

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg
Pakovanje: bočica, staklena, 1 x 1 mg

Proizvođač: **1. TEVA PHARMACEUTICAL WORKS PRIVATE LIMITED
COMPANY**

Adresa: **2. PLIVA HRVATSKA D.O.O.**
1. Tancsics Mihaly 82, Godollo, Mađarska
2. Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

Podnosilac zahteva: **TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Makenzijeva 24, Beograd - Vračar**

1. IME LEKA

Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži: 1 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola)

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Pre rekonstitucije: beo do skoro beo prašak ili kolač.

Posle rekonstitucije: bistar do bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bortezomib Pliva, kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome ili deksametazonom, indikovano je za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno okončali bar jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili su nepodobni za nju.

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom, indikovano je u terapiji odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a kod kojih se ne može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom, indikovano je za indukcionu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom kod kojih se može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Bortezomib Pliva, u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom *mantle* ćelija koji nisu pogodni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje se mora započeti i sprovesti pod nadzorom lekara specijaliste koji poseduje stručnost i iskustvo u primeni hemioterapije. Zdravstveni radnik mora rekonstituisati lek Bortezomib Pliva.

Doziranje tokom lečenja progresivnog multiplog mijeloma (odnosi se na pacijente koji su prethodno dobili bar jedan terapijski ciklus)

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Monoterapija

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje kao intravenska injekcija u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u jednom terapijskom ciklusu lečenja, koji traje 21 dan, lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj period od ukupno tri nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti kod kojih je postignuta kompletna remisija, nakon postignutog odgovora, prime još dva dodatna terapijska ciklusa leka Bortezomib Pliva. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa leka Bortezomib Pliva. Treba da prođe najmanje 72 sata između primene uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Preporučeno podešavanje doze tokom lečenja i ponovnog započinjanja terapije

Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba prekinuti pri pojavi bilo kakvih nehematoloških toksičnosti 3. stepena ili bilo kakvih hematoloških toksičnosti 4. stepena, osim neuropatije, kako je opisano u daljem tekstu (pogledati takođe odeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, lečenje lekom Bortezomib Pliva može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo jave pri najnižoj dozi, treba razmotriti prekid terapije lekom Bortezomib Pliva, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je lek Bortezomib Pliva izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti kako je prikazano u Tabeli 1 (videti odeljak 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti lekom Bortezomib Pliva samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika lečenja.

Tabela 1: Preporučeno* prilagođavanje doze u slučaju neuropatije izazvane lekom Bortezomib Pliva

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze i režima (videti odeljak 4.4)
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezije) bez bola ili gubitka funkcije	Nije potrebno prilagođavanje doze
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; utiče ograničavajuće na dnevne aktivnosti (ADL - <i>Activites Daily Living</i>)**)	Smanjiti dozu na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim davanja leka Bortezomib Pliva na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi; ograničena samostalna nega ADL***)	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Pliva dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom Bortezomib Pliva, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lek davati jednom nedeljno
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana urgentna intervencija) i/ili ozbiljna neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Pliva

*Na osnovu prilagođavanja doze u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva. Stepenovanje je zasnovano na NCI Zajedničkim kriterijumima Toksičnosti CTCAE v 4.0

** Dnevne aktivnosti ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, upotrebu telefona, rukovanje novcem, itd.

*** Samostalna nega ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lekova i

odsustvo vezanosti za krevet.

Kombinovana terapija sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, se primenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj tronedeljni period se smatra jednim terapijskim ciklusom. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između dve uzastopne primene leka Bortezomib Pliva.

Pegilovani doksorubicin inkorporiran u liposome se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa lekom Bortezomib Pliva kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sata nakon primene leka Bortezomib Pliva.

Moguće je primeniti 8 ovakvih terapijskih ciklusa sve dok pacijenti podnose terapiju i nije došlo do progresije. Pacijenti koji postižu potpuni odgovor mogu nastaviti sa terapijom u najmanje dva ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ukoliko to zahteva terapiju nakon 8 ciklusa. Pacijenti čije koncentracije paraproteina nastavljaju da se smanjuju nakon 8 terapijskih ciklusa takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok podnose terapiju i dok i dalje odgovaraju na terapiju.

Za dodatne informacije koje se tiču pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg, se primenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno u toku dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj tronedeljni period se smatra jednim terapijskim ciklusom. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 20 mg, 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana u terapijskom ciklusu od 21 dan.

Pacijenti koji postižu odgovor ili kod kojih je stanje stabilno nakon primenjena 4 terapijska ciklusa, mogu nastaviti da dobijaju istu kombinaciju još najviše 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se tiču deksametazona, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doze u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom

Za doziranje leka Bortezomib Pliva, prilagođavanje doze u kombinovanoj terapiji treba da prati smernice o izmeni doze opisane u delu o monoterapiji.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su nepodobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednisonom

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskim putem u kombinaciji sa

oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. – 4. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje dva puta nedeljno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana. U periodu 5. – 9. ciklusa, lek Bortezomib Pliva se primenjuje jednom nedeljno, 1., 8., 22. i 29. dana. Treba da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva

I melfalan i prednizon treba primeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dana prve nedelje svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

Tabela 2: Preporučeno doziranje za lek Bortezomib Pliva u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

primena leka Bortezomib Pliva dva puta nedeljno (Ciklus 1-4)												
Nedelja	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	Dan 4	Dan 8	Dan 11	pauza	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

primena leka Bortezomib Pliva jednom nedeljno (Ciklus 5-9)												
Nedelja	1				2	3	4	5	6			
B (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	--	Dan 8	pauza	Dan 22	Dan 29	pauza			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	pauza	--	--	pauza			

B = Bortezomib Pliva, M = melfalan, P = prednizon

Preporuka za podešavanje doza prilikom terapije i ponovnog započinjanja kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/L$, a ANC (*absolute neutrophil count*) tj. apsolutni broj neutrofila treba da bude veći $\geq 1,0 \times 10^9/L$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Tabela 3: Podešavanje doze u toku narednih ciklusa leka Bortezomib Pliva u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<u>Hematološka toksičnost u toku ciklusa:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija stepena 4 ili trombocitopenija, ili trombocitopenija sa krvarenjem 	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sledećem ciklusu.
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/L$ ili ANC $\leq 0,75 \times 10^9/L$ na dan primene leka Bortezomib Pliva (izuzev dana 1) 	Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti.

<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko više doza leka Bortezomib Pliva u ciklusu nije primenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jedonedeljne primene) 	<p>Dozu leka Bortezomib Pliva treba smanjiti za 1 dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2, ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)</p>
<p><i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i></p>	<p>Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija lekom Bortezomib Pliva može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2, ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). U slučaju neuropatskog bola izazvanog lekom Bortezomib Pliva i/ili periferne neuropatije, pričekati sa primrnom i/ili prilagođavati terapiju lekom Bortezomib Pliva kao što je označeno u Tabeli 1.</p>

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu konsultovati Sažetak karakteristika leka koji je odobren nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (indukciona terapija)

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Primenjuju se četiri terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 17-dnevni period bez primene leka (od 12-28. dana). Ovaj period od 4 nedelje (28 dana) smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Bortezomib Pliva.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg, 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva.

Talidomid se primenjuje oralno u dozi od 50 mg dnevno od 1. do 14. dana i ukoliko se doza dobro podnosi, nakon toga se može povećati na 100 mg od 15. do 28. dana, i nakon toga dalje na 200 mg dnevno počev od ciklusa 2 (videti Tabelu 4).

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa sa ovom kombinacijom lekova. Preporučuje se da pacijenti koji su dostigli najmanje parcijalan odgovor prime 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje leka Bortezomib Plivau kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

B + Dx	Ciklusi 1 do 4				
	Nedelja	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	
B + Dx + T	Ciklus 1				
	Nedelja	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	D n 1, 4	Dan 8,11	pauza	pauza
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	—	—
	T 100 mg ^a	—	—	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	—
	Ciklus 2 do 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	pauza
	T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	—	—

B=Bortezomib Pliva ; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Doza talidomida se može povećati na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se 50 mg dobro podnosi i na 200 mg počev od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi

^b Do 6. ciklusa se može davati pacijentima koji dostignu najmanje parcijalan odgovor nakon 4 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju

Za lek Bortezomib Pliva preporuka za prilagođavanje doze zbog neuropatije se nalazi u Tabeli 1. Dodatno, kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutskim lekovima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz Sažetka karakteristika leka.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija (MCL)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (B+R-CAP)

Lek Bortezomib Pliva, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje (21 dan) se smatra terapijskim ciklusom. Preporučuje se davanje leka Bortezomib Pliva u 6 ciklusa, iako se kod pacijenata čiji je prvi terapijski odgovor dokumentovan tek u 6. ciklusu, mogu primeniti dva dodatna terapijska ciklusa leka Bortezomib Pliva. Potrebno je da prođe najmanje 72 sata između primene dve uzastopne doze leka Bortezomib Pliva.

Sledeći lekovi se mogu primenjivati 1. dana svakog tronedelnog terapijskog ciklusa kao intravenska infuzija: rituksimab u dozi od 375 mg/m², ciklofosfamid u dozi od 750 mg/m² i doksorubicin u dozi od 50 mg/m².

Prednizon se primenjuje oralno u dozi od 100 mg/m², 1., 2., 3., 4. i 5. dana svakog terapijskog ciklusa sa lekom Bortezomib Pliva .

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelećenim limfomom mantle ćelija

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 100\ 000$ ćelija/mikrolitru, a apsolutni broj neutrofila treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru
- Broj trombocita mora biti $\geq 75\ 000$ ćelija /mikrolitru, kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestriranom slezinom
- Hemoglobin mora biti u vrednostima $\geq 8\text{g/dL}$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Terapija lekom Bortezomib Pliva se mora obustaviti u slučaju pojave nehematološke toksičnosti povezane sa bortezomibom, stepena ≥ 3 (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti stepena ≥ 3 (videti takođe odeljak 4.4). Za prilagođavanje doze, pogledati Tabelu 5 u daljem tekstu.

Faktori stimulacije kolonija granulocita se mogu primeniti u slučaju hematološke toksičnosti, u skladu sa standardnom lokalnom praksom. Profilaktičku primenu faktora stimulacije granulocitnih kolonija treba razmotriti u slučaju ponavljanog kašnjenja u primeni ciklične terapije. Transfuziju trombocita za lečenje trombocitopenije treba razmotriti kada je to klinički opravdano.

Tabela 5: Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelećenim limfomom mantle ćelija

Toksičnost	Podršavanje doze ili odlaganje terapije
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija stepena ≥ 3 sa groznicom, neutropenija stepena 4 u trajanju dužem od 7 dana, broj trombocita $< 10\ 000$ ćelija/mikrolitru 	<p>Primena leka Bortezomib Pliva mora biti prekinuta na 2 nedelje, dok apsolutni broj neutrofila (ANC) ne dostigne vrednost od ≥ 750 ćelija/mikrolitru, i broj trombocita $\geq 25\ 000$ ćelija/mikrolitru.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko se nakon obustave terapije bortezomibom toksičnost ne povuče do gore definisanih vrednosti, terapija lekom Bortezomib Pliva se mora potpuno obustaviti. • Ukoliko se toksičnost povuče, tj. kod pacijenta se dostignu vrednosti ANC ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita od $\geq 25\ 000$ ćelija/mikrolitru, lek Bortezomib Pliva se može ponovo uvesti u terapiju, u dozi umanjenoj za jedan dozni interval (od $1,3\ \text{mg/m}^2$ do $1\ \text{mg/m}^2$, ili od $1\ \text{mg/m}^2$ do $0,7\ \text{mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita $< 25\ 000$ ćelija/mikrolitru ili je vrednost ANC < 750 ćelija/mikrolitru na dan primene leka Bortezomib Pliva (pod uslovom da nije 1. dan svakog ciklusa) 	Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se</i>	Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba obustaviti dok

<p><i>smatra da je povezana sa primenom leka Bortezomib Pliva</i></p>	<p>se simptomi toksičnosti ne vrata bar do nivoa 2. Nakon toga se terapija lekom Bortezomib Pliva može nastaviti sa dozom umanjenom za jedan dozni interval (od 1,3 mg/m² do 1 mg/m², ili od 1 mg/m² do 0,7 mg/m²). Za neuropatski bol povezan sa terapijom lekom Bortezomib Pliva, i/ili perifernu neuropatiju, treba pričekati sa primenom i/ili izmeniti dozu leka Bortezomib Pliva, kako je to navedeno u Tabeli 1</p>
---	--

Dodatno, kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutcima, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze imajući u vidu rizik od toksičnosti, u skladu sa preporukama iz SmPC drugih primenjenih lekova.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nema podataka koji bi ukazivali da je podešavanje doze neophodno kod pacijenta starijih od 65 godina, sa multiplim mijelomom ili limfomom *mantle* ćelija.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi bortezomiba kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za visokodoznu hemioterapiju sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze, tako da ne postoje preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

U studiji sa pacijentima prethodno nelečenim od limfoma *mantle* ćelija, 42,9% pacijenata koji su dobijali bortezomib je bilo staro između 65-74 godine, dok je 10,4% pacijenata bilo starije od 75 godina. Kod pacijenata starijih od 75 godina, oba terapijska režima (B+R-CAP), kao i R-CHOP, su bila slabije tolerisana (videti odeljak 4.8).

Oštećenje jetre

Kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje doze i treba primenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre terapiju treba započeti sa nižom dozom leka Bortezomib Pliva koja iznosi 0,7 mg/m² po injekciji tokom prvog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m², na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju (videti Tabelu 6 i odeljke 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Preporučena korekcija početne doze leka Bortezomib Pliva kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre

Stepen oštećenja jetre*	Nivo bilirubina	Nivo SGOT (AST)	Prilagođavanje početne doze
Blago	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Nema
	≥ 1,0 x – 1,5 x ULN	Bilo koje vrednosti	Nema
Umereno	> 1,5 x – 3,0 x ULN	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu leka Bortezomib Pliva na 0,7 mg/m ² tokom prvog terapijskog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na
Teško	> 3 x ULN	Bilo koje vrednosti	

			osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
--	--	--	--

Skraćenice:

SGOT – serumna glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – aspartat aminotransferaza

ULN – gornja granica normalnog opsega

* Zasnovano na NCI klasifikaciji za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umereno, teško)

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina ($CL_{cr} > 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$); stoga, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ($CL_{cr} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), koji nisu na dijalizi. S obzirom na to da se koncentracija leka Bortezomib Pliva može smanjiti tokom dijalize, lek treba primeniti nakon završene dijalize (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Ne preporučuje se primena leka Bortezomib Pliva kod dece mlađe od 18 godina, usled nedostatka podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti u navedenom uzrastu (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Način primene

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, je namenjen samo za intravensku primenu.

Lek Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju ne treba primenjivati na drugi način.

Intratekalna primena bortezomiba je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška Bortezomib Pliva, 1mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter ispira 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum hlorida za injekcije. Treba da prođe bar 72 sata do ponovne primene leka Bortezomib Pliva .

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, potražite odgovarajuće informacije u Sažetku karakteristika tih lekova.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na bortezomib, bor ili bilo koju pomoćnu supstancu (navedene u odeljku 6.1).

Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se Bortezomib Pliva daje u kombinaciji sa nekim drugim lekovima, za dodatne kontraindikacije treba konsultovati Sažetke karakteristika tih lekova.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Bortezomib Pliva primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, potrebno je pročitati Sažetke karakteristika tih lekova pre započinjanja terapije lekom Bortezomib Pliva. Kada se primenjuje talidomid, posebno treba obratiti pažnju na rano utvrđivanje trudnoće, kao i na prevenciju trudnoće (videti odeljak 4.6).

Intratekalna primena

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon akcidentalne intratekalne primene bortezomiba. Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg, je namenjen isključivo za intravensku primenu. Ovaj lek se ne sme primenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, dijareju, povraćanje i opstipaciju, vrlo često se javlja tokom terapije lekom Bortezomib Pliva. Povremeno su prijavljivani slučajevi ileusa (videti odeljak 4.8), i zbog toga, pacijente kod kojih se javi opstipacija treba pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija bortezomibom je vrlo često povezana sa pojavom hematološke toksičnosti (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama kod pacijenata sa relapsnim multiplim mijelomom lečenim bortezomibom i kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom *mantle* ćelija (MCL) lečenih bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (B+R-CAP), najčešća hematološka toksičnost je bila prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog ciklusa lečenja bortezomibom sa tipičnim povratkom na fiziološke vrednosti do narednog ciklusa. Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniži izmereni prosečan broj trombocita iznosio je približno 40% od početne vrednosti u studiji kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih jednim lekom i 50% u studiji sa pacijentima obolelim od MCL. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom težina trombocitopenije je bila povezana sa brojem trombocita pre započinjanja terapije: kod početnog broja trombocita $< 75\ 000$ / mikrolitru, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita $\leq 25\ 000$ / mikrolitru tokom studije, uključujući 14% $< 10\ 000$ / mikrolitru; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita $> 75\ 000$ / mikrolitru, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita $\leq 25\ 000$ / mikrolitru tokom studije.

Kod pacijenata obolelih od MCL (studija LYM-3002), zabeležena je veća incidenca (56,7% prema 5,8%) trombocitopenije stepena ≥ 3 u terapijskoj grupi sa bortezomibom (B + R-CAP), u poređenju sa terapijskom grupom koja nije dobijala bortezomib (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). U ove dve grupe su dobijeni uporedivi rezultati u pogledu ukupne incidence krvarenja bilo kog obima (6,3% u B+R-CAP grupi i 5% u R-CHOP grupi), kao i krvarenja klase 3 ili više (B + R-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; R-CHOP: 3 pacijenta [1,2%]). U B + R-CAP grupi, 22,5% pacijenata je dobilo transfuziju trombocita u poređenju sa 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalne i intracerebralne hemoragije su bile prijavljivane tokom terapije bortezomibom. Stoga, treba pratiti broj trombocita pre svake doze leka Bortezomib Pliva.

Terapiju bortezomibom treba obustaviti ako je broj trombocita $< 25\ 000$ / mikrolitru, ili, u slučaju primene kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom, kada je broj trombocita $\leq 30\ 000$ / mikrolitru (videti odeljak 4.2).

Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika od terapije, naročito u slučaju umerene do teške trombocitopenije i faktorima rizika od krvarenja.

Za vreme terapije lekom Bortezomib Pliva potrebno je često sprovoditi kompletne analize krvne slike sa diferencijalnom krvnom slikom, uključujući i ukupan broj trombocita. Treba razmotriti transfuziju trombocitima, kada je to klinički opravdano (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa limfomom *mantle* ćelija (MCL), zapažena je prolazna neutropenija, koja bi se normalizovala između ciklusa, bez pokazatelja kumulativne neutropenije. Koncentracija neutrofila je bila najniža 11. dana svakog terapijskog ciklusa bortezomibom i tipično se vraćala na početne vrednosti do započinjanja sledećeg ciklusa. U studiji LYM-3002, primenjeni su faktori stimulacije kolonija kod 78% pacijenata u grupi sa B+R-CAP protokolom, i 61% pacijenata u grupi sa R-CHOP protokolom. S obzirom na to da pacijenti sa neutropenijom imaju povećani rizik od razvoja infekcija, potrebno je njihovo praćenje u cilju prevencije i pravilnog lečenja infekcije ukoliko do nje dođe. Faktori stimulacije granulocitnih kolonija se mogu primeniti u slučaju hematološke toksičnosti u skladu sa standardnom lokalnom praksom. Profilaktička primena faktora stimulacije granulocitnih kolonija se može razmotriti u slučaju ponavljanih kašnjenja u primeni terapijskih ciklusa (videti odeljak 4.2).

Reaktivacija herpes zoster virusa

Preporučuje se antivirusna profilaksa kod pacijenata lečenih lekom Bortezomib Pliva .

U studiji faze III kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije herpes zoster virusa je bila češća kod pacijenata lečenih kombinacijom bortezomib + melfalan + prednizon (14%), u poređenju sa grupom melfalan + prednizon (4%).

Kod pacijenata obolelih od MCL (studija LYM-3002), incidenca herpes zoster infekcije je bila 6,7% u grupi pacijenata lečenih B+R-CAP protokolom, i 1,2% u grupi lečenoj R-CHOP protokolom (videti odeljak 4.8).

Reaktivacija i infekcija hepatitis B virusom (HBV)

Kada se u kombinaciji sa bortezomibom primenjuje rituksimab, najpre se mora obaviti skrining kod pacijenata sa rizikom od HBV infekcije. Nosioци hepatitis B virusa i pacijenti sa infekcijom ovim virusom u anamnezi se moraju pažljivo pratiti radi detekcije kliničkih i laboratorijskih znakova aktivne HBV infekcije za vreme i nakon primene rituksimaba u kombinaciji sa bortezomibom. Treba razmotriti primenu antivirusne profilakse. Više informacija potražiti u Sažetku karakteristika leka za rituksimab.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod pacijenata lečenih bortezomibom prijavljivani su veoma retki slučajevi *John Cunningham* (JC) virusne infekcije, nepoznate uzročnosti, što je za posledicu imalo PML i smrtni ishod. Pacijenti kojima je dijagnostikovana PML primali su imunosupresivnu terapiju ranije, ili istovremeno. Najveći broj slučajeva PML je dijagnostikovano unutar 12 meseci od prve doze bortezomiba. Pacijente treba redovno pratiti kako bi se uočio svaki novi neurološki simptom, ili pogoršanje postojećih, odnosno svaki znak koji može ukazivati na PML kao deo diferencijalne dijagnoze oboljenja CNS. Ukoliko se posumnja na dijagnozu PML, pacijente treba uputiti kod odgovarajućih specijalista i treba započeti odgovarajuće dijagnostičke procedure za PML. Ukoliko se potvrdi dijagnoza ovog oboljenja, bortezomib treba isključiti iz terapije.

Periferna neuropatija

Terapija lekom Bortezomib Pliva veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom. Međutim, zabeleženi su i slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne perifernе neuropatije. Incidenca perifernе neuropatije raste na početku lečenja, a zapaženo je da dostiže maksimum tokom 5. ciklusa. Preporučuje se da se pacijenti pažljivo prate da bi se ustanovilo da li imaju simptome neuropatije, kao što su osećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.

Pacijente kod kojih se javi ili se pogorša već postojeća periferna neuropatija treba podvrgnuti neurološkom pregledu i kod njih može biti neophodna promena doze ili režima primene leka Bortezomib Pliva (videti odeljak 4.2). Neuropatija je lečena suportivnim merama i drugim terapijskim metodama.

Treba razmotriti rano i redovno praćenje simptoma neuropatije koja zahteva hitno lečenje sa neurološkom evaluacijom kod pacijenata koji primaju lek Bortezomib Pliva u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da su povezani sa neuropatijom (na primer talidomid) i takođe treba razmotriti smanjenje doze ili obustavljanje terapije.

Pored periferne neuropatije, neuropatija autonomnog nervnog sistema može da doprinese pojavi nekih drugih neželjenih dejstava, kao što su posturalna hipotenzija i teška opstipacija sa ileusom. O neuropatiji autonomnog nervnog sistema i njenom uticaju na razvoj neželjenih reakcija postoji malo podataka.

Epileptički napadi

Epileptički napadi su povremeno prijavljeni kod pacijenata bez prethodne istorije epileptičnih napada ili epilepsije. Posebna pažnja je potrebna kod lečenja pacijenta sa bilo kojim faktorima rizika za epileptičke napade.

Hipotenzija

Terapija bortezomibom je često povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjena dejstva su po svojoj prirodi blaga do umerena i zapažaju se tokom celog toka lečenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom upotrebe bortezomiba (primenjenog intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo potrebno lečenje ortostatske hipotenzije. Kod malog broja pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom javile su se sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno povezana sa bolusnom infuzijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada delimično može da bude posledica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati neko postojeće stanje, kao što je dijabetička ili amiloidna neuropatija. Savetuje se oprez kod lečenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi kada primaju lekove za koje se zna da izazivaju hipotenziju, kao i kod dehidriranih pacijenata usled ponovljenih dijareja ili povraćanja. Kod ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidrirati pacijent ili primeniti mineralokortikosteroid i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili periodi nesvestice.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES) je prijavljen kod pacijenata koji su primali bortezomib. PRES je retko, često rezervibilno neurološko stanje koje se brzo razvija, a simptomi oboljenja uključuju napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje. Snimanje mozga, naročito MRI (magnetna rezonanca) se koristi za potvrđivanje dijagnoze. Kod pacijenata kod kojih se razvije sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES), terapiju bortezomibom treba prekinuti.

Srčana insuficijencija

Tokom lečenja bortezomibom prijavljeni su akutni nastanak ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili smanjenje ejekcione frakcije leve komore. Retencija tečnosti može biti predisponirajući faktor za nastanak znakova i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za dobijanje srčanog oboljenja ili već

postojećim srčanim oboljenjem treba pažljivo pratiti.

EKG

Zabeleženi su izolovani slučajevi produženja QT-intervalu u kliničkim studijama, ali uzročno-posledična veza nije potvrđena.

Plućne bolesti

Kod pacijenata na terapiji bortezomibom, prijavljeni su retki slučajevi akutnih difuznih infiltrativnih oboljenja pluća nepoznate etiologije, kao što su pneumonitis, intersticijalna pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.8). Neki od ovih događaja su bili fatalni. Pre započinjanja terapije preporučuje se radiografija grudnog koša da bi poslužila kao osnov za praćenje eventualnih postterapijskih promena na plućima.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja već postojećih simptoma (npr. kašalj, dispneja) neophodno je obaviti hitnu dijagnostičku evaluaciju i pacijente treba odgovarajuće lečiti. Pre nastavljanja terapije lekom Bortezomib Pliva treba dobro razmotriti odnos koristi i rizika.

U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod dva pacijenta koji su dobijali visoke doze citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata sa daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsne akutne mijelogene leukemije, oba su umrli usled akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) u ranim fazama terapije i studija je prekinuta. Zbog toga se ovaj režim, sa istovremenom primenom viskih doza citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata, ne preporučuje.

Insuficijencija bubrega

Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenta sa multiplim mijelomom. Pacijente sa insuficijencijom bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Insuficijencija jetre

Metabolizam bortezomiba se odvija posredstvom enzima jetre. Izloženost bortezomibu je povećana kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre; kod ovih pacijenata je potrebno smanjiti doze leka Bortezomib Pliva i potrebno ih je pažljivo pratiti u smislu ispoljavanja toksičnih efekata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre

Retki slučajevi akutne insuficijencije jetre su zabeleženi kod pacijenata koji istovremeno primaju bortezomib i druge lekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Zabeleženi su i porast enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene bortezomiba (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Budući da je bortezomib citotoksičan agens koji može brzo da uništi maligne plazma ćelije i MCL ćelije, mogu se pojaviti komplikacije u vidu sindroma lize tumora. Kod pacijenata sa velikom tumorskom masom pre lečenja postoji rizik od pojave sindroma lize tumora. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

odgovarajuće mere opreza.

Mere opreza kod istovremene primene drugih lekova

Pacijente koji primaju bortezomib u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se bortezomib kombinuje sa supstratima CYP3A4 ili CYP2C19 izoenzima (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji primaju oralne hipoglikemike treba potvrditi normalnu funkciju jetre i te pacijente pažljivo pratiti (videti odeljak 4.5).

Potencijalne reakcije izazvane imunim kompleksima

Povremeno su prijavljene potencijalne reakcije izazvane imunim kompleksima, kao što su serumska bolest, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis. Terapiju lekom Bortezomib Pliva treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je bortezomib slab inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovu ograničenog učešća (7%) CYP2D6 u metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da će fenotip slabog metabolizera CYP2D6 uticati na ukupnu raspoloživost bortezomiba.

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), i rezultati su pokazali povećanje srednje vrednosti PIK-a bortezomiba od 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima za 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada se bortezomib daje u kombinaciji sa jakim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj omeprazola, jakog CYP2C19 inhibitora, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), i rezultati su pokazali da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima za 17 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazalo se da dolazi do srednjeg smanjenja vrednosti PIK-a bortezomiba od 45%, bazirano na podacima kod 6 pacijenata. Prema tome, istovremena primena leka Bortezomib Pliva sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i kantaron (*Hypericum perforatum*)) se ne preporučuje, jer efikasnost leka može biti oslabljena.

U istoj studiji interakcije „lek-lek“ procenjivan je efekat deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima kod 7 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek“ procenjivala je efekat interakcije melfalan-prednizon na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), a rezultati su ukazivali da se srednja vrednost PIK-a bortezomiba povećava 17%, bazirano na podacima kod 21 pacijenta, što se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija i hiperglikemija su bile prijavljivane kao česte i povremene kod pacijenata sa dijabetesom koji primenjuju oralne hipoglikemike. Kod pacijenata na oralnim antidijabeticima koji primaju lek Bortezomib Pliva trebalo bi pažljivo pratiti nivo glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu antidijabetika.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Kontracepcija kod žena i muškaraca

Generativno sposobni muškarci i žene treba da koriste efikasne mere kontracepcije tokom lečenja i tokom perioda od 3 meseca posle terapije lekom Bortezomib Pliva.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni bortezomiba tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima, bortezomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj mladunaca pacova i kunića, pri najvišim podnošljivim dozama po majku. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila efekat leka na porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Lek Bortezomib Pliva ne treba davati tokom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva terapiju bortezomibom.

Ukoliko se lek Bortezomib Pliva koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju dok primenjuje ovaj lek, treba je obavestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

Poznato je da aktivna supstanca talidomid ima teratogeno dejstvo kod ljudi i izaziva teška životno ugrožavajuća oštećenja ploda. Talidomid je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u generativnom periodu, osim ukoliko nisu ispunjeni svi uslovi Programa prevencije trudnoće. Pacijentkinje koje primaju lek Bortezomib Pliva u kombinaciji sa talidomidom treba da se pridržavaju programa prevencije trudnoće za talidomid. Za dodatne informacije, pogledati Sažetak karakteristika leka za talidomid.

Dojenje

Nije poznato da li se bortezomib izlučuje u humano mleko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih neželjenih dejstava bortezomiba na odojče, žene ne treba da doje dok primaju lek Bortezomib Pliva.

Fertilitet

Studije o uticaju bortezomiba na fertilitet nisu sprovedene (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Bortezomib Pliva može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Bortezomib Pliva može izazvati zamor (veoma često), vrtoglavicu (često), sinkopu (povremeno), ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid (često). Stoga pacijenti na terapiji lekom Bortezomib Pliva, moraju biti oprezni pri vožnji ili rukovanju mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ozbiljna neželjena dejstva prijavljivana tokom primene bortezomiba sa povremenom učestalošću uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne bolesti i, retko, autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije bortezomibom su mučnina, dijareja, opstipacija, povraćanje, premorenost, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući i senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, *herpes zoster* i mijalgija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Multipli mijelom

Neželjena dejstva navedena u Tabeli 7 su od strane istraživača procenjena kao verovatno povezana ili u mogućoj vezi sa primenom bortezomiba. Ova neželjena dejstva se baziraju na integrisanim podacima prikupljenim od 5 476 pacijenata od kojih je 3 996 dobijalo bortezomib u dozi od 1,3 mg/m².

Bortezomib je primenjivan kod 3 974 pacijenta u terapiji multiplog mijeloma.

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija je izražena kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), i nepoznata (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu. Tabela 7 je kreirana primenom verzije 14.1 MedDRA.

U tabelu su takođe uključeni postmarketinški podaci koji nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma lečenih bortezomibom kao monoterapija ili u kombinovanoj terapiji

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često:	<i>herpes zoster</i> (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), <i>pneumonija*</i> , <i>herpes simplex*</i> , gljivična infekcija*
	Povremeno:	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakterijemija (uključujući stafilokoknu), čmčak, influenza, celulitis, infekcija povezana sa medicinskim sredstvom, infekcija kože*, infekcija uha*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba*
	Retko:	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija <i>Epst-Barr</i> virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom postvirusnog umora
<i>Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>	Retko:	Maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, tkivna masa, gljivična mikoza, benigna neoplazma*
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>	Veoma često:	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Često:	Leukopenija*, limfopeni a*
	Povremeno:	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija [#]
	Retko:	Diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*,

		hiperviskozni sindrom, nespecifični poremećaj trombocita, trombocitopenijska purpura, nespecifična oboljenja krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
<i>Imunološki poremećaji</i>	Povremeno:	Angioedem [#] , preosetljivost*
	Retko:	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunskim kompleksima Tip III
<i>Endokrinološki poremećaji</i>	Povremeno:	<i>Cushing</i> -ov sindrom*, hipertireoidizam*, neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona
	Retko:	Hipotireoidizam
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma često:	Smanjen apetit
	Često:	Dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, povišene koncentracije glukoze u krvi*, hipokalcemija*, poremećaj koncentracije enzima*
	Povremeno:	Sindrom lize tumora*, zaustavljanje rasta* hipomagnezija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, poremećene vrednosti mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, zadržavanje tečnosti
	Retko:	Hipermagnezija*, acidoza, disbalans elektrolita*, nakupljanje tečnosti, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija*, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaj, deficijencija vitamin B kompleksa, deficijencija vitamina B12, giht, povećan apetit, netolerancija na alkohol
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često:	Poremećaji raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji sna*
	Povremeno:	Mentalni poremećaji*, halucinacije*, psihotični poremećaji*, konfuzija*, nemir
	Retko:	Suicidne misli*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjeni libido
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često:	Neuropatija*, periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često:	Motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Povremeno:	Tremor, periferna senzomotorna neuropatija, diskinezija*, cerebelarni poremećaji koordinacije i poremećaj ravnoteže*, gubitak memorije (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [#] , neurotoksičnost, pojava konvulzija*, postherpetična neuralgija, poremećaji govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	Retko:	Cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija (uključujući subarahnoidalnu)*, otok mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, paraliza kranijalnog nerva*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla,

		cerebrovaskularni poremećaji, lezije korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija spinalnih živaca, nespecifični kognitivni poremećaji, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema, radikulitis, balavljenje, hipotonija
<i>Poremećaji na nivou oka</i>	Često:	Pojava otoka u predelu oka*, poremećaj vida*, konjunktivitis*
	Povremeno:	Hemoragija u oku*, infekcija očnih kapaka*, zapaljenje oka*, diplopija, suvo oko*, iritacija oka*, bol u predelu oka, pojačana lakrimacija, sekret iz očiju
	Retko:	Kornealne lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaji u predelu oka (uključujući i očne kapke), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija [#] , različit stepen oštećenja vida (do slepila)*
<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>	Često:	Vrtoglavica*
	Povremeno:	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do gluvoće, uključujući i gluvoću), nelagoda u uhu
	Retko:	Krvarenje iz uha, Vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaj uha
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Povremeno:	Tamponada srca [#] , kardiopulmonalni zastoj*, fibrilacija srca (uključujući atrijsku fibrilaciju), srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući perikardnu efuziju)*, kardiomiopatija*, disfunkcija komora*, bradikardija
	Retke:	Lepšanje pretkomora, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok), <i>Torsades de pointes</i> , nestabilna angina, poremećaj srčanih zalistaka*, koronarna insuficijencija, sinusni arrest
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Često:	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Povremeno:	Cerebrovaskularni događaj [#] , tromboza dubokih vena*, hemoragija*, tromboflebitis (uključujući superficijalni), cirkulatorni kolaps (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo*, hematoma (uključujući perirenalni hematoma)*, loša periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*
	Retko:	Periferni embolizam, limfedem, bledilo, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
<i>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</i>	Često:	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	Povremeno:	Plućni embolizam, pleuralna efuzija, plućni edem (uključujući akutni plućni edem), alveolarna plućna hemoragija [#] , bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, zapaljenje plućne maramice*, štućanje, curenje iz

		nosa, disfonija, zviždanje u plućima
	Retko:	Respiratorna insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaji*, hipokapnija*, intesticijalna bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suvoća grla, pojačana sekrecija u gornjim disajnim putevima, iritacija grla, sindrom kašalja iz gornjih disajnih puteva
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često:	Mučnina i povraćanje*, dijareja*, opstipacija
	Često:	Gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol u predelu slezine)*, poremećaj na nivou usne duplje*, flatulencija
	Povremeno:	Pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući ileus)*, nelagodnost u abdomenu, ulceracije u usnoj duplji*, enteritis*, gastritis*, krvarenje iz desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući izazvan <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalno zapaljenje*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj, naslage na jeziku, poremećaji motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaji na nivou pljuvačnih žlezda*
	Retko:	Akutni pankreatitis, peritonitis*, oticanje jezika*, ascites, ezofagitis, zapaljenje usana, fekalna inkontinencija, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalne ulceracije i perforacije*, gingivalna hipertrofija, megakolon, sekret iz rektuma, orofaringealno ljušpanje*, bol u predelu usana, periodontitis, analne fisure, izmena pražnjenja creva, proktalgija, abnormalni feces
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često:	Abnormalne koncentracije hepatičkih enzima*
	Povremeno:	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaje na nivou jetre), hepatitis*, holestaza
	Retko:	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, <i>Budd-Chiari</i> sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepatična hemoragija, holelitijaza
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Često:	Osip*, pruritus*, eritem, suva koža

	Povremeno:	<i>Erythema multiforme</i> , urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksične erupcije na koži, toksična epidermalna nekroliza [#] , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom [#] , dermatitis*, poremećaj na nivou kose*, petehije, ekhimoze, lezije na koži, purpura, kožne promene*, psorijaza, hiperhidroza, noćno preznojavanje, dekubitalni ulkus [#] , akne*, pojava plikova na koži *, poremećaj pigmentacije*
	Retko:	Reakcije na koži, <i>Jessner-ova</i> limfocitna infiltracija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, supkutana hemoragija, <i>Livedo reticularis</i> , otvrdnuće (induracija) kože, papule, reakcije fotosenzitivne reakcije, seboreja, hladan znoj, nespecifični kožni poremećaj, eritroza, ulceracije na koži, poremećaj na nivou nokta
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, koštanog i vezivnog tkiva</i>	Veoma često:	Mišićno-koštani bol*
	Često:	Grčevi u mišićima*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Povremeno:	Grčenje mišića, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osećaj težine
	Retko:	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, efuzija zgloba, bol u predelu vilice, oboljenja kostiju, infekcija i inflamacija mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
<i>Poremećaji na nivou buburega i urinarnog sistema</i>	Često:	Oštećenje bubrega
	Povremeno:	Akutna bubrežna insuficijencija, hronična bubrežna insuficijencija*, infekcije urinarnog trakta*, znaci i simptomi oboljenja urinarnog trakta*, hematurija*, retencija urina, poremećaji mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Retko:	Iritacija mokraćne bešike
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>	Povremeno:	Vaginalna hemoragija, bol u predelu genitalija*, erektilna disfunkcija
	Retko:	Oboljenja testisa*, prostatitis, poremećaj na nivou dojki kod žena, osetljivost na dodir u predelu epididimisa, epididimitis, pelvični bol, vulvalna ulceracija
<i>Kongenitalni, nasledni i genetski poremećaji</i>	Retko:	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često:	Pireksija*, iscrpljenost, a tenija
	Često:	Edem (uključujući periferni edem), drhtavica, bol*, malaksalost*
	Povremeno:	Pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja*, edem lica*, reakcije na mestu primene leka*, mukozni poremećaji*, bol u predelu

		grudi, poremećaj hoda, osećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene osećaja žeđi*, neprijatan osećaj u predelu grudi, osećaj promene telesne temperature*, bol na mestu primene injekcije*
	Retko:	Smrt (uključujući iznenadnu), otkazivanje organa, hemoragija na mestu injekcije*, kila (uključujući hijatusnu)*, otežano zarastanje povreda*, zapaljenje, flebitis na mestu injektovanja*, osetljivost na dodir, ulceracije, iritabilnost, nekardijalni bol u predelu sredogruda, bol na mestu kateterizacije, osećaj prisustva stranog tela
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Često:	Smanjenje telesne mase
	Povremeno:	Hiperbilirubinemija*, abnormalne koncentracije proteina*, porast telesne mase, abnormalnosti pri nalazu krvi*, porast C-reaktivnog proteina u krvi
	Retko:	Abnormalne vrednosti gasova u krvi*, abnormalnosti na elektrokardiogramu (uključujući prolongaciju QT intervala)*, abnormalnosti u vrednosti INR*, smanjen želudačni pH, pojačana agregacija trombocita, povišene vrednosti troponina I, virusna identifikacija i serologija*, abnormalnosti prilikom analize urina*
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Povremeno:	Padovi, kontuzije
	Retko:	Reakcije na mestu transfuzije, prelomi*, ukočenost*, ozlede u predelu lica, povrede zglobova*, opekotine, formiranje rana, bol u toku intervencije, ozlede nastale zračenjem*
<i>Hirurške i medicinske procedure</i>	Retko:	Aktivacija makrofaga

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

iz postmarketinške upotrebe leka

Limfom Mantle ćelija (MCL)

Bezbednosni profil bortezomiba je ispitivan kod 240 pacijenata obolelih od MCL lečenih bortezomibom u dozi od 1,3 mg/m² u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (B+R-CAP) u odnosu na 242 pacijenta lečena rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] i pokazao je relativnu konzistentnost sa onim zapaženim kod pacijenata sa multiplim mijelomom, a ključne razlike su prikazane u daljem tekstu. Dodatna identifikovana neželjena dejstva povezana sa primenom kombinovane terapije (B + R-CAP) su bila hepatitis B infekcija (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slična incidenca ovih događaja u obe ispitivane grupe ukazuje da pojava ovih neželjenih reakcija ne može da se pripíše isključivo dejstvu bortezomiba. Primetne razlike u populaciji pacijenata obolelih od MCL u poređenju sa pacijentima u grupi obolelih od multiplog mijeloma bile su: ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih dejstava (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji na nivou kose.

Neželjene reakcije na lek identifikovane sa ≥ 1% učestalosti, slične ili veće incidence u B + R-CAP grupi i sa najmanje mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa lekovima u okviru B + R-CAP grupe, navedene su u Tabeli 8. Uključene su i neželjene reakcije identifikovane u B + R-CAP grupi koje su istraživači smatrali

za najmanje moguće ili verovatno uzročno povezane sa primenom bortezumiba, na bazi prethodnih podataka iz studija kod multiplog mijeloma.

Neželjene reakcije su navedene na osnovu klasifikacije sistema organa i učestalosti. Učestalost je izražena kao kao: Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata (ne može se definisati iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Tabela 8 je kreirana primenom Verzije 16 MedDRA.

Tabela 8: Neželjene reakcije u grupi pacijenata obolelih od limfoma Mantle ćelija, lečenih B + R-CAP režimom:

Sistem Organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Veoma često	Zapaljenje pluća*
	Često	Sepsa (uključujući septični šok)*, <i>Herpes zoster</i> (uključujući diseminovani i oftalmički), infekcija <i>Herpes virusom</i> *, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, gljivične infekcije*, <i>Herpes simplex</i> *
	Povremeno	Hepatitis B infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Povremeno	Pancitopenija*
Imunološki poremećaji	Često	Preosetljivost*
	Povremeno	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
	Često	Hipokalemija*, abnormalni nivo glukoze u krvi*, hiponatremija*, <i>Diabetes mellitus</i> *, zadržavanje tečnosti
	Povremeno	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji sna i smetnje sa snom*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Povremeno	Disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji na nivou oka	Često	Poremećaj vida*
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	Vrtoglavica*, oštećenje sluha (i komplikacije uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmije*, srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, ishemija miokarda, disfunkcija komora*
	Povremeno	Kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	Akutni respiratorni distress sindrom, plućni embolizam, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često	Simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući i krvarenje iz mukoze)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, ulceracije u ustima, abdominalne smetnje, disfagija, gastrointestinalna zapaljenja*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol iz slezine)*, poremećaji na nivou usta*
	Povremeno	Kolitis (uključujući <i>Clostridium difficile</i>)*
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj funkcije jetre)
	Povremeno	Insuficijencija jetre
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>	Veoma često	Poremećaj na nivou kose*
	Često	Svrab*, dermatitis*, osip*
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog, koštanog i vezivnog tkiva</i>	Često	Spazam mišića*, Mišićno-skeletni bol*, Bol u ekstremitetima
<i>Poremećaji na nivou buburega i urinarnog sistema</i>	Često	Infekcije urinarnog trakta*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Pireksija*, zamor, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni), drhtavica, reakcije na mestu davanja injekcije*, malaksalost*
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalne vrednosti*, smanjenje telesne mase, porast telesne mase

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

Opis izdvojenih neželjenih reakcija

Reaktivacija herpes zoster virusa

Multipli mijelom

Kod 26% pacijenata koji su dobijali kombinaciju B+M+P, primenjena je profilaktička antivirusna terapija. Incidenca *herpes zoster* virusa je iznosila 17% kod pacijenata koji nisu dobijali profilaktičku antivirusnu terapiju, a 3% kod pacijenata koji su dobijali profilaksu.

Limfom *Mantle* ćelija

Antivirusna profilaksa je sprovedena kod 137 od 240 pacijenata (57%) u grupi B + R-CAP. Incidenca *herpes zoster* virusa među pacijentima u B + R-CAP grupi je iznosila 10,7% za pacijente kod kojih nije primenjena antivirusna profilaksa, u poređenju sa 3,6% kod pacijenata kod kojih je sprovedena antivirusna profilaksa (videti odeljak 4.4).

Reaktivacija i infekcija virusom hepatitisa B

Limfom *Mantle* ćelija

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

HBV infekcija sa fatalnim ishodom zabeležena je kod 0,8% (n=2) pacijenata u grupi koja nije dobijala bortezomib (tj. u R-CHOP grupi: rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon) i 0,4% (n=1) kod pacijenata koji su dobijali bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (B + R-CAP). Ukupna incidenca hepatitisa B infekcije je bila slična kod pacijenata koji su dobijali B + R-CAP režim i R-CHOP režim (0,8% prema 1,2%).

Periferna neuropatija u kombinovanom terapijskom režimu

Multipli mijelom

U studijama u kojima je bortezomib primenjen kao indukciona terapija u kombinaciji sa deksametazonom (studija IFM-2005-01), ili deksametazonom i talidomidom (studija MMY-3010), incidenca periferno neuropatije u kombinovanom režimu je prikazana u Tabeli 9.

Tabela 9: Incidenca periferno neuropatije tokom primene indukciono terapije usled toksičnosti, i obustave terapije usled periferno neuropatije

	<u>IFM-2005-01</u> V+D+Dx (n=239)	B+Dx (n=239)	<u>MMY-3010</u> T+Dx (n=126)	B+T+Dx (n=130)
Incidenca periferno neuropatije (%):				
PN svih gradusa	3	15	12	45
PN gradusa ≥ 2	1	10	2	31
PN gradusa ≥ 3	<1	5	0	5
Prekid primene usled PN (%)	<1	2	1	5

V+D+Dx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; B+Dx=bortezomib, deksametazon; T+Dx=talidomid, deksametazon; B+T+Dx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferno neuropatija

Napomena: pod periferno neuropatijom podrazumevaju se sledeći entiteti: periferno neuropatija, periferno motorna neuropatija, periferno senzorna neuropatija i polineuropatija

Limfom *Mantle* ćelija

U studiji LYM-3002 u kojoj je bortezomib primenjivan sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferno neuropatije u kombinovanom režimu je predstavljena u Tabeli 10:

Tabela 10: Incidenca periferno neuropatije u studiji LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu terapije usled periferno neuropatije

	B + R-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidenca periferno neuropatije (%):		
PN svih gradusa	30	29
PN gradusa ≥ 2	18	9
PN gradusa ≥ 3	8	4
Prekid primene usled pojave PN (%)	2	< 1

B+R-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP=rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferno neuropatija

Napomena: pod periferno neuropatijom podrazumevaju se sledeći entiteti: periferno neuropatija, periferno motorna neuropatija, periferno senzorna neuropatija i polineuropatija

Stariji pacijenti sa limfomom Mantle ćelija

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

42,9% pacijenata u grupi B + R-CAP je bilo u starosnom rasponu od 65-74 godina, i 10,4% pacijenata je bilo starosti ≥ 75 godina. Iako su kod pacijenata starosti ≥ 75 godina oba terapijska režima bila slabije podnošena, incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava u B + R-CAP grupi je iznosila 68% u poređenju sa 42% u R-CHOP grupi.

Ponovno otpočinjanje terapije kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

U studiji u kojoj je otpočeta ponovna primena bortezomiba kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno bar delimično odgovorili na režim koji je sadržao bortezomib, najčešća neželjena dejstva (svih stepeni), koja su se javljala kod najmanje 25% pacijenata, bila su: trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), dijareja (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih gradusa je zapažena kod 40%, a periferna neuropatija gradusa ≥ 3 kod 8,5% pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod pacijenta je prekomerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa mogućim fatalnim ishodom (videti odeljak 5.3 o pretkliničkim farmakološkim ispitivanjima kardiovaskularne bezbednosti).

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot za bortezomib . U slučaju predoziranja lekom Bortezomib Pliva, treba pratiti vitalne znake pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (na primer, nadoknada tečnosti, primeniti vazokonstriktore i/ili inotropna sredstva) i telesna temperatura (videti odeljak 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; ostali antineoplastici

ATC kod: L01XX32

Mehanizam delovanja:

Bortezomib je inhibitor proteazoma. Specifično je sintetisan da inhibira aktivnost sličnu himotripsinu kod proteazoma 26S u ćelijama sisara. Proteazom 26S je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitarnu Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

proteine. Put ubikvitin-proteazom igra veoma značajnu ulogu u regulaciji razgradnje specifičnih proteina, čime se održava homeostaza u ćeliji. Inhibicija proteazoma 26S sprečava ovu ciljnu proteolizu i utiče na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazom. Pri koncentracijama od 10 μ M, bortezomib ne inhibira nijedan od brojnih ispitivanih receptora i proteaza, i selektivniji je više od 1500 puta za proteazom u odnosu na sledeći enzim po afinitetu vezivanja. Kinetika inhibicije proteazoma je procenjivana *in vitro*, i pokazalo se da bortezomib disocira iz proteazoma sa $t_{1/2}$ od 20 minuta, što pokazuje da je inhibicija proteazoma bortezomibom reverzibilna.

Inhibicija proteazoma posredovana bortezomibom deluje na tumorske ćelije na više načina, uključujući, iako to nije jedini način, izmenu regulatornih proteina koji kontrolišu progresiju ćelijskog ciklusa i aktiviranje nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B). Inhibicija proteazoma za rezultat ima zaustavljanje ćelijskog ciklusa i apoptozu. NF- κ B je transkripcioni faktor čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorogeneze, uključujući rast i preživljavanje tumorskih ćelija, angiogenezu, interakcije između ćelija i metastaziranje. Kod mijeloma, bortezomib utiče na sposobnost ćelija mijeloma da stupaju u interakciju sa mikrookruženjem koštane srži.

Eksperimenti su pokazali da je bortezomib citotoksičan za različite vrste tumorskih ćelija, i da su tumorske ćelije osetljivije na proapoptotske efekte inhibicije proteazoma nego zdrave ćelije. Bortezomib dovodi do smanjenja rasta tumora *in vivo* kod mnogih prekliničkih modela tumora, uključujući i multipli mijelom.

Podaci dobijeni iz *in vitro*, *ex vivo* i animalnih modela ispitivanja sa bortezomibom ukazuju na povećanu osteoblastnu diferencijaciju i aktivnost, kao i inhibiciju funkcije osteoklasta. Ovi efekti su primećeni kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su imali uznapredovalo osteolitičko oboljenje i lečeni su bortezomibom.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom

Prospektivno, multicentrično, randomizovano (1:1), otvoreno kliničko ispitivanje faze III (MMY-3002 VISTA) u koje je bilo uključeno 682 pacijenta, sprovedeno je radi utvrđivanja da li bortezomib (1,3 mg/m² primenjen intravenski) u kombinaciji sa melfalanom (9 mg/m²) i prednizonom (60 mg/m²) dovodi do usporavanja progresije (tj. do produženja TTP-vremena) u poređenju sa melfalanom (9 mg/m²) i prednizonom (60 mg/m²) kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu lečeni. Terapija je primenjivana u maksimalno 9 ciklusa (oko 54 nedelje), a prekidana je i ranije ukoliko je dolazilo do napredovanja bolesti ili ukoliko je toksičnost bila neprihvatljiva. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 71 godinu, 50% su činili muškarci i 88% pacijenata uključenih u studiju su bili belci; medijana *Karnofsky* skora je bila 80. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakog lanca u 63%/25%/8% slučajeva, medijana vrednost hemoglobina je iznosila 105 g/L, a medijana vrednost broja trombocita 221,5 x 10⁹/L. Sličan procenat pacijenata je imao klirens kreatinina \leq 30 mL/min (po 3% u svakoj od grupa).

U vreme prethodno definisane međuanalize, primarni parametar efikasnosti, vreme do progresije, bio je postignut, i pacijentima u grupi M+P (melfalan + prednizon) je predložena terapija B+M+P (bortezomib + melfalan + prednizon). Medijana perioda praćenja je iznosila 16,3 meseci. Finalno ažuriranje rezultata perioda preživljavanja je izvedeno sa medijanom perioda praćenja od 60,1 meseci. Statistički značajna razlika u preživljavanju u korist B+M+P (HR=0,695; p=0,00043) primećena je uprkos kasnijoj primeni terapijskih režima koji uključuju bortezomib. Medijana preživljavanja u grupi B+M+P je iznosila 56,4 meseci u

poređenju sa 43,1 meseca u grupi koja je dobijala M+P. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti nakon finalnog ažuriranja perioda preživljavanja u studiji VISTA

Krajnja efikasnost	B+M+P n=344	M+P n=338
Vreme do progresije		
Broj događaja (%)	101 (29)	152 (45)
Medijana ^a (95% CI)	20,7 meseci (17,6; 24,7)	15,0 meseci (14,1; 17,9)
Odnos rizika (<i>hazard ratio</i>) ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživljavanje bez progresije		
Broj događaja (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana ^a (95% CI)	18,3 meseci (16,6; 21,7)	14,0 meseci (11,1; 15,0)
Odnos rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljavanje*		
Broj događaja (smrt) (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijana ^a (95% CI)	56,4 meseci (52,8; 60,9)	43,1 meseci (35,3; 48,3)
Odnos rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stepen odgovora ukupan broj ^c n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	<10 ⁻¹⁰	
Smanjenje M-proteina u serumu ukupan broj ^e n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vreme koje protekne do prvog odgovora kod CR + PR		
Medijana	1,4 meseca	4,2 meseca
Medijana^a trajanja odgovora		
CR ^f	24,0 meseca	12,8 meseci
CR + PR ^f	19,9 meseci	13,1 meseci
Vreme do naredne terapije		
Broj događaja (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medijana ^a (95% CI)	27,0 meseci (24,7; 31,1)	19,2 meseci (17,0; 21,0)

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

Odnos rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)
p-vrednost ^c	< 0,000001

^a Kaplan-Meier-ova procena.

^b procena odnosa rizika zasniva se na Cox-ovom proporcionalnom modelu rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: β_2 mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrednost odnosa rizika manja od 1 ukazuje na prednost primene režima B+M+P.

^c Nominalna p-vrednost zasnovana na stratifikovanom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije β_2 mikroglobulinu, albuminu i regionu.

^d p-vrednost za stepen odgovora (CR+PR) iz Cochran-Mantel-Haenszel-ovog hi-kvadrat (*chi-square*) testa prilagođenog za faktore stratifikacije

^e Populacija ispitanika kod kojih je postignut odgovor na terapiju uključuje pacijente kod kojih je bolest bila merljiva na početku ispitivanja

^f CR – potpuni odgovor (*complete response*); PR – delimični odgovor (*partial response*). EBMT kriterijumi

^g svi randomizovani ispitanici sa sekretornom formom oboljenja

*Ažuriranje podataka u pogledu preživljavanja na osnovu srednjeg vremena praćenja od 60,1 meseci

CI – interval pouzdanosti

Pacijenti pogodni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Dve randomizovane, otvorene, multicentrične studije Faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) su sprovedene da bi pokazale bezbednost i efikasnost primene bortezomiba u dvostrukim i trostrukim kombinacijama sa drugim hemioterapeutcima, kao indukcionu terapiju pre planirane transplantacije matičnih ćelija hematopoeze kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom.

U studiji IFM-2005-01, bortezomib je u kombinaciji sa deksametazonom [B+Dx, n=240] bio upoređen sa kombinacijom vinkristin-doksorubicin-deksametazon [V+D+Dx, n=242]. Pacijentima u grupi B+Dx lek je bio primenjen u 4 ciklusa od po 21 dan, svaki ciklus se sastojao od bortezomiba (1,3 mg/m² primenjen intravenski dva puta nedeljno, na dan 1, 4, 8 i 11), i deksametazona primenjenog oralnim putem (40 mg dnevno, na dan 1 do 4 i 9. i 12. dana u Ciklusu 1 i 2; na dan 1 do 4 u Ciklusu 3 i 4).

Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze je izvršena kod 198 pacijenata (82%) u grupi V+D+Dx, i kod 208 (87%) pacijenata u grupi B+Dx; najveći broj pacijenata je imao samo jednu transplantaciju. Demografske karakteristike pacijenata i osnovne karakteristike bolesti u trenutku uključivanja u studiju su bile slične između grupa. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 57 godina, bilo je 55% muškaraca, dok je 48% pacijenata imalo visok citogenetski rizik. Medijana trajanja terapije je iznosila 13 nedelja u grupi V+D+Dx i 11 nedelja u grupi B+Dx. Medijana broja ciklusa u obe grupe je iznosila 4. Primarni parametar efikasnosti je bio post-indukcioni nivo odgovora (CR + nCR). Statistički značajna razlika između CR i nCR je zapažena u korist režima sa bortezomibom i deksametazonom. Sekundarni parametri efikasnosti uključivali su stepen odgovora nakon transplantacije (CR + nCR; CR + nCR + VGRP + PR), preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati u pogledu efikasnosti su prikazani u Tabeli 12.

Tabela 12: Rezultati u pogledu efikasnosti iz studije IFM-2005-01

Ishodi	B + Dx	V + D + Dx	Odds ratio (OR); 95% CI; p-vrednost ^a
IFM-2005-01	N=240 (populacija ITT)	N=242 (populacija ITT)	
RR (nakon uvođenja u	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

terapiju) *CR + nCR CR + nCR + VGPR + PR % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR nivo odgovora (nakon transplantacije) ^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=potpuni odgovor (*complete response*); nCR=odgovor blizak potpunom (*near complete response*); ITT=potrebno za lečenje (*intent to treat*); RR=stepen odgovora; B=bortezomib; B+Dx=bortezomib i deksametazon; V+D+Dx= vinkristin, doksorubicin i deksametazon; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR=nivo učestalosti (*odds ratio*)

* primarni parametar efikasnosti

^a OR za nivo odgovora na bazi *Mantel-Haenszel* procene uobičajenog nivoa učestalosti za stratifikovane uzorke; p-vrednosti iz *Cochran Mantel-Haenszel* testa.

^b Odgovara nivou odgovora nakon druge transplantacije kod pacijenata kod kojih je izvršena i druga transplantacija (42/120 [18%] u grupi B + Dx i 52/242 [21%] u grupi V+D+Dx)

Napomena: vrednosti OR > 1 ukazuju na prednost indukciono terapije koja sadrži bortezomib

U studiji MMY-3010 indukciona terapija sa bortezomibom u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom [B+T+Dx, n=130] je poređena sa terapijom talidomid + deksametazon [T + Dx, n=127]. Pacijenti u grupi B+T+Dx su dobijali šest četvoronedeljnih ciklusa, pri čemu se svaki sastojao od bortezomiba (doza od 1,3 mg/m² primenjivana dva puta nedeljno danima 1, 4, 8 i 11, pri čemu je sledio 17-dnevni period bez leka od 12. do 28. dana), deksametazona (doza od 40 mg primenjivana oralno u danima od 1. do 4. i danima od 8. do 11.) i talidomida (doza od 50mg dnevno primenjivana u danima 1-14, povećana na 100 mg u danima od 15. do 28. i nakon toga na 200 mg dnevno).

Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze je urađena kod 105 (81%) pacijenata u B+T+Dx grupi i kod 78 (61%) pacijenata u T+Dx grupi. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti je bila 57 godina u grupi pacijenata koji su dobijali B+T+Dx u odnosu na grupu T+Dx u kojoj je medijana starosti bila 56 godina, 99% prema 98% su bili belci, i 58% prema 54% su bili muškarci. U B+T+Dx grupi 12% pacijenata je bilo klasifikovano kao citogenetski visoko rizično, dok je visok rizik imalo 16% pacijenata u T+Dx grupi. Medijana trajanja terapije je bila 24 nedelje, medijana primljenih terapijskih ciklusa je bila 6,0 i bila je konzistentna u terapijskim grupama.

Primarni parametar efikasnosti ovog kliničkog ispitivanja su bili postindukcioni i posttransplantacioni stepeni odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika u CR+nCR je zabeležena u korist grupe koja je primala bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri efikasnosti su uključivali vreme bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljani u Tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Ishodi	B+T+Dx	T+Dx	Odds ratio (OR); 95% CI; p-vrednost ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populacija)	N=127 (ITT populacija)	
* Stepen odgovora (RR) (nakon indukcije)	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a

CR+nCR 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
* Stepen odgovora (RR) (nakon transplantacije)			
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=potpuni odgovor (*complete response*); nCR=odgovor blizak potpunom (*near complete response*); ITT=potrebno za lečenje (*intent to treat*); RR=stepen odgovora; B=bortezomib; B + T + Dx= bortezomib, talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR=nivo učestalosti (*odds ratio*)

* primarni ishod

^a OR za nivo odgovora na osnovu *Mantel-Haenszel* procene uobičajenog nivoa učestalosti za stratifikovane uzorke; p-vrednosti iz *Cochran Mantel-Haenszel* testa.

Napomena: vrednosti OR > 1 ukazuju na prednost indukciono terapije koja sadrži bortezomib.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

Bezbednost i efikasnost bortezomiba (primenjenog intravenski) procenjivane su u dva klinička ispitivanja sa preporučenom dozom od 1,3 mg/m²: randomizovana, komparativna studija faze III (studija APEX), u odnosu na deksametazon, kod 669 pacijenata sa relapsnim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije, i studija faze II sa jednom grupom od 202 pacijenta sa relapsom multiplog mijeloma i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje dve linije terapije, a u toku poslednje bolesti je napredovala.

U studiji faze III, terapija bortezomibom je dovela do značajnog produženja vremena do progresije, značajno produženog preživljavanja i značajno većeg stepena odgovora, u poređenju sa terapijom deksametazonom (videti Tabelu 14), kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno primili jedan terapijski ciklus. Kao rezultat ranije planirane međuanalize, u grupi koja je dobijala deksametazon je došlo do obustavljanja terapije, po preporuci odbora za praćenje studije, i svima je deksametazon zamenjen bortezomibom, bez obzira na status oboljenja. Zbog izmene terapije u ranoj fazi studije, medijana trajanja praćenja je iznosila 8,3 meseca. I kod pacijenata koji su odgovorili na prethodnu terapiju, kao i kod onih koji nisu, ukupno preživljavanje je bilo značajno duže i stepen odgovora je bio značajno veći u grupi koja je dobijala bortezomib.

Od 669 pacijenata uključenih u studiju, 245 (37%) je imalo 65 godina ili više. Parametri odgovora na terapiju, kao i TTP, i dalje su bili znatno bolji u grupi koja je dobijala bortezomib, nezavisno od godina. Nezavisno od nivoa β_2 -mikroglobulina, svi parametri efikasnosti (vreme do progresije i ukupno preživljavanje, kao i stepen odgovora na terapiju) su bili značajno bolji u grupi koja je dobijala bortezomib.

U refraktarnoj populaciji studije faze II, stepen odgovora je određen od strane nezavisnog Odbora za procenu, dok su kriterijumi za određivanje odgovora odabrani po preporukama Evropske Grupe za transplantaciju koštane srži. Medijana preživljavanja uključenih pacijenata je bila 17 meseci (u opsegu <1 do preko 36 meseci). Ovo preživljavanje je bilo veće od šestomesečne do devetomesečne medijane preživljavanja, predviđene od strane konsultantskih kliničkih istraživača za sličnu populaciju pacijenata. Kako je određeno multivarijantnom analizom, nivo odgovora je bio nezavistan od tipa mijeloma, opšteg stanja pacijenta, statusa delecije hromozoma 13, ili broja prethodno kompletiranih terapijskih ciklusa. Pacijenti koji su primili 2 do 3

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

prethodna terapijska režima, imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a pacijenti koji su primili više od 7 prethodnih terapijskih režima imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

Tabela 14: Sumirani ishodi bolesti iz studije faze III (APEX) i studije faze II

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Svi pacijenti		1 prethodna linija terapije		> 1 prethodne linije terapije		≥ 2 prethodne linije terapije
Vremenski povezani događaji	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]
preživljavanje od godinu dana u % [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 (u %)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijana trajanja dani (meseći)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vreme do postizanja odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacija koju treba lečiti (*Intention to Treat, ITT*)

^b p-vrednost iz stratifikovanog log-rank testa; analiza u skladu sa terapijom isključuje stratifikaciju prema ranijoj terapiji; p < 0,0001

^c Populacija koja je odgovorila na terapiju uključuje pacijente koji su imali merljiv stepen oboljenja i primili su bar jednu dozu ispitivanog leka

^d p-vrednost iz *Cochran-Mantel Haenszel chi-square* testa prilagođena prema faktorima stratifikacije; analiza u skladu sa terapijom isključuje stratifikaciju prema ranijoj terapiji

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

NA=not applicable, NE=not estimated

TTP-Time to Progression, vreme do progresije bolesti

CI=interval pouzdanosti

B=bortezomib; Dex=deksametazon

CR=potpuni odgovor (*Complete Response*); nCR=skoro potpuni odgovor (*near Complete Response*)

PR=parcijalni odgovor (*Partial Response*); MR=minimalni odgovor (*Minimal Response*)

U studiji faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalni odgovor na terapiju bortezomibom u monoterapiji su bili u stanju da dobiju deksametazon u visokim dozama u kombinaciji sa bortezomibom. Protokol ispitivanja je dopuštao pacijentima da primaju deksametazon ukoliko su imali suboptimalni odgovor na bortezomib u monoterapiji. Ukupno je kod 74 pacijenta, koje je bilo moguće proceniti, primenjen deksametazon u Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

kombinaciji sa borteomibom. Kod 18% pacijenata je postignut potpuni odgovor, ili je poboljšan odgovor primenom ove kombinacije [MR (11%) ili PR (7%)].

Kombinovana primena borteomiba i pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome (studija DOXIL-MMY-3001)

U randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji paralelnih grupa faze III, uključeno je 646 pacijenata kod kojih je upoređivana efikasnost i bezbednost terapije borteomibom u kombinaciji sa pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome, u odnosu na monoterapiju borteomibom kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su prethodno primili bar jedan ciklus terapije i čije stanje nije progrediralo za vreme dobijanja terapije na bazi antraciklina. Primarni parametar efikasnosti bilo je TTP (vreme do progresije), dok su sekundarni ishodi bili OS i ORR (CR+PR), prema kriterijumima Evropske Grupe za hematologiju i transplantaciju koštane srži (EBMT).

Međuanaliza unapred definisana protokolom (na bazi 249 TTP događaja) je dovela do ranijeg prekida studije zbog nedostatka efikasnosti. Ova međuanaliza je pokazala smanjenje TTP rizika od 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) kod pacijenata lečenih kombinacijom borteomiba i pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome. Medijana vremena do progresije tumora (TTP) je iznosila 6,5 meseci u grupi koja je dobijala borteomib u monoterapiji, prema 9,3 meseci u grupi koja je dobijala kombinaciju borteomiba i pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome. Ovi podaci, iako nisu definitivni, služe za formiranje konačne analize definisane protokolom.

Terapija borteomibom u kombinaciji sa deksametazonom

U odsustvu direktnog poređenja između primene borteomiba i primene kombinacije borteomiba i deksametazona kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, sprovedena je statistička analiza parova, kako bi se uporedili rezultati iz nerandomizovane grupe u kojoj je primenjen borteomib u kombinaciji sa deksametazonom (faza II otvorene studije MMY-2045), sa rezultatima dobijenim u grupi koja je dobijala borteomib u monoterapiji, iz drugih randomizovanih studija faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), za istu indikaciju.

Analiza parova je statistička metoda u kojoj su pacijenti iz terapijske grupe (npr. borteomib u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti iz poredbene grupe (npr. borteomib u monoterapiji) mogli da budu upoređivani uzimajući u obzir i ometajuće faktore, tako što su ispitanici iz studije direktno uparivani. Na taj način se minimizirao uticaj ometajućih faktora prilikom procene efekata terapije, koristeći nerandomizovane podatke.

Identifikovano je 127 odgovarajućih parova. Analiza je pokazala poboljšanje ORR (CR+PR) (odnos učestalosti 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (odnos rizika 0,511; 95%CI 0,309-0,845; $p=0,008$), TTP (odnos rizika 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p=0,001$) za borteomib u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na primenu borteomiba u monoterapiji.

Dostupani su samo ograničeni podaci o ponovnoj primeni borteomiba u relapsnom multiplom mijelomu.

Studija faze II MMY-2036 (RETRIEVE), otvorena, sa jednom grupom ispitanika, je sprovedena kako bi se utvrdila efikasnost i bezbednost ponovne primene borteomiba. 130 pacijenata (starijih od 18 godina) sa multiplim mijelomom koji su prethodno postigli bar parcijalni odgovor na terapijski režim koji sadrži borteomib, ponovo je dobilo istu terapiju nakon progresije tumora. Bar 6 meseci nakon prethodne terapije, inicirana je primena borteomiba u poslednjoj podnošljivoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$), ili $\leq 1 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$)

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Borteomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

primenjenim 1., zatim 4., 8. i 11. dana na svake tri nedelje u maksimalno 8 terapijskih ciklusa, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnom terapijom. Deksametazon je primenjen u kombinaciji sa bortezomibom kod 83 pacijenta u ciklusu 1 sa dodatnih 11 pacijenata koji su dobijali deksametazon za vreme ponovnih ciklusa primene bortezomiba.

Primarni parametar efikasnosti je predstavljao najbolji potvrđeni odgovor na ponovljenu terapiju, procenjen prema EBMT kriterijumima.

Ukupni stepen najboljeg odgovora (CR+PR), za ponovnu terapiju kod 130 pacijenata iznosio je 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Klinička efikasnost kod prethodno nelečenog limfoma *mantle* ćelija (MCL)

Studija LYM-3002 je bila randomizovana, otvorena studija faze III, koja je poredila efikasnost i bezbednost kombinovane primene bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, i prednizona (B+R-CAP; n=243) u odnosu na rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon (R-CHOP; n=244) kod odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim MCL (stadijum II, III ili IV). Pacijenti u B+R-CAP grupi su dobijali bortezomib (1,3 mg/m², 1., 4., 8. i 11. dana, period odmora od 12.-21. dana), rituksimab u dozi od 375 mg/m² i.v. 1. dana; ciklofosfamid u dozi 750 mg/m² i.v. 1. dana; doksorubicin u dozi od 50 mg/m² i.v. 1. dana i prednizon 100 mg/m² oralno od 1. do 5. dana tokom 21-dnevnog terapijskog ciklusa bortezomibom. Kod pacijenata čiji je terapijski odgovor prvi put zabeležen u 6. ciklusu, primenjena su još dva dodatna ciklusa.

Primarni parametar efikasnosti je bilo preživljavanje bez progresije na osnovu procene Nezavisnog Nadzornog Odbora (*Independent Review Committee* - IRC). Sekundarni parametri efikasnosti uključuju vreme do iduće terapije limfoma (TNT), trajanje perioda bez lečenja (TFI), ukupnu stopu odgovora (ORR) i potpun odgovor (CR/CRu), ukupno preživljavanje (OS) i dužinu trajanja odgovora.

Demografske i osnovne karakteristike bolesti su uopšteno dobro raspoređene između dve terapijske grupe: medijana starosti pacijenata je iznosila 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bele rase a 32% azijati, 69% pacijenata je imalo pozitivni aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na MCL, 54% pacijenata je imalo skor Internacionalnog Prognostičkog Indeksa (IPI) od ≥ 3 , a kod 76% bolest je bila u stadijumu IV. Vreme trajanja terapije (medijana je iznosila 17 nedelja) i dužina trajanja praćenja (medijana vrednost je iznosila 40 meseci) je bila uporediva u obe terapijske grupe. Medijana je bila 6 terapijskih ciklusa koje su primili pacijenti u obe grupe, s tim da je 14% ispitanika u B+R-CAP grupi, i 17% pacijenata u R-CHOP grupi dobilo dodatna 2 terapijska ciklusa. Većina pacijenata u obe grupe je okončala tretman: 80% u B+R-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 15.

Tabela 15: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

Parametar efikasnosti	B+R-CAP	R-CHOP	
Broj pacijenata ITT	243	244	
Preživljavanje bez progresije (IRC)^a			
Broj događaja (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) p-vrednost ^d < 0,001
Medijana ^c (95% CI) (meseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Stepen odgovora			
n: pacijenti kod kojih je	229	228	

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

procenjivan odgovor			
<i>Kompletan odgovor ukupno (CR+CRu)^f n(%)</i>	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^c (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost ^g =0,007
<i>Ukupni odgovor (CR+CRu+PR)^h n(%)</i>	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^c (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost ^g =0,275

^a Na osnovu procene Nezavisnog Nadzornog Odbora (IRC) (prikazani samo radiološki podaci)

^b Procena odnosa rizika je zasnovana *Cox*-ovom modelu stratifikovanog IPI rizikom i stadijumom bolesti. Odnos rizika < 1 ukazuje na prednost B+R-CAP terapije

^c Na osnovu *Kaplan-Meier* procene

^d Na osnovu Log rank test stratifikovanog prema IPI riziku i stadijumu bolesti

^e Korišćena je *Mantel-Haenszel* procena opšteg odnosa verovatnoće za stratifikovane tablice, sa IPI rizikom i stadijumom bolesti kao faktorima stratifikacije. Odnos verovatnoće (*odds ratio*, OR) > 1 ukazuje na prednost režima B + R-CAP

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

^g P-vrednost iz *Cochran Mantel-Haenszel chi-square* testa, sa IPI i stadijumom bolesti kao stratifikacionom faktorom

^h Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR od IRC bez obzira na verifikaciju iz koštane srži i LDH

CR=Kompletan odgovor; CRu=nepotvrđeni kompletan odgovor; PR=Parcijalni odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Odnos rizika; OR=Odnos verovatnoće; ITT=Predviđeni za tretman (*Intention to treat*)

Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) procenjena od strane istraživača je iznosila 30,7 meseci u B + R-CAP grupi i 16,1 mesec u R-CHOP grupi (Odnos rizika [HR]=0,51; p<0,001). Zapaženo je statistički značajno poboljšanje (p<0,001) u B + R-CAP grupi u odnosu na R-CHOP grupu u vrednosti parametara TTP (medijana 30,5 prema 16,1 meseci), TNT (medijana 44,5 prema 24,8 meseci) i TFI (medijana 40,6 prema 20,5 meseci). Medijana trajanja kompletnog odgovora je iznosila 42,1 mesec u B + R-CAP grupi, u poređenju sa 18 meseci u R-CHOP grupi. Ukupno vreme trajanja odgovora je bilo 21,4 mesec duže u grupi B + R-CAP (medijana je iznosila 36,5 meseci u odnosu na 15,1 meseci u R-CHOP grupi). Medijanom trajanja praćenja od 40 meseci, medijana OS (56,3 meseci u R-CHOP grupi, i nije dostignut u B + R-CAP grupi) favorizuje B + R-CAP grupu, (procenjen HR=0,80; p=0,173). Postojao je trend postizanja produženja u pogledu parametra ukupne stope preživljavanja u B + R-CAP grupi; procenjena četvorogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 53,9% u R-CHOP grupi, i 64,4% u B + R-CAP grupi.

Pacijenti koji su prethodno lečeni od amiloidoze lakih lanaca (AL)

Otvorena nerandomizovana studije faze I/II sprovedena je sa ciljem da se odredi bezbednost i efikasnost primene bortezomiba kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni od amiloidoze lakih lanaca. Tokom ispitivanja nije bilo novih neželjenih bezbednosnih događaja, i primena bortezomiba, u suštini, nije dovela do pogoršanja oštećenja ciljnih organa (srca, bubrega i jetre).

Od 49 pacijenata koji su jednom nedeljno primali 1,6 mg/m² i dva puta nedeljno 1,3 mg/m², 67,3% pacijenata je odgovorilo na terapiju (uključujući i 28,6% sa CR) što je praćeno merenjem hematološkog odgovora (M-protein). Prilikom primene ovih doza, kombinovana jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomiba u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa multiplim mijelomom i limfomom *mantle* ćelija (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod 11 pacijenata sa multiplim mijelomom i klirensom kreatinina većim od 50 mL/min, nakon primene bortezomiba u dozi od 1 mg/m² i 1,3 mg/m², u vidu intravenske bolus injekcije, prosečne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze su bile 57 i 112 nanogram/mL. Prosečne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale se u opsegu od 67 nanogram/mL do 106 nanogram/mL za dozu leka od 1,0 mg/m², odnosno 89 nanogram/mL do 120 nanogram/mL za dozu leka 1,3 mg/m².

Distribucija

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom nakon primene pojedinačne ili ponovljene doze od 1,0 mg/m² ili 1,3 mg/m² bortezomiba primenjenog intravenski, prosečan volumen distribucije (V_d) kretao se od 1659 litara do 3294 litara, što ukazuje da se bortezomib u velikom stepenu distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracija bortezomiba od 0,01 do 1,0 mikrogram/mL, vezivanje za proteine u humanoj plazmi *in vitro* u proseku je iznosilo 82,9%. Procenat vezivanja bortezomiba za proteine plazme nije zavisio od koncentracije.

Metabolizam

Ispitivanja *in vitro* sa humanim mikrozomima jetre i humanim cDNA citohrom P450 izoenzimima pokazuju da se bortezomib primarno oksidativno metaboliše preko enzima citohroma P450 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je prevođenje bortezomiba u dva metabolita bez bora (deboronizacija), koji nakon toga podležu hidroksilaciji. Hidroksilacijom nastaje nekoliko metabolita. Metaboliti bortezomiba bez bora su neaktivni kao inhibitori proteazoma 26S.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije (t_{1/2}) bortezomiba nakon ponovljenog doziranja iznosi 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve doze u odnosu na naredne. Ukupan srednji klirens je bio 102 i 112 L/h nakon prve doze u dozama od 1mg/m² i 1,3 mg/m² i između 15 do 32 L/h i 18 do 32 L/h za naredne doze u dozama od 1 mg/m² i 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Uticaj oštećene funkcije jetre na farmakokinetiku bortezomiba procenjen je u studiji faze I, tokom prvog ciklusa, uključujući 61 pacijenta prvenstveno sa solidnim tumorima i različitim stepenom oštećenja jetre, koji su primali doze bortezomiba u opsegu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre, nije bilo promene vrednosti dozno-prilagođenih PIK bortezomiba, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Međutim, kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre, srednje vrednosti dozno-prilagođenih PIK bile su povećane za približno 60%. Kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre preporučuju se niže početne doze leka i ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti (videti odeljak 4.2Tabela 6).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje je sprovedeno kod pacijenta sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije koji su, prema vrednosti klirensa kreatinina, klasifikovani u sledeće grupe: normalna funkcija bubrega (CL_{kr} ≥60 mL/min/1,73 m², n=12), blaga (CL_{cr}= 40-59 mL/min/1,73 m², n=10), umerena (CL_{kr}= 20-39 mL/min/1,73 m²,

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)

n=9) i teška ($CL_{cr} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, n=3) bubrežna insuficijencija. U ispitivanje je bila uključena i grupa od 8 pacijenata koji su bili na dijalizi i kojima je lek primenjivan nakon dijalize. Pacijenti su intravenski primali bortezomib u dozi od $0,7 \text{ mg/m}^2$ do $1,3 \text{ mg/m}^2$ dva puta nedeljno. Izloženost bortezomibu (dozno-prilagođeni PIK i C_{max}) je bila komparabilna među grupama (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturne hromozomske aberacije) u *in vitro* ispitivanju hromozomskih aberacija korišćenjem jajnih ćelija kineskog hrčka (CHO), već u koncentraciji od $3,125 \text{ mikrogram/mL}$, što je bila najniža ispitivana koncentracija. Bortezomib nije pokazao genotoksičnost u *in vitro* ispitivanju mutagenosti (*Ames-ov test*) i *in vivo* ispitivanju mikronukleusa kod miševa.

Studije razvojne toksičnosti kod pacova i kunića dovele su do embriofetalne smrti u dozama toksičnim za skotnu ženku, ali ne i do direktne embrio-fetalne toksičnosti pri dozama nižim od toksičnih po skotnu ženku. Studije fertiliteta nisu sprovedene, ali procena reproduktivnih tkiva je urađena u opštim studijama toksičnosti. U 6-mesečnoj studiji na pacovima, degenerativni efekti su zapaženi kako na testisima tako i na jajnicima. Stoga postoji verovatnoća da bi bortezomib mogao delovati i na muški i ženski fertilitet. Peri- i postnatalna ispitivanja razvoja nisu sprovedena.

U multicikličnim studijama opšte toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, ciljni organi bili su gastrointestinalni trakt, što je za rezultat imalo povraćanje i/ili dijareju; hematopoetska i limfatična tkiva (citopenija u perifernoj krvi i atrofija limfoidnog tkiva i hematopoetska hipocelularnost koštane srži); periferna neuropatija (zapažena kod majmuna, miševa i pasa) koja je zahvatala aksone senzornih nerava; i blage promene na bubrezima. Svi ovi ciljni organi su pokazali delimičan do potpuni oporavak posle prekida primene.

Na osnovu studija na životinjama, čini se da je prolaz bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ukoliko uopšte postoji, a značaj kod ljudi nije poznat.

Farmakološke studije kardiovaskularne bezbednosti na majmunima i psima pokazuju da su intravenske doze približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze na bazi mg/m^2 povezane sa ubrzanjem srčanog rada, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. Kod pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagovali na akutnu intervenciju primenom pozitivnih inotropnih ili vazokonstriktornih sredstava. Pored toga, u studijama na psima, zapažen je blagi porast korigovanog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421);
Azot.

6.2. Inkompatibilnost

Bortezomib Pliva se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisani rastvor se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

Međutim, dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 h na temperaturi do 25°C kada se pre primene čuva u originalnoj bočici ili špricu.

Ukupno vreme čuvanja pripremljenog leka pre primene ne sme preći 8 h.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I sa zatvaračem od brombutil gume tip I i zapečaćena sa sivom aluminijumskom kapicom sa crvenim diskom. Bočice su obmotane zaštitnim providnim omotačem.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu od bezbojnog stakla tip I i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Lek Bortezomib Pliva je citotoksičan lek. Zbog toga je, kao i kod ostalih potencijalno toksičnih jedinjenja, potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme. Preporučuje se nošenje rukavica i zaštitne odeće da bi se sprečio kontakt sa kožom.

OBAVEZNO JE STROGO PRIDRŽAVANJE ASEPTIČNIH USLOVA TOKOM RUKOVANJA LEKOM BORTEZOMIB PLIVA JER LEK NE SADRŽI KONZERVANS.

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba. Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, je namenjen za intravensku primenu. Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, ne treba primenjivati na drugi način.

Uputstvo za rekonstituciju

Lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1mg, mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

Intravenska primena

Sadržaj svake bočice 10 mL potrebno je rastvoriti sa 3,5 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL). Rastvaranje traje manje od dva minuta.

Rastvor je bistar do bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4 do 7.

Nakon rekonstitucije, 1 mL pripremljenog rastvora za injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Rastvor treba pregledati vizuelno pre primene, da se vidi da li sadrži čestice i da li je došlo do promene boje.

Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Postupak pravilnog odlaganja

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svaki neupotrebljeni proizvod ili otpadni materijal treba da se odloži u skladu sa lokalnim zahtevima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD

Makenzijeva 24

Beograd - Vračar

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg: 515-01-03413-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 mg: 11.04.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2015.

Broj rešenja: 515-01-03413-14-001 od 11.04.2016. za lek Bortezomib Pliva, prašak za rastvor za injekciju, 1 x (1 mg)