijelom

Antivirusna profilaksa se primijenila u 26% bolesnika u skupini koja je primala B+M+P. Incidencija herpes zostera u skupini bolesnika koja je primala B+M+P bila je 17% u onih kojima se nije primjenila antivirusna profilaksa, u usporedbi s 3% bolesnika kojima se primijenila antivirusna profilaksa.

Limfom plaštenih stanica

Antivirusna profilaksa bila je primijenjena u 137 od 240 bolesnika (57%) u VcR-CAP skupini. Incidencija herpes zostera među bolesnicima u VcR-CAP skupini bila je 10,7% za bolesnike kojima nije bila primijenjena antivirusna profilaksa u usporedbi s 3,6% za bolesnike kojima je primijenjena antivirusna profilaksa (vidjeti dio 4.4).

Reaktivacija hepatitis B virusa (HBV) i infekcija

Limfom plaštenih stanica

Infekcija HBV-om sa smrtonosnim ishodima pojavila se kod 0,8% (n=2) bolesnika u skupini koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksurubicin, vinkristin i prednizon; R-CHOP) i u 0,4% (n=1) bolesnika koji su primali bortezomib u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksurubicinom i prednizonom (VcR-CAP). Ukupna incidencija infekcija hepatitisom B bila je slična u bolesnika liječenih s VcR-CAP i liječenih s R-CHOP (0,8% odnosno 12%).

Periferna neuropatija u kombiniranim režimima

Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je bortezomib bio primijenjen kao uvodno liječenje u kombinaciji s deksametazonom (ispitivanje IFM-2005-01), i deksametazonom-talidomidom (ispitivanje MMY-3010), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici u nastavku:

Tablica 9: Incidencija periferne neuropatije tijekom uvodnog liječenja u odnosu na toksičnost i prekid liječenja radi periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BTDX (N = 130)
Incidencija PN (%)				
Svi stupnjevi PN	3	15	12	45
≥ Stupanj 2 PN	1	10	2	31
≥ Stupanj 3 PN	< 1	5	0	5
Prekid zbog PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristin, doksurubicin, deksametazon; BDx=BORTEZOMIB, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon;

BTDX=Bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: Periferna neuropatija je uključila standardne termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Linfom plaštenih stanica

U ispitivanju LYM-3002 u kojem je bortezomib primijenjen s ciklofosfamidom, doksurubicinom i prednizonom (R-CAP), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici u nastavku:

Tablica 10: Incidencija periferne neuropatije u ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu liječenja radi periferne neuropatije

	VcR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidencija PN (%)		
Svi stupnjevi PN	30	29
≥ Stupanj 2 PN	18	9
≥ Stupanj 3 PN	8	4
Prekid zbog PN (%)	2	< 1

VcR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksurubicin i prednizon; R-CHOP= rituksimab, ciklofosfamid, doksurubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

Periferna neuropatija uključila je standardne izraze: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzorno-motorna neuropatija

Stariji bolesnici s MCL-om

42,9% i 10,4% bolesnika u VcR-CAP skupini bilo je u dobi unutar raspona 65-74 godina odnosno \geq 75 godina starosti. Iako su bolesnici u dobi od \geq 75 godina, podnosili lošije i VcR-CAP i R-CHOP, stopa ozbiljnih nuspojava u VcR-CAP skupini bila je 68%, u usporedbi s 42% u R-CHOP skupini.

Primjetne razlike sigurnosnog profila bortezomiba primijenjenog kao monoterapija suputano u odnosu na intravensku primjenu

U ispitivanju faze III bolesnici koji su primili bortezomib suputano u odnosu na intravensku primjenu, ukupno su imali 13% manju incidenciju nuspojava stupnja toksičnosti 3 ili više, koje su proizašle iz liječenja i 5% manju incidenciju prekida primjene bortezomiba. Ukupna incidencija proljeva, gastrointestinalne i abdominalne boli, astenijskih stanja, infekcija gornjih dišnih putova i perifernih neuropatija, bila je 12%-15% niža u skupini suputane primjene nego u intravenskoj skupini. Dodatno, incidencija perifernih neuropatija stupnja 3 ili više bila je 10% niža, a stopa prekida primjene zbog perifernih neuropatija bila je 8% niža za suputano skupinu u usporedbi s intravenskom skupinom.

Šest posto bolesnika imalo je nuspojave na mjestu suputane primjene, uglavnom crvenilo. Medijan od 6 dana bio je potreban za prolazak nuspojave, a kod dvoje bolesnika bila je potrebna promjena doze. Dvoje (1%) bolesnika imalo je teške reakcije; 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidenca smrti za vrijeme liječenja bila je 5% u skupini liječenoj suputano a 7% u skupini liječenoj intravenski. Incidenca smrti od "Progresije bolesti" bila je 18% u suputanoj skupini i 9% u intravenskoj skupini.

Ponavljanje liječenja u bolesnika s relapsom multiplog mijeloma

U ispitivanju u kojem se liječenje bortezomibom primijenilo ponovno kod 130 bolesnika s relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režim liječenja koji je uključivao bortezomib, najčešći štetni događaji svih stupnjeva, koji su se pojavili u barem 25% bolesnika bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), proljev (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stupnjeva i periferna neuropatija stupnja \geq 3 bile su uočene u 40% odnosno 8,5% bolesnika.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U bolesnika je predoziranje dozom koja je više od dvostruko veća od preporučene bilo povezano s akutnim početkom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa smrtnim ishodima. Za neklinička ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije, vidjeti dio 5.3.

Specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom nije poznat. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znakove bolesnika te im pružiti odgovarajuće potporne mjere za održavanje krvnog tlaka (kao što je tekućina, presorni lijekovi i/ili inotropni lijekovi) i tjelesne temperature (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, ostali antineoplastici

ATK oznaka: L01XG01

Mehanizam djelovanja

Bortezomib je inhibitor proteasoma. On je posebno oblikovan da inhibira aktivnost poput kimotripsina 26S proteasoma u stanicama sisavaca. 26S proteasom je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinirane proteine. Put ubikvitin - proteasom igra ključnu ulogu u regulaciji prometa specifičnih proteina i tako održava homeostazu unutar stanica. Inhibicijom 26S proteasoma sprječava se ova ciljana proteoliza i utječe na višestruku kaskadu signala unutar stanica, što naposjetku rezultira smrću stanica raka. Bortezomib je visoko selektivan za proteasome. U koncentraciji od $10 \mu\text{M}$, bortezomib ne inhibira niti jedan od probranih raznih receptora i proteaza i pokazuje više nego 1500 puta veću selektivnost prema proteasomima nego sljedećem enzimu prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteasoma ocjenjivala se *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib razdvaja od proteasoma uz $t_{1/2}$ od 20 minuta, pokazujući tako da je inhibicija proteasoma bortezomibom reverzibilna.

Bortezomibom posredovana inhibicija proteasoma utječe na stanice raka na više načina, uključujući između ostalog, iako to nije jedini način, i promjenu regulacijskih proteina koji kontroliraju odvijanje staničnog ciklusa i aktivaciju nuklearnog faktora kappa B (NF-kB). Inhibicija proteasoma rezultira zastojem staničnog ciklusa i apoptozom. NF-kB je transkripcijski čimbenik čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorigeneze, uključujući rast i preživljjenje stanica, angiogenezu, interakcije između stanica i metastaze. Kod mijeloma, bortezomib utječe na sposobnost interakcija stanica mijeloma s mikrookolišem koštane srži. Pokusi su pokazali da je bortezomib citotoksičan za razne vrste stanica raka i da su stanice raka osjetljivije od normalnih stanica na proapoptotičke učinke inhibicije proteasoma. Bortezomib smanjuje rast tumora *in vivo* u mnogim nekliničkim modelima tumora, uključujući multipli mijelom.

Podaci ispitivanja *in vitro*, *ex-vivo* i na životinjskim modelima pokazuju da bortezomib povećava diferencijaciju i aktivnost osteoblasta i inhibira funkciju osteoklasta. Ovi su učinci bili primijećeni u bolesnika s multiplim mijelomom koji su imali uznapredovalu osteolitičku bolest i liječili su se bortezomibom.

Klinička djelotvornost u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom

Prospektivno, međunarodno, randomizirano (1:1) kliničko ispitivanje faze III otvorenog tipa (MMY-3002 VISTA) koje je uključilo 682 bolesnika, provedeno je da bi se utvrdilo hoće li bortezomib ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$) primijenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji s melfalanom ($9 \text{ mg}/\text{m}^2$) i prednizonom ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) rezultirati boljim vremenom do progresije bolesti (TTP od engl. *time to progression*) u usporedbi s melfalanom ($9 \text{ mg}/\text{m}^2$) i prednizonom ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Liječenje se primjenjivalo tijekom najviše 9 ciklusa (približno 54 tjedna) i prekinuto je u početnoj fazi zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 71 godina, 50% bili su muškarci, 88% bili su bijele rase a medijan rezultata funkcionalnog stanja po Karnofskom za bolesnike je bio 80. Bolesnici su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, medijan hemoglobina od $105 \text{ g}/\text{l}$, i medijan broja trombocita od $221,5 \times 10^9/\text{l}$. Slični udjeli bolesnika imali su klirens kreatinina $\leq 30 \text{ ml}/\text{min}$ (3% u svakoj skupini).

U vrijeme unaprijed planirane privremene analize postigla se primarna mjera ishoda, vrijeme do progresije te je bolesnicima u M+P skupini studije bilo ponuđeno liječenje B+M+P. Medijan praćenja iznosio je 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljjenju napravilo se uz medijan praćenja od 60,1 mjeseci. Primijećeno je statistički značajno veće preživljjenje u skupini liječenoj s B+M+P (HR=0,695; p=0,00043) usprkos naknadnim terapijama koje uključuju liječenje Bortezomibom Alpha-Medical. Medijan preživljjenja za skupinu koja je primala B+M+P bio je 56,4 mjeseci u odnosu na 43,1 za skupinu koja je primala M+P. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti nakon finalnog ažuriranja podataka o preživljenju u ispitivanju VISTA

Mjera ishoda djelotvornosti	B + M + P (n = 344)	M + P (n = 338)
Vrijeme do progresije		
događaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijan ^a (95% CI)	20,7 mjeseci (17,6, 24,7)	15,0 mjeseci (14,1, 17,9)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-vrijednost ^c	0,000002	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijan ^a (95% CI)	18,3 mjeseci (16,6, 21,7)	14,0 mjeseci (11,1, 15,0)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-vrijednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljenje*	176 (51,2)	211 (62,4)
Događaji (smrti) n (%)		
Medijan ^a (95% CI)	56,4 mjeseci (52,8, 60,9)	43,1 mjeseci (35,3, 48,3)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-vrijednost ^c	0,00043	
Stopa odgovora	n = 337	n = 331
Populacija ^e n = 668		
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrijednost ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Redukcija u serumskom M-proteinu		
Populacija ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vrijeme do prvog odgovora u CR + PR		
Medijan	1,4 mjeseca	4,2 mjeseca
Medijan^a trajanje odgovora		
CR ^f	24,0 mjeseci	12,8 mjeseci
CR + PR ^f	19,9 mjeseci	13,1 mjeseci
Vrijeme do sljedeće terapije	224 (65,1)	260 (76,9)
Događaji n (%)		
Medijan ^a (95% CI)	27,0 mjeseci (24,7, 31,1)	19,2 mjeseci (17,0, 21,0)
Omjer hazarda ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-vrijednost ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meierova analiza.

^b Procjena omjera hazarda (HR) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: β_2 -mikroglobulinu, albuminu i regiji. Omjer hazarda manji od 1 pokazuje da VMP ima prednost.

^c Nominalna p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rank testu prilagođenom za čimbenike stratifikacije: β_2 -mikroglobulina, albumina i regije.

^d p-vrijednost za stopu odgovora (CR+PR) iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođenog za čimbenike stratifikacije.

^e Populacija s odgovorom uključuje bolesnike koji imaju mjerljivu bolest na početku ispitivanja.

^f CR=Kompletni odgovor; PR=Parcijalni odgovor. EBMT kriteriji

^g Svi randomizirani bolesnici sa sekrecijskom bolešću.

* Ažurirano preživljenje na temelju medijana trajanja praćenja od 60,1 mjesec CI=Interval pouzdanosti

Bolesnici kod kojih je transplantacija matičnih stanica prikladna

Dva randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) bila su provedena radi utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti bortezomiba u dvostrukoj ili trostrukoj kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, kao uvodno liječenje prije transplantacije matičnih stanica u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01 bortezomib u kombinaciji s deksametazonom [BDx, n=240] bio je usporen s vinkristinom-doksorubicinom-deksametazonom [VDDx, n=242]. Bolesnici u BDx skupini primili su četiri 21 dnevna ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ primijenjen intravenski dva puta na tjedan 1., 4., 8. i 11. dana), i oralni deksametazon (40 mg/dan od 1. do 4. i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, te 1. do 4. dan u 3. i 4. ciklusu).

Autologne transplantate matičnih stanica primilo je 198 (82%) bolesnika odnosno 208 (87%) bolesnika u VDDx i BDx skupinama; većina bolesnika prošla je jednu transplantaciju. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 57 godina, 55% bili su muškarci i 48% bolesnika imalo je citogenetiku visokog rizika. Medijan trajanja liječenja bio je 13 tjedana za skupinu VDDx i 11 tjedana za BDx skupinu. Medijan broja ciklusa koje su primile obje skupine bio je 4 ciklusa. Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bio je post-indukcijska stopa odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine koja je primala Bortezomib u kombinaciji s deksametazonom. Sekundarni ishod djelotvornosti uključio je posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju IFM-2005-01

Mjere ishoda	BDx	VDDx	OR; 95% CI; P vrijednost ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populacija)	N = 242 (ITT populacija)	
RR (Postindukcijska) *CR + nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (Posttranslacijska) ^b CR + nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	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

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=Populacija bolesnika s namjerom liječenja; RR=stopa odgovora; B=Bortezomib; BDx=Bortezomib, deksametazon; VDDx=vinkristin, dokсорубицин, deksametazon; VGPR=vrlo dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda.

* Primarni ishod

a OR za stope odgovora temeljeno na Mantel-Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel-Haenszelovog testa.

b Odnosi se na stope odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike koji su prošli drugu transplantaciju (42/240 [18%] u BDx skupini i 52/242 [21%] u VDDx skupini).

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži B.

U ispitivanju MMY-3010 uvodno liječenje bortezomibom u kombinaciji s talidomidom i deksametazonom [BTDx, n=130] bilo je uspoređeno s liječenjem talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Bolesnici u BTDx skupini primili su šest 4-tjedna ciklusa, od kojih je svaki uključivao Bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ primijenjen dva puta na tjedan 1., 4., 8. i 11. dan, nakon čega je uslijedilo 17-dnevno razdoblje odmora od 12. do 28. dana), deksametazon (40 mg primijenjeno oralno 1. do 4. i 8. do 11. dan), i talidomid (primijenjen oralno 50 mg na dan 1.-14. dan, doza povišena na 100 mg 15.-28. dana a nakon toga na 200 mg na dan).

Jednu autolognu transplantaciju matičnih stanica primilo je 105 (81%) bolesnika odnosno 78 (61%) bolesnika u BTDX i TDx skupini. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u BTDX odnosno TDx skupini, bio je 57 naspram 56 godina, 99% naspram 98% bolesnika bili su bijele rase, a 58% naspram 54% bili su muškarci. U BTDX skupini 12% bolesnika bili su citogenetički svrstani u skupinu visokog rizika naspram 16% bolesnika u TDx skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 24,0 tjedna, i medijan broja primljenih ciklusa liječenja bio je 6,0, te je bio dosljedan unutar liječenih skupina.

Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su postindukcijske i posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine s bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom i talidomidom. Sekundarne mjere ishoda uključile su preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Table 13: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY-3010

Mjere ishoda	BTDX	TDx	OR; 95% CI; P vrijednost ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populacija)	N = 127 (ITT populacija)	
*RR (Postindukcijska) CR + nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22) ; < 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27) ; < 0,001 ^a
*RR (Posttransplantacijska) CR + nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87) ; 0,001 ^a
CR + nCR + PR % (95% CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57) ; < 0,001 ^a

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletног odgovora; ITT=populacija bolesnika uključenih u ispitivanje; RR=stopa odgovora; B=Bortezomib; BTDX=Bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda;

* Primarna mjera ishoda

a OR za stope odgovora temeljeno na Mantel Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p vrijednosti

Cochran Mantel Haenszelovog testa.

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži B

Klinička djelotvornost kod relapsa ili refraktornog multiplog mijeloma

Sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba (primijenjenog intravenskom injekcijom) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² procjenjivale su se u 2 ispitivanja: randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u usporedbi s deksametazonom (Dex) u 669 bolesnika s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno bili primili 1-3 linije terapije te ispitivanju faze II u jednoj skupini od 202 bolesnika s relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje 2 linije terapije i u kojih je bolest napredovala za vrijeme posljednje terapije.

U ispitivanju faze III, liječenje bortezomibom značajno je produljilo vrijeme do progresije bolesti i dovelo do značajno produljenog preživljenja te značajno veće stope odgovora u usporedbi s liječenjem deksametazonom (vidjeti tablicu 14) u svih bolesnika, kao i u bolesnika koji su prethodno primili 1 liniju terapije. Kao posljedica unaprijed planirane privremene analize, skupini koja je primala deksametazon liječenje je zaustavljeno na preporuku radne skupine koja je pratila ispitivanja i svim je bolesnicima nakon toga ponuđeno liječenje bortezomibom bez obzira na stanje bolesti. Zbog ovog ranog prelaska na drugi lijek, medijan trajanja praćenja preživjelih bolesnika bio je 8,3 mjeseca. I u bolesnika koji su bili refraktorni na zadnje prethodno liječenje i onih koji nisu bili refraktorni, ukupno

preživljenje bilo je značajno dulje i stopa odgovora bila je značajno viša u skupini koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih bolesnika, 245 (37%) bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Parametri odgovora kao i TTP ostali su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib neovisno o dobi. Bez obzira na razinu beta2-mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri djelotvornosti (vrijeme do progresije i ukupno preživljenje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib.

U populaciji s refraktornom bolešću u ispitivanju faze II, odgovore na liječenje je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo, a odgovor se procjenjivao prema kriterijima Europske skupine za presađivanje koštane srži. Medijan preživljenja svih uključenih bolesnika bio je 17 mjeseci (raspon <1 do 36+ mjeseci). Ovo je preživljenje bilo veće od medijana preživljenja od šest do devet mjeseci koje su očekivali ispitivači savjetnici kod populacije sličnih bolesnika. Prema multivarijantnoj analizi, stopa odgovora nije ovisila o vrsti mijeloma, funkcionalnom stanju, deleciji kromosoma 13 ili broju i vrsti prethodnih liječenja. Bolesnici koji su prethodno primili 2 do 3 terapijske sheme imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a bolesnici koji su prethodno primili više od 7 terapijskih shema imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

Tablica 14: Sažetak ishoda bolesti u ispitivanjima faze III (APEX) i faze II

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Svi bolesnici		1 linija prethodnog liječenja		> 1 linije prethodnog liječenja		≥ 2 prethodne linije
Odnos događaja i vremena	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
TTP, dani [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Jednogodišnje preživljavanje, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najbolji odgovor (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + M R	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijan trajanja dani (mjeseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vrijeme do odgovora CR + PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

^aPopulacija bolesnika s namjerom liječenja (ITT od eng. Intent to treat).

b p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa; analiza po liniji liječenja isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima;
p < 0,0001

c Populacija s terapijskim odgovorom uključuje bolesnike koji su imali mjerljivu bolesti na početku liječenja i primili su najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.

d p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za čimbenike stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima

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

TTP-Vrijeme do progresije bolesti

CI=Interval pouzdanosti

B=Bortezomib; Dex=deksametazon

CR=Kompletan odgovor; nCR=blizu kompletanog odgovora

PR=Parcijalni odgovor; MR=Minimalni odgovor

U ispitivanju faze II, bolesnici koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor kod liječenja samo bortezomibom mogli su primiti visoku dozu deksametazona zajedno s bortezomibom. Prema planu ispitivanja, bolesnici su mogli primiti deksametazon ako je njihov odgovor na liječenje samo bortezomibom bio slabiji od optimalnog. Ukupno je 74 bolesnika, koje se moglo procijeniti, primilo deksametazon u kombinaciji s bortezomibom. Osamnaest posto bolesnika postiglo je ili je imalo poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] uz kombinirano liječenje.

Klinička djelotvornost uz supkutunu primjenu bortezomiba u bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju neinferiornosti, faze III uspoređena je djelotvornost i sigurnost supkutane primjene bortezomiba, u odnosu na intravensku primjenu. U ispitivanje su uključena 222 bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1, kako bi primili bortezomib $1,3 \text{ mg/m}^2$ bilo supkutano ili intravenski u 8 ciklusa.

Bolesnicima koji nisu dostigli optimalni odgovor (manje od potpunog terapijskog odgovora [CR, od engl. Complete Response]) na liječenje samo bortezomibom, nakon 4 ciklusa, bilo je dozvoljeno primanje 20 mg deksametazona dnevno, na dan primjene i dan poslije primjene bortezomiba.

Bolesnici s osnovnom perifernom neuropatijom stupnja ≥ 2 ili s brojem trombocita $< 50\,000/\mu\text{l}$ bili su isključeni. U ukupno 218 bolesnika bila je moguća procjena odgovora.

Ovo ispitivanje doseglo je svoj primarni cilj, neinferiornost u stopi odgovora (CR+PR) nakon 4 ciklusa samostalno primijenjenog bortezomiba za oba puta primjene, i supkutano i intravenski, 42% u obje skupine. Dodatno, ishodi djelotvornosti povezani sa sekundarnim odgovorom i vremenom do događaja pokazali su dosljedne rezultate za supkutnu i intravensku primjenu (tablica 15).

Tablica 15: Sažetak analize djelotvornosti usporedbe supkutane i intravenske primjene bortezomiba

	Skupina koja je primala intravenski bortezomib	Skupina koja je primala supkutani bortezomib
Populacija procjenjiva na odgovor	n = 73	n = 145
Stopa odgovora u 4. ciklusu n (%)		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrijednost ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopa odgovora u 8. ciklusu n (%)		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrijednost ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija namijenjena za liječenje^b	n = 74	n = 148
TTP, mjeseci	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Omjer hazarda (95% CI) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p-vrijednost ^d		0,38657
Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)

Omjer hazarda (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
p-vrijednost ^d	0,295	
Jednogodišnje ukupno preživljenje (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-vrijednost za hipotezu neinferiornosti u SC skupni ostaje na najmanje 60% stope odgovora u IV skupini.

^b 222 ispitanika bilo je uključeno u ispitivanje; 221 ispitanik bio je liječen bortezomibom

^c Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

^d Log rank test prilagođen za čimbenike stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

^e Medijan trajanja praćenja je 11,8 mjeseci

Kombinirano liječenje bortezomibom s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL-MMY-3001)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III, usporednih skupina, bilo je provedeno sa 646 bolesnika kod kojih se uspoređivala sigurnost i djelotvornost bortezomiba plus pegilirani liposomalni doksorubicin naspram monoterapije bortezomibom, u bolesnika s multiplim mijelomom koji su barem jednom prethodno liječeni, te kod kojih nije došlo do progresije dok su primali antraciklinsko liječenje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je TTP dok su sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile OS ili ORR (CR+PR), prema kriterijima Europske Skupine za Krv i Transplantaciju Srži (EBMT).

Planom ispitivanja definirana prijevremena analiza (temeljeno na 249 TTP događaja) bila je okidač za prijevremeni završetak ispitivanja djelotvornosti. Ova prijevremena analiza je pokazala redukciju TTP rizika za 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) za bolesnike koji su liječeni kombinacijskom terapijom bortezomiba i pegiliranog liposomalnog doksorubicina. Medijan TTP-a bio je 6,5 mjeseci za bolesnike na monoterapiji bortezomibom u usporedbi s 9,3 mjeseci za bolesnike na kombiniranoj terapiji bortezomib plus pegilirani liposomalni doksorubicin. Ovi rezultati, iako nisu zreli, sačinjavali su planom ispitivanja definiranu konačnu analizu.

Kombinirano liječenje bortezomibom s deksametazonom

Radi nepostojanja bilo kakve izravne usporedbe između bortezomiba i bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom u bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom, provedena je statistička analiza odgovarajućih parova, radi usporedbe rezultata nerandomizirane skupine bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045), s rezultatima koji su dobiveni u skupini na monoterapiji bortezomibom iz različitih ispitivanja faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.

Analiza odgovarajućih parova je statistička metoda u kojoj se bolesnici u liječenoj skupini (npr. bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom) i bolesnici u usporednoj skupini (npr. bortezomibom) učine usporedivima s obzirom na zbujuće čimbenike, tako da se individualno uparuju ispitanici u ispitivanju. Ovo umanjuje učinke uočenih zbujućih čimbenika kada se procjenjuje učinak liječenja koristeći nerandomizirane podatke.

Identificirano je 127 odgovarajućih parova. Analiza je pokazala poboljšani ORR (CR+PR) (omjer izgleda 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (omjer hazarda 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p=0,008$), TTP (omjer hazarda 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p=0,001$) za bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom nad monoterapijom bortezomibom.

Dostupni su ograničeni podaci o ponovljenom liječenju bortezomibom pri relapsu multiplog mijeloma. Otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom, MMY-2036 (RETRIEVE), bilo je provedeno kako bi se utvrdile djelotvornost i sigurnost ponovljenog liječenja bortezomibom na stotinu i trideset bolesnika (≥ 18 godina starosti) s multiplim mijelomom koji su prethodno barem imali parcijalan odgovor na režim koji je uključivao bortezomib bili su ponovno liječeni nakon progresije.

Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započela je primjena bortezomiba uz zadnju toleriranu dozu od $1,3 \text{ mg/m}^2$ (n=93) ili $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ (n=37) te je primijenjen 1., 4., 8. i 11. dan svaka 3 tjedna do maksimalno 8 ciklusa, bilo kao jedini lijek ili u kombinaciji s deksametazonom u skladu sa standardnim liječenjem. Deksametazon je bio primijenjen u kombinaciji s bortezomibom u 83 bolesnika u 1. ciklusu, te u dodatnih 11 bolesnika koji su deksametazon primili tijekom ponovnog liječenja bortezomibom.

Primarna mjera ishoda bio je najbolje potvrđen odgovor na liječenje procijenjen prema EBMT kriterijima. Ukupna najbolja stopa odgovora (CR + PR), na ponovljeno liječenje u 130 bolesnika, bila je 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Klinička djelotvornost kod prethodno neliječenog limfoma plaštenih stanica (MCL)

Ispitivanje LYM 3002 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III koje je usporedivalo djelotvornost i sigurnost kombinacije bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina i prednizona (VcR-CAP; n=243) s onima kombinacije rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina, i prednizona (R-CHOP; n=244) u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (Stadij II, III ili IV). Bolesnici u skupini liječenoj s VcR-CAP primili su bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$; 1., 4., 8., 11. dan, dani perioda odmora 12-21), rituksimab 375 mg/m^2 i.v. 1. dan; ciklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. 1. dan; doksorubicin 50 mg/m^2 i.v. 1. dan i prednizon 100 mg/m^2 peroralno 1. do 5. dan 21-dnevнog ciklusa liječenja bortezomibom. Bolesnicima za koje je odgovor na liječenje prvi put zabilježen u 6. ciklusu, primijenjena su dva dodatna ciklusa liječenja. Primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljjenje bez progresije na temelju ocjene Nezavisnog odbora za procjenu (od engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni ishodi su uključili, vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma (od engl. time to next anti-lymphoma treatment, TNT), trajanje intervala bez liječenja (od engl. treatment free interval TFI), ukupnu stopu odgovora (od engl. overall response rate, ORR) i stopu kompletног odgovora (od engl. Complete response, CR/CRu), ukupno preživljjenje (od engl. overall survival, OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i karakteristike bolesti na početku ispitivanja općenito su bile dobro izbalansirane unutar dvije liječene skupine: medijan dobi bolesnika bio je 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bijele rase, a 32% azijskog porijekla, 69% bolesnika imalo je pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na limfom plaštenih stanica, 54% bolesnika imalo je skor Internacionallnog indeksa prognoze (od engl. International Prognostic Index, IPI) ≥ 3 , i 76% imalo je stadij IV bolesti. Trajanje liječenja (medijan=17 tjedana) i trajanje praćenja (medijan=40 mjeseci) bili su usporedivi u obje liječene skupine. Medijan od 6 ciklusa primili su bolesnici u obje liječene skupine, a 14% ispitanika u VcR-CAP skupini i 17% bolesnika u R-CHOP skupini primilo je 2 dodatna ciklusa. Većina bolesnika u obje skupine završilo je liječenje, 80% u VcR-CAP skupini i 82% u R-CHOP skupini. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 16:

Tablica 16: **Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja LYM-3002**

Mjera ishoda djelotvornosti	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ITT bolesnici	243	244	
Preživljjenje bez progresije (IRC)^a			
Dogadjaji n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medijan < 0,001 ^c (95% CI) (mjeseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrijednost ^d < 0,001
Stopa odgovora			
n: bolesnici procjenjivi na odgovor	229	228	
Ukupni kompletni odgovor (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrijednost ^g =0,007
Ukupni odgovor (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722)

			p-vrijednost ^g =0,275
--	--	--	----------------------------------

a Temeljeno na ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci).

b Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu stratificiranom prema IPI riziku i stadiju bolesti. Omjer hazarda < 1 ukazuje na prednost za VcR-CAP.

c Temeljeno na Kaplan-Meierovim procjenama.

d Temeljeno na Log rank testu stratificiranom s IPI rizikom i stadijem bolesti.

e Koristi se Mantel-Haenszelova procjena zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice, s IPI rizikom i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima.

Omjera izgleda (OR) > 1 ukazuje na prednost za VcR-CAP.

f Uključuje sve CR + CRu, prema IRC, koštanu srž i LDH.

g P-vrijednost Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa, s IPI i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima.

h Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR prema IRC neovisno o potvrdi koštanom srži i LDH.

CR=Kompletni odgovor; CRu=Nepotvrdeni kompletni odgovor; PR=Djelomični odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Omjer hazarda;

OR=Omjer izgleda; ITT=Populacija namijenjena za lijeчењe

Medijan preživljjenja bez progresije prema procjeni ispitivača bio je 30,7 mjeseci u VcR-CAP skupini i 16,1 mjeseci u R-CHOP skupini (omjer hazarda [HR]=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za VcR-CAP liječenu skupinu u odnosu na R-CHOP skupinu bila je zapožena za TTP (medijan 30,5 naspram 16,1 mjesec), TNT (medijan 44,5 naspram 24,8 mjeseci) i TFI (medijan 40,6 naspram 20,5 mjeseci).

Medijan trajanja kompletног odgovora bio je 42,1 mjesec u VcR-CAP skupini u usporedbi s 18 mjeseci u R-CHOP skupini. Trajanje ukupnog odgovora bilo je 21,4 mjeseca duže u VcR-CAP skupini (medijan 36,5 mjeseci naspram 15,1 mjeseci u R-CHOP skupini). Konačna analiza ukupnog preživljjenja bila je provedena nakon medijana praćenja od 82 mjeseca. Medijan ukupnog preživljjenja bio je 90,7 mjeseci za VcR-CAP skupinu u usporedbi s 55,7 mjeseci za R-CHOP skupinu (HR=0,66; p=0,001). Zapožena razlika konačnih medijana ukupnog preživljjenja između 2 liječene skupine bila je 35 mjeseci.

Bolesnici prethodno liječeni zbog amiloidoze lakih lanaca (AL)

Provđeno je ispitivanje otvorenog, nerandomiziranog tipa faze I/II da bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba u bolesnika prethodno liječenih zbog amiloidoze lakih lanaca (AL). Nisu bili primjećeni novi sigurnosni pokazatelji tijekom ispitivanja, a konkretno bortezomib nije pogoršao oštećenja ciljnih organa (srce, bubreg i jetra). U eksplorativnoj analizi djelotvornosti, stopa odgovora od 67,3% (uključujući CR stopu od 28,6%) prema mjerenu hematološkom odgovoru (M-protein) bila je zabilježena u 49 procijenjenih bolesnika liječenih maksimalnim dopuštenim dozama od 1,6 mg/m² na tjedan i 1,3 mg/m² dvaput na tjedan. U ovim kohortama prema dozi, kombinirana stopa jednogodišnjeg preživljjenja iznosila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomiba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu i u limfomu plaštenih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, sigurnost i farmakokinetika u jednoj skupini bolesnika, provedeno od strane Skupine za dječju onkologiju (engl. *Childrens Oncology Group*), procijenilo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovno uvedenu kemoterapiju s više lijekova u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s limfoidnim malignim bolestima (pre-B-stanična akutna limfoblastična leukemija [ALL], T-stanična ALL i T-stanični limfoblastični limfom [LL]). Učinkovito ponovno uvođenje režima kemoterapije s više lijekova bilo je primijenjeno u 3 bloka. Bortezomib je bio primijenjen samo u 1. i 2. bloku zbog izbjegavanja mogućeg preklapanja toksičnosti s istodobno primijenjenim lijekovima u bloku 3.

Kompletni odgovor (engl. *complete response*, CR) bio je procijenjen na kraju 1. bloka. U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18 mjeseci od dijagnoze (n = 27) stopa kompletног odgovora bila je 67% (95% CI: 46, 84); stopa četveromjesečnog preživljjenja bez dogadaja bila je 44% (95% CI: 26, 62). U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18-36 mjeseci od dijagnoze (n = 33) stopa kompletнog odgovora bila je 79% (95% CI: 61, 91) i stopa četveromjesečnog preživljjenja bez dogadaja bila je 73%

(95% CI: 54, 85). Stopa kompletног odgovora u bolesnika s T-staničnom ALL s prвim relapsom (n = 22) bio je 68% (95% CI: 45, 86) i stopa četveromjesečnog preživljjenja bez događaja bila je 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o djelotvornosti smatraju se neuvjerljivima (vidjeti dio 4.2).

Ukupno je bilo uključeno i procijenjeno na sigurnost 140 bolesnika s ALL ili LL; medijan dobi bio je 10 godina (raspon od 1 do 26). Nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja kada je bortezomib bio dodan standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj kemoterapiji za pre-B-staničnu ALL. Sljedeće nuspojave (stupnja \geq 3) zabilježene su u većoj incidenciji kod režima liječenja koji sadrži bortezomib u usporedbi s ispitivanjem s povijesnom kontrolom u kojem je osnovni režim davan samostalno: u 1. bloku periferна senzorna neuropatija (3% naspram 0%); ileus (2,1% naspram 0%); hipoksija (8% naspram 2%). Nisu dostupne informacije o mogućim posljedicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Također su zabilježene više incidencije za infekcije sa stupnjem \geq 3 neutropeniјe (24% naspram 19% u 1. bloku i 22% naspram 11% u 2. bloku), povišen ALT (17% naspram 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% naspram 6% u 1. bloku i 21% naspram 12% u 2. bloku), te hiponatrijemija (12% naspram 5% u 1. bloku i 4% naspram 0 u 2. bloku).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene bolus doze od $1,0 \text{ mg/m}^2$ odnosno $1,3 \text{ mg/m}^2$ u 11 bolesnika s multiplim mijelomom čije su vrijednosti klirensa kreatinina bile više od 50 ml/min , srednje vrijednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze iznosile su 57 odnosno 112 ng/ml . Nakon sljedećih doza, primjećene srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi bile su u rasponu od 67 do 106 ng/ml kod doze od $1,0 \text{ mg/m}^2$ i 89 do 120 ng/ml kod doze od $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Nakon intravenske bolusne ili supkutane injekcije u dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ primijenjene bolesnicima s multiplim mijelomom ($n=14$ u intravenskoj skupini, $n=17$ u supkutanoj skupini), ukupna sistemska izloženost nakon primjene ponovljenih doza (AUC_{trajanja}) bila je jednaka za supkutane i intravenske primjene. C_{max} nakon supkutane primjene ($20,4 \text{ ng/ml}$) bila je niža nego kod intravenske primjene (223 ng/ml). AUC_{trajanja} omjera geometrijske sredine bila je $0,99$; a 90% interval pouzdanosti bio je $80,18\%$ - $122,80\%$.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije (V_d) bortezomiba kretao se u rasponu od 1659 l do 3294 l nakon jednokratne ili ponovljene intravenske primjene doze od $1,0 \text{ mg/m}^2$ ili $1,3 \text{ mg/m}^2$ bolesnicima s multiplim mijelomom. Ovi podaci ukazuju da se bortezomib znatno distribuira u periferна tkiva. U rasponu koncentracije bortezomiba od $0,01$ do $1,0 \mu\text{g/ml}$, vezanje za proteine ljudske plazme in vitro u prosjeku je iznosilo $82,9\%$. Udio bortezomiba vezanog za proteine plazme nije ovisio o koncentraciji.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre i ljudskim izoenzimima citokroma P450 s ekspresijom cDNK pokazuju da se bortezomib primarno metabolizira oksidacijom putem enzima citokroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je deboronacija čime se oblikuju dva deboronirana metabolita koji se nakon toga hidroksiliraju do nekoliko metabolita. Deboronirani metaboliti bortezomiba ne djeluju kao inhibitori 26S proteasoma.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon višekratnog doziranja kretao se u rasponu od 40 - 193 sata. Bortezomib se brže eliminira nakon prve doze u usporedbi sa sljedećim dozama. Srednji ukupni tjelesni klirens nakon prve doze iznosio je 102 l/h kod doze od $1,0 \text{ mg/m}^2$ i 112 l/h kod doze od $1,3 \text{ mg/m}^2$, a nakon sljedećih doza kretao se u rasponu od 15 to 32 l/h kod doze od $1,0 \text{ mg/m}^2$ i 18 do 32 l/h kod doze od $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenio se u ispitivanju faze I tijekom prvog ciklusa liječenja, uključujući primarno 61 bolesnika s primarno solidnim tumorima i raznim stupnjevima oštećenja jetre u dozama bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m².

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije promijenilo prema dozi normalizirani AUC bortezomiba. Međutim, srednje vrijednosti AUC normalizirane prema dozi bile su povećane za približno 60% u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre preporučuje se niža početna doza i te bolesnike treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.2, tablica 6).

Oštećenje bubrega

Provđeno je farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su bili podijeljeni prema vrijednostima klirensa kreatinina (CrCL) u sljedeće skupine: normalno (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), blago (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), umjерено (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) i teško (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Skupina bolesnika na dijalizi koji su primali dozu nakon dijalize također je bila uključena u ispitivanje (n=8). Bolesnicima su bile primijenjene intravenske doze od 0,7 do 1,3 mg/m² bortezomiba dva puta na tjedan. Izloženost bortezomibu (prema dozi normalizirani AUC i C_{max}) bila je usporediva unutar svih skupina (vidjeti dio 4.2).

Dob

Farmakokinetika bortezomiba bila je okarakterizirana nakon primjene intravenske bolusne injekcije dva puta tjedno u dozi od 1,3 mg/m² u 104 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2-16 godina) s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize klirens bortezomiba povećava se s porastom površine tijela (engl. *body surface area*, BSA). Geometrijska sredina (%CV) klirensa bila je 7,79 (25%) l/h/m², volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) l/m², i poluvijek eliminacije bio je 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA učinak, drugi demografski podaci poput dobi, tjelesne težine i spola nisu imali klinički značajne učinke na klirens bortezomiba. BSA-normalizirani klirens bortezomiba u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onim zabilježenim u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pri koncentracijama od samo 3,125 µg/ml, što je bila najniža koncentracija koja se ispitivala, bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturalne kromosomske aberacije) u *in vitro* testu kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO od engl. Chinese hamster ovary).

Bortezomib nije bio genotoksičan kad se ispitivao *in vitro* mutagenim testom (Amesov test) i *in vivo* mikronukleusnim ispitivanjem u miševa.

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića pokazala su embrio-fetalne letalne učinke pri dozama toksičima za majku, ali nije bilo izravne embrio-fetalne toksičnosti u dozama nižim od onih toksičnih za majku. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na plodnost, ali napravljena je procjena reproduktivnih tkiva u ispitivanjima opće toksičnosti. U šestomjesečnom ispitivanju na štakorima primijećeni su degenerativni učinci na testise i jajnike. Stoga postoji velika vjerojatnost da bi bortezomib mogao utjecati na plodnost kako u mužjaka, tako i u ženke. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na perinatalni i postnatalni razvoj.

U ispitivanjima opće toksičnosti u više ciklusa koja su provedena u štakora i majmuna, glavni ciljni organi bili su probavni sustav, što se očitovalo povraćanjem i/ili proljevom; hematopoetska i limfatična tkiva što se očitovalo citopenijama u perifernoj krvi, atrofijom limfnog tkiva i krvotvornom

hipocelularnošću koštane srži; periferna neuropatija (primijećena u majmuna, miševa i pasa) koja je uključivala aksone senzornih živaca; i blage promjene na bubrežima. Svi ti ciljni organi djelomično su se ili potpuno oporavili nakon prestanka liječenja.

Na temelju ispitivanja na životinjama čini se da je prolazak bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ako uopće postoji, a važnost tog nalaza za ljude nije poznata.

Ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije u majmuna i pasa pokazala su da su intravenske doze koje su približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze izražene na temelju mg/m² povezane s povećanjem broja otkucaja srca, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. U pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagirale na akutnu intervenciju primjene lijekova s pozitivnim inotropnim učinkom ili presornih lijekova. Štoviše, u ispitivanjima na psima bilo je primjećeno blago povećanje korigiranog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
dušik

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Rekonstituirana otopina

Rekonstituirana otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine do primjene odgovornost su korisnika. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni je 8 sati pri temperaturi od 25°C uz čuvanje u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. Ukupno vrijeme čuvanja rekonstituiranog lijeka, prije primjene, ne smije prijeći 8 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (staklo tipa I) sa sivim bromobutilnim čepom te aluminijskim *flip-off* zatvaračem s plastičnom kapicom, koja sadrži 3,5 mg bortezomiba.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu za jednokratnu primjenu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Bortezomib je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme Bortezomiba Alpha-Medical. Koristite rukavice i drugu zaštitnu odjeću kako bi se spriječio dodir s kožom.

Aseptična tehnika - mora se strogo poštovati tijekom cijelog postupka rukovanja bortezomibom, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Bortezomib Alpha-Medical je za intravensku ili supkutanu primjenu. Bortezomib Alpha-Medical ne smije se primjenjivati intratekalno.

Upute za pripremu

Bortezomib Alpha-Medical mora rekonstituirati zdravstveni djelatnik.

Intravenska injekcija

Svaku boćicu od 8 ml Bortezomiba Alpha-Medical treba pažljivo rekonstituirati pomoću 3,5 ml 9 mg/ml otopine natrijevog klorida za injekciju (0,9 %), uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa boćice. Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7.

Prije primjene rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, rekonstituiranu otopinu treba baciti.

Supkutana injekcija

Svaka boćica od 8 ml Bortezomiba Alpha-Medical mora se rekonstituirati pomoću 1,4 ml 9 mg/ml otopine natrijevog klorida za injekciju (0,9 %), uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa boćice. Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7. Prije primjene rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, rekonstituiranu otopinu treba baciti.

Zbrinjavanje

Bortezomib Alpha-Medical namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.,
Dragutina Golika 36,
10000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-781716538

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

24.06.2015. /24.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.05.2021.