SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Trioma®, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju

INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1,4 ml rastvora za injekciju koji sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estra manitola i boronske kiseline).

Za supkutanu injekciju, razblaživanje nije neophodno.

1 ml rastvora za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Za intravensku injekciju, razblaživanje je neophodno.

Nakon razblaživanja, 1 ml rastvora za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan do svetložuti rastvor sa pH vrednošću od 4,0 – 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bortezomib je indikovan kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno završili barem jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija ili ona za njih nije bila odgovarajuća.

Bortezomib u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom, je indikovan za lečenje odraslih pacijenata, sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a koji ne ispunjavaju uslove za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija.

Bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom je indikovan za indukcionu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a kod kojih se može primeniti hemioterapija u velikim dozama sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija.

Bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom je indikovan za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija, a kod kojih se ne može primeniti transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje bortezomibom se mora započeti pod nadzorom lekara specijaliste iskusnog u lečenju pacijenata sa kancerom, a bortezomib može primeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primeni hemioterapijskih lekova. Bortezomib mora rekonstituisati zdravstveni radnik (videti odeljak 6.6).

Doziranje pri lečenju progresivnog multiplog mijeloma (pacijenti koji su prethodno primili barem jedan terapijski protokol)

Monoterapija
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom i nakon razblaživanja, takođe intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno, tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti, nakon potvrđenog kompletnog odgovora, prime još dva dodatna ciklusa bortezomiba. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa bortezomiba. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije
Terapija bortezomibom se mora prekinuti pri pojavi bilo kakve nehematološke toksičnosti 3. stepena ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stepena, isključujući neuropatiju, kao što je objašnjeno u daljem tekstu (videti takođe odeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, lečenje bortezomibom može se ponovo započeti dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m^2 smanjeno na 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 smanjeno na 0,7 mg/m^2). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo pojave pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prekid terapije bortezomibom, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija
Pacijente kod kojih je bortezomib izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti prema uputstvima prikazanim u Tabeli 1 (videti odeljak 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti bortezomibom samo posle pažljive procene odnosa rizika i koristi terapije.

Tabela 1: Preporučeno prilagođavanje doziranja u slučaju neuropatije izazvane bortezomibom*

Težina neuropatije	**Prilagođavanje doziranja**
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcija.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi: ograničene aktivnosti svakodnevnog života (ADL od engl. *Activities of Daily Living***)).	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m^2 ili promeniti terapijski režim davanja bortezomiba na 1,3 mg/m^2 jednom nedeljno.
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi: ograničavaju aktivnosti samostalne nege u svakodnevnom životu***).	Prekinuti terapiju bortezomibom dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, ponovo započeti terapiju bortezomibom i smanjiti dozu na 0,7 mg/m^2 jednom nedeljno.
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana je hitna intervencija) i/ili teška neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju bortezomibom.

*Na osnovu prilagođavanja doziranja u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva. Stepenovanje je zasnovano prema Zajedničkim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).
** Aktivnosti svakodnevnog života ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, korišćenje telefona, upravljanje novcem, itd.

*** Samostalna nega ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lekova i ne odnosi se na pacijente koji leže nepokretni u krevetu.

Kombinovana terapija sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja i intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Pegilovani lipozomalni doksorubicin se primenjuje u dozi od 30 mg/m^2 4. dana terapije ciklusa bortezomiba kao jednočasovna intravenska infuzija nakon bortezomib injekcije.

Može se primeniti do 8 ciklusa ove kombinovane terapije, sve dok bolest ne progredira i dok pacijent podnosi terapiju. Pacijenti koji dostignu kompletan odgovor mogu nastaviti sa terapijom najmanje 2 ciklusa nakon prvog evidentiranja kompletnog odgovora, čak i ako to zahteva davanje više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih se nastavlja smanjivanje koncentracije paraproteina nakon 8 ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok podnose terapiju i dok imaju odgovor.

Za dodatne informacije koje se odnose na pegilovani lipozomalni doksorubicin videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 20 mg 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana terapijskog ciklusa lekom bortezomib.

Pacijenti koji dostignu odgovor ili stabilnu bolest nakon 4 ciklusa ove kombinovane terapije mogu da nastave da primaju istu kombinaciju tokom maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se odnose na deksametazon videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doziranja kombinovane terapije za pacijente sa progresivnim multiplim mijelomom
Za prilagođavanje doziranja bortezomiba u kombinovanoj terapiji, slediti smernice za modifikaciju doziranja koje su opisane u tekstu iznad, pod „Monoterapija“.

<u>Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su nepodobni za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija</u>

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. U ciklusima 1 – 4, bortezomib se primenjuje dva puta nedeljno, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana. U ciklusima 5 – 9, bortezomib se primenjuje jednom nedeljno, 1, 8, 22. i 29. dana. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.
Melfalan i prednizon treba dati oralno 1, 2, 3. i 4. dana u prvoj nedelji svakog bortezomib terapijskog ciklusa.
Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa ove kombinovane terapije.

Tabela 2: Preporučeno doziranje bortezomiba kada se primenjuje u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Bortezomib primenjen dva puta nedeljno (Ciklusi 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

Bortezomib primenjen jednom nedeljno (Ciklusi 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; M = Melfalan; P= Prednizon.

Prilagođavanje doze prilikom terapije i kod ponovnog započinjanja kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti ≥ 70 x 10^9/l i apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1,0 x 10^9/l.
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa.

Tabela 3: Prilagođavanje doziranja u toku narednih ciklusa bortezomib terapije u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	**Prilagođavanje ili odlaganje doziranja**
Hematološka toksičnost tokom ciklusa	
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.
Ukoliko je broj trombocita ≤ 30 x 10^9/l ili apsolutni broj neutrofila (ABN) ≤ 0,75 x 10^9/l na dan primene leka bortezomib (izuzev 1. dana)	Terapiju bortezomibom treba obustaviti.
Ako se prekine primena nekoliko doza leka bortezomib u jednom ciklusu (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jednonedeljne primene)	Dozu bortezomiba treba smanjiti za 1 dozni nivo (od 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili od 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2).
Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti	Terapiju bortezomibom treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija bortezomibom može ponovo započeti dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 ili od 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatskog bola i/ili periferne

	neuropatije, povezanih sa primenom bortezomiba, potrebno je obustaviti i/ili podesiti dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu videti odgovarajuće Sažetke karakteristika tih lekova.

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

Kombinovana terapija sa deksametazonom
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja i intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.
Deksametazon u dozi od 40 mg se primenjuje oralno 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10. i 11. dana bortezomib terapijskog ciklusa.
Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, u terapijskom ciklusu koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.
Deksametazon u dozi od 40 mg se primenjuje oralno 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10. i 11. dana bortezomib terapijskog
ciklusa.
Talidomid se primenjuje oralno u dozi od 50 mg dnevno, od 1. do 14. dana i ukoliko se dobro podnosi, doza se povećava na 100 mg od 15. do 28. dana, a zatim se može dalje povećavati na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (videti Tabelu 4).
Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije. Preporučuje se da pacijenti sa barem parcijalnim odgovorom dobiju 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje bortezomiba u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija

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)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	**Pauza**	**Pauza**
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg [a]	-	-	Dnevno	Dnevno
	D x 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; Dx=deksametazon; T=talidomid.
[a] Doza talidomida se povećava na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se doza od 50 mg podnosi, a na 200 mg od 2. ciklusa nadalje ako se doza od 100 mg podnosi.
[b] Pacijentima koji nakon 4 ciklusa dostignu najmanje parcijalan odgovor, može se dati do 6 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju
Za prilagođavanje doziranja bortezomiba potrebno je pratiti smernice za doziranje opisane u delu „Monoterapija". Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, u slučaju pojave toksičnosti treba uzeti u obzir adekvatno smanjenje doza tih lekova, u skladu sa preporukama iz Sažetaka karakteristika tih lekova.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom (engl. *mantle cell Lymphoma,* MCL)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP)
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se primenjuje supkutanom ili nakon razblaživanja intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, nakon čega sledi „period odmora", bez primene leka u trajanju od 10 dana u periodu od 12. do 21. dana. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se 6 ciklusa, a u slučaju da je prvi odgovor zabeležen u 6. ciklusu, mogu se primeniti dva dodatna ciklusa leka bortezomib. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze bortezomiba.

Sledeći lekovi se primenjuju prvog dana svakog 3-nedeljnog terapijskog ciklusa lečenja bortezomibom, kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m^2, ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doksorubicin 50 mg/m^2.

Prednizon se daje oralno u dozi od 100 mg/m^2 1, 2, 3, 4. i 5. dana svakog ciklusa lečenja bortezomibom.

Prilagođavanje doze tokom terapije za pacijente sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom
Pre početka novog ciklusa:
- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/mikrolitru i apsolutni broj neutrofila (ABN) treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru.
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija/mikrolitru kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sa sekvestracijom slezine.
- Hemoglobin ≥ 8 g/dl.
- Nehematološke toksičnosti treba da se povuku do prvog stepena ili na početno stanje.

Terapija bortezomibom se mora obustaviti na početku bilo koje nehematološke toksičnosti ≥ stepena 3, koje su povezane sa primenom bortezomiba (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti ≥ stepena 3 (videti takođe odeljak 4.4). Za prilagođavanje doze videti Tabelu 5 u nastavku teksta.
U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primeniti za hematološku toksičnost. Profilaktička primena faktora stimulacije kolonija granulocita treba se uzeti u obzir u slučaju ponavljanih odlaganja primene terapijskog ciklusa. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano.

Tabela 5: Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom

Toksičnost	**Prilagođavanje ili odlaganje doziranja**
Hematološka toksičnost	

• neutropenija ≥ stepena 3 sa groznicom, neutropenija ≥ stepena 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/mikrolitru	Terapiju bortezomibom treba obustaviti do 2 nedelje dok se pacijentu ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita od ≥ 25000 ćelija/mikrolitru. • Ako se nakon obustave terapije lekom bortezomib toksičnost ne povuče, kako je gore definisano, primena bortezomiba se mora potpuno obustaviti. • Ako se toksičnost povuče, tj. pacijent ima apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru, terapija bortezomibom se može ponovo započeti dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 ili od 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2).
• Ako je broj trombocita < 25000 ćelija/mikrolitru ili apsolutni broj neutrofila < 750 ćelija/mikrolitru u danu kada treba da se primeni bortezomib (osim 1. dana svakog ciklusa)	Terapiju bortezomibom treba obustaviti.
Nehematološke toksičnosti ≥ stepena 3 za koje se smatra da su povezane sa lekom bortezomib	Terapiju bortezomibom treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stepena 2 ili manjeg. Nakon toga, bortezomib se može ponovo uvesti u dozi smanjenoj za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 ili od 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatskog bola i/ili periferne neuropatije, povezanih sa primenom bortezomiba, potrebno je obustaviti i/ili podesiti dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti
adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika leka.

Posebne populacije

Stariji pacijenti
Nema podataka koji bi ukazivali da je neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina sa multiplim mijelomom ili mantle ćelijskim limfomom.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi bortezomiba kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za hemioterapiju u velikim dozama sa transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija. Zato se ne mogu dati preporuke za doziranje u ovoj populaciji.

U kliničkom ispitivanju sa pacijentima sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom, 42,9% i 10,4% pacijenata izloženih bortezomibu je bilo starosti od 65 do 74 godina, odnosno ≥ 75 godina. Pacijenti starosti ≥ 75 godina, su oba režima, BR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje doze nije potrebno i treba primenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju treba započeti manjom dozom bortezomiba koja iznosi 0,7 mg/m^2 po injekciji tokom prvog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m^2 ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m^2, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju (videti Tabelu 6 i odeljke 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Preporučena modifikacija početne doze za lek bortezomib kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Stepen oštećenja funkcije jetre*	**Koncentracija bilirubina**	**Koncentracije 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 x ULN	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu bortezomiba na 0,7 mg/m^2 tokom prvog ciklusa. Razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m^2 ili dalje smanjenje doze na 0,5 mg/m^2 tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Teško	>3 x ULN	Bilo koje vrednosti	

Skraćenice:
SGOT – serumska glutamat-oksaloacetatna transaminaza
AST – aspartat aminotransferaza
ULN – gornja granica normalnog opsega (engl. *Upper limit of the normal range*)
*Zasnovano na NCI klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško).

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] > 20 ml/min/1,73 m^2). Zato kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi (CrCl < 20 ml/min/1,73 m^2). S obzirom da se koncentracija bortezomiba može smanjiti tokom dijalize, bortezomib treba primeniti nakon postupka dijalize (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijski pacijenti
Bezbednost i efikasnost bortezomiba kod dece ispod 18 godina starosti nije utvrđena (videti odeljke 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci su opisani u delu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene
Lek Trioma, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju je dostupan za supkutanu i nakon razblaživanja, za intravensku primenu.

Lek Trioma ne bi trebalo primenjivati na drugi način. Intratekalna administracija je dovela do smrti.

Intravenska injekcija
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju se prvo razblažuje do 1 mg/ml (videti odeljak 6.6) i nakon razblaživanja 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. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze leka bortezomib.

Supkutana injekcija
Bortezomib, 2,5 mg/ml, rastvor za injekciju primenjuje se supkutano u butinu (desno ili levo) ili abdomen (sa desne ili leve strane). Rastvor treba injicirati supkutano, pod uglom od 45-90°. Mesto primene injekcije treba menjati tokom svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon supkutane injekcije bortezomiba pojave reakcije na mestu primene, supkutano se može primeniti rastvor bortezomiba manje koncentracije (1 mg/ml umesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prelazak na intravensku primenu.

Kada se lek bortezomib daje u kombinaciji sa drugim lekovima, pogledati Sažetke karakteristika tih lekova za instrukcije za primenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na bor ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se bortezomib daje u kombinaciji sa drugim lekovima, pogledajte Sažetke karakteristika ovih lekova za dodatne kontraindikacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, moraju se konsultovati Sažeci karakteristika ovih lekova pre započinjanja terapije bortezomibom. Kada se primenjuje talidomid, posebnu pažnju usmeriti na testiranje na trudnoću i mere prevencije ukoliko je potrebno (videti odeljak 4.6).

Intratekalna primena
Prijavljeni su smrtni ishodi prilikom nesmotrene intratekalne primene bortezomiba. Lek Trioma, rastvor za injekciju primenjuje se intravenski ili supkutano. Lek Trioma se ne sme primeniti intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost
Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, dijareju, povraćanje i konstipaciju, vrlo često se javljaju prilikom lečenja bortezomibom. Povremeno su prijavljivani slučajevi ileusa (videti odeljak 4.8). Zbog toga pacijente kod kojih se javi konstipacija treba pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost
Terapija bortezomibom vrlo često je povezana sa hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma koji su lečeni bortezomibom i kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom (MCL) koji su lečeni bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BoR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog bortezomib terapijskog ciklusa i obično se vraćao na početne vrednosti do sledećeg ciklusa. Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniža izmerena srednja vrednost broja trombocita bila je približno 40% od početne vrednosti u studijama sa multiplim mijelomom sa jednim lekom, a 50% u MCL studijama. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana sa brojem trombocita pre lečenja: kod početnog broja trombocita < 75000/mikrolitru, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita ≤ 25000/mikrolitru tokom studije, uključujući njih 14% sa < 10000/mikrolitru; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita > 75000/mikrolitru, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita ≤ 25000/mikrolitru tokom studije.

Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002) postojala je veća incidenca (56,7% u odnosu na 5,8%) trombocitopenije ≥ stepena 3 u terapijskoj grupi koja je lečena bortezomibom (BoR-CAP), u poređenju sa terapijskom grupom koja nije lečena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). Obe grupe su imale sličnu ukupnu incidencu događaja krvarenja svih stepena (6,3% u BoR-CAP grupi i 5,0% u R-CHOP grupi) kao i stepena 3 i višeg za događaje krvarenja (BR-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; RCHOP: 3 pacijenta [1,2%]. U BoR-CAP grupi, 22,5% pacijenata primilo je transfuzije trombocita u odnosu na 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalna i intracerebralna krvarenja su bila prijavljena u vezi sa terapijom bortezomibom. Zato, broj trombocita treba proveriti pre svake doze leka Trioma. Terapiju treba prekinuti kada broj trombocita iznosi < 25000/mikrolitru, a u slučaju kombinacije sa melfalanom i prednizonom kada je broj trombocita ≤ 30000/mikrolitru (videti odeljak 4.2). Potencijalnu korist od lečenja treba pažljivo proceniti u odnosu na rizik, posebno u slučaju umerene do teške trombocitopenije i faktora rizika za krvarenje.

Za vreme lečenja bortezomibom potrebno je često određivati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa MCL primećena je prolazna reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza o kumulativnoj neutropeniji. Broj neutrofila je bio najniži 11. dana svakog bortezomib terapijskog ciklusa i obično se vraćao na početne vrednosti do sledećeg ciklusa. U studiji LYM-3002, faktori stimulacije su bili primenjeni kod 78% pacijenata u BR-CAP grupi i kod 61% pacijenata u R-CHOP grupi. S obzirom da su pacijenti sa neutropenijom u povećanom riziku od infekcije, treba ih pratiti na znake i simptome infekcije i lečiti ih bez odlaganja. U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primeniti za hematološku toksičnost. Profilaktička primena faktora stimulacije kolonija granulocita se treba uzeti u obzir ukoliko se ponavlja odlaganje u primeni terapijskog ciklusa (videti odeljak 4.2).

Reaktivacija herpes zoster virusa
Preporučuje se upotreba antivirusne profilakse kod pacijenata koji se leče bortezomibom. U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije herpes zoster virusa je bila češća kod pacijenata koji su lečeni terapijom bortezomib+melfalan+prednizon u odnosu na pacijente koji su primali melfalan+prednizon (14% prema 4%).
Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002), incidenca herpes zoster infekcije je bila 6,7% u BR-CAP grupi i 1,2% u R-CHOP grupi (videti odeljak 4.8).

Hepatitis B virus (HBV) reaktivacija i infekcija
Kada se rituksimab primenjuje u kombinaciji sa lekom bortezomibom, kod pacijenata koji su pod rizikom od HBV infekcije, pre početka lečenja uvek se mora obaviti HBV skrining. Nosioci hepatitisa B i pacijenti sa hepatitisom B u anamnezi se moraju pažljivo pratiti na kliničke i laboratorijske znake aktivne hepatitis B infekcije tokom i nakon kombinovane terapije rituksimabom i bortezomibom. Treba razmotriti antivirusnu profilaksu. Za više informacija pogledajte Sažetak karakteristika leka za rituksimab.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Bili su zabeleženi veoma retki slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije nepoznatog uzroka, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću, prijavljeni kod pacijenata lečenih bortezomibom. Pacijenti kod kojih je dijagnostikovana PML su prethodno ili istovremeno dobijali imunosupresivnu terapiju. Najveći broj slučajeva PML je dijagnostikovan unutar 12 meseci od primene prve doze bortezomiba. Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog moguće pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao deo diferencijalne dijagnoze problema CNS-a. Ukoliko se sumnja na PML, pacijenta treba uputiti na specijalistički pregled i započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ako se dijagnostikuje PML, lečenje bortezomibom treba prekinuti.

Periferna neuropatija
Terapija bortezomibom veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom. Međutim, zabeleženi su slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidenca periferne neuropatije raste na početku lečenja, a zapaženo je da je najveća tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se da se pacijenti pažljivo prate da li imaju simptome neuropatije kao što su osećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.
U fazi III kliničke studije koja je poredila bortezomib primljen intravenski i supkutano, incidenca događaja periferne neuropatije stepena ≥ 2 je bila 24% u grupi pacijenata koja je primala lek supkutano i 41% za grupu pacijenata koja je primala lek intravenski (p=0,0124). Periferna neuropatija stepena ≥ 3 se javila kod 6% pacijenata u grupi koja je primila supkutane injekcije, u poređenju sa 16% u grupi koja je primila intravenozne injekcije (p=0,0264). Incidenca svih stepena periferne neuropatije sa bortezomibom primljenim intravenski je bila manja u ranijim ispitivanjima kada je bortezomib primljen intravenski nego u kliničkoj studiji MMY-3021.

Pacijente kod kojih se javi nova ili im se pogorša već postojeća periferna neuropatija, treba podvrgnuti neurološkom pregledu, a po potrebi im treba promeniti dozu ili režim primene bortezomiba u supkutanu primenu (videti odeljak 4.2). Neuropatija je lečena suportivnim merama i drugim terapijskim metodama.

Rano i redovno praćenje simptoma neuropatije koja zahteva hitno lečenje sa neurološkom evaluacijom treba razmotriti kod pacijenata koji primaju bortezomib u kombinaciji sa lekovima za koje je poznato da su udruženi sa neuropatijom (npr. talidomid), takođe treba razmotriti adekvatno 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 konstipacija sa ileusom. O neuropatiji autonomnog nervnog sistema i njenom uticaju na razvoj neželjenih reakcija postoji malo podataka.

Konvulzije
Konvulzije su bile povremeno prijavljene kod pacijenata bez prethodnih epileptičnih napada ili epilepsije u anamnezi. Posebna pažnja je potrebna kod lečenja pacijenata sa nekim od faktora rizika za nastanak konvulzije.

Hipotenzija
Terapija bortezomibom često je povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjene reakcije su blage do umerene prirode i zapažaju se tokom celog toka lečenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom terapije bortezomibom (primenjen intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo potrebno lečenje ortostatske hipotenzije. Mali broj pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom imao je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno izazvana 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 već postojeće stanje, kao što su dijabetesna 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. Lečenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagođavanje doze antihipertenziva, rehidrataciju pacijenata ili primenu mineralokortikosteroida i/ili simpatomimetika. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili nesvestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome,* PRES)
Prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod pacijenata koji su primali bortezomib. PRES je retko neurološko stanje, često reverzibilno, koje se brzo razvija, a simptomi bolesti se mogu manifestovati epileptičnim napadima, hipertenzijom, glavoboljom, letargijom, stanjem konfuzije, slepilom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Poželjno je po mogućnosti dodatnim radiografisanjem mozga magnetnom rezonancom (MRI)

potvrditi dijagnozu. Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES, mora se prekinuti primena bortezomiba.

Srčana insuficijencija
Tokom lečenja bortezomibom prijavljeni su akutni nastanak ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili novonastalo smanjenje ejekcione frakcije leve komore. Retencija tečnosti može biti predisponirajući faktor za nastanak znakova i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za razvoj srčanog oboljenja ili sa već postojećim srčanim oboljenjem treba pažljivo pratiti.

EKG ispitivanja
U kliničkim studijama zabeleženi su izolovani slučajevi produženja QT-intervala, ali uzročno-posledična povezanost nije ustanovljena.

Plućne bolesti
Kod pacijenata na terapiji bortezomibom, prijavljeni su retki slučajevi akutne difuzne infiltrativne bolesti pluća nepoznate etiologije, kao što je 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 početni nalaz u slučaju mogućih promena na plućima nakon lečenja.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja već postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), neophodno je obaviti hitnu dijagnostičku evaluaciju pacijenata i lečiti ih na odgovarajući način. Pre nastavka terapije bortezomibom potrebno je razmotriti odnos koristi i rizika.

U kliničkom ispitivanju, dva pacijenta (od ukupno dvoje) koji su dobijali visoku dozu citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata u kombinaciji sa daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsa akutne mijelocitne leukemije umrla su usled akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) na početku u ranim fazama terapije i studija je bila prekinuta. Zbog toga se ne preporučuje ovaj kombinovani režim sa istovremenom primenom velikih doza citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega
Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Bortezomib se metaboliše pod dejstvom enzima jetre. Izloženost bortezomibu je povećana kod pacijenata sa umereno ili teško oštećenom funkcijom jetre. Kod ovih pacijenata treba smanjiti dozu bortezomiba i pažljivo pratiti eventualno ispoljavanje toksičnih efekata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre
Retki slučajevi insuficijencije jetre su zabeleženi kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim oboljenjem koji su istovremeno primali bortezomib i druge lekove. Ostale prijavljene hepatične reakcije uključuju povećanje vrednosti enzima jetre, hiperbilirubinemiju i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene bortezomiba (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora
Budući da je bortezomib citotoksičan lek i može brzo da uništi maligne plazma ćelije i MCL ćelije, mogu se pojaviti komplikacije zbog sindroma lize tumora. Rizik od sindroma lize tumora postoji kod pacijenata sa velikom tumorskom masom pre lečenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mere opreza.

Mere opreza kod istovremene primene drugih lekova

Pacijente koji primaju bortezomib u kombinaciji sa jakim inhibitorima enzima CYP3A4, treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se bortezomib kombinuje sa supstratima enzima CYP3A4 ili CYP2C19 (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 posredovane imunskim kompleksima
Potencijalne reakcije posredovane imunskim kompleksima, kao što su serumska bolest, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis su retko zabeležene. Terapiju bortezomibom treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

Lek Trioma sadrži natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Studija interakcije „lek-lek" je procenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski). Rezultati su pokazali povećanje srednje vrednosti AUC bortezomiba od 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima dobijenim od 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada im se bortezomib daje u kombinaciji sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

Studija interakcije „lek-lek" je procenjivala uticaj omeprazola, snažnog inhibitora CYP2C19 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski). Rezultati su pokazali da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima dobijenim od 17 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek" je procenjivala uticaj rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski) i pokazano je da dolazi do prosečnog smanjenja vrednosti AUC bortezomiba za 45%. Ovi podaci su dobijeni na grupi od 6 pacijenata. Zato se ne preporučuje istovremena primena leka bortezomib sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom i kantarionom), jer efikasnost leka može biti oslabljena.

U istoj studiji interakcije procenjivan je uticaj deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima dobijenim od 7 pacijenata.

Studija interakcije „lek-lek" je procenjivala uticaj melfalana i prednizona na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da se srednja vrednost AUC bortezomiba povećava 17%, bazirano na podacima kod 21 pacijenta, što se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija i hiperglikemija su bile povremeno i često zabeležene kod pacijenata sa dijabetesom koji primaju oralne hipoglikemike. Kod pacijenata koji su na terapiji oralnim antidijabeticima i koji primaju bortezomib, trebalo bi pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu antidijabetika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena
Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (videti odeljak 5.3), žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne mere kontracepcije i izbegavati trudnoću tokom lečenja i tokom perioda od 8 meseca posle terapije bortezomibom. Muškarci treba da koriste efektivne mere kontracepcije i da ne začinju dete dok primaju lek Trioma i tokom perioda od 5 meseci nakon završetka terapije bortezomibom (videti odeljak 5.3).

Trudnoća
Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti bortezomibu tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima bortezomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj pacova i kunića pri najvećim podnošljivim dozama po ženku. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila uticaj bortezomiba na porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Bortezomib se ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva lečenje ovim lekom.

Ukoliko se bortezomib koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju dok prima ovaj lek, treba je obavestiti o potencijalnom riziku po fetus.

Talidomid je poznata teratogena aktivna supstanca za ljude koja izaziva teške životno ugrožavajuće defekte novorođenčeta. Talidomid je kontraindikovan tokom trudnoće i kod žena u generativnom periodu osim ukoliko nisu ispunjeni svi uslovi predviđeni talidomid programom prevencije trudnoće. Pacijenti koji primaju bortezomib u kombinaciji sa talidomidom moraju da se pridržavaju programa primene efikasnih metoda kontracepcije za sprečavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledati Sažetak karakteristika leka talidomida.

Dojenje
Nije poznato da li se bortezomib izlučuje u majčino mleko. S obzirom na to da postoji mogućnost pojave ozbiljnih neželjenih dejstava kod odojčadi, ženama se savetuje da ne doje dok su na terapiji bortezomibom.

Plodnost
Nisu sprovedene studije uticaja bortezomiba na plodnost (videti odeljak 5.3). Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (videti odeljak 5.3), muškarci treba da potraže savet u vezi čuvanja sperme, a žene u reproduktivnom periodu treba da se posavetuju o zamrzavanju jajnih ćelija pre početka terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Bortezomib može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Bortezomib može veoma često izazvati zamor, često vrtoglavicu, povremeno sinkopu i često ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid. Zbog toga pacijenti na terapiji bortezomibom moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama (videti odeljak 4.8) i treba im savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ako osete ove simptome.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Ozbiljne neželjene reakcije koje su povremeno prijavljivane tokom terapije bortezomibom uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutno difuzno infiltrativno oboljenje pluća i retko, autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom terapije bortezomibom su mučnina, dijareja, konstipacija, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija

(uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mijalgija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Multipli mijelom

U Tabeli 7 navedene su neželjene reakcije za koje istraživači smatraju da postoji barem moguća ili verovatna uzročno-posledična povezanost sa upotrebom bortezomiba. Spisak neželjenih reakcija je zasnovan na integrisanim podacima dobijenim od 5476 pacijenata od kojih su 3996 bili lečeni bortezomibom u dozi od 1,3 mg/m^2.

Ukupno, bortezomib je primenjen za lečenje multiplog mijeloma kod 3974 pacijenta.

Neželjene reakcije su u daljem tekstu navedene prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija se definiše kao: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu. Tabela 7 je napravljena upotrebom verzije 14.1 MedDRA-e. U tabelu su takođe uključene neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda koje nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih bortezomibom u kliničkim studijama i sve postmarketinške neželjene reakcije bez obzira na indikacije

Klasa sistema organa	**Incidenca**	**Neželjena reakcija**
Infekcije i infestacije	Često	herpes zoster (uključujući diseminovani i oftalmički oblik), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija*
	Povremeno	infekcije*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa (uključujući septični šok)*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis#, bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (čmičak), influenca, celulitis, infekcija povezana sa kateterom, infekcija kože*, infekcija uha*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba*
	Retko	meningitis (uključujući bakterijski), infekcija *Epstein-Barr* virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom umora nakon virusa
Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Retko	maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, tkivna masa, *mycosis fungoides*, benigna neoplazma*

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Često	leukopenija*, limfopenija*
	Povremeno	pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija#
	Retko	diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecifični poremećaj trombocita NDN, trombocitna mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru)#, nespecifični poremećaj krvi NDN, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	angioedem#, preosetljivost*
	Retko	anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunskim kompleksima tip III
Endokrini poremećaji	Povremeno	Kušingov sindrom*, hipertireoidizam*, neadekvatna sekrecija antidiuretičnog hormona
	Retko	hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	smanjen apetit
	Često	dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, poremećaj koncentracije glukoze u krvi*, hipokalcemija*, poremećaj vrednosti enzima*
	Povremeno	sindrom lize tumora, zaustavljanje rasta*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, poremećene vrednosti mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti
	Retko	hipermagnezemija*, acidoza, disbalans elektrolita*, nakupljanje tečnosti, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija*, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaji, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht,

		povećan apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	Često	poremećaji i smetnje raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji i smetnje spavanja*
	Povremeno	mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, stanje konfuzije*, uznemirenost
	Retko	suicidalne ideacije*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjen libido
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	neuropatije*, periferna senzorna neuropatija*, dizestezija* neuralgija*
	Često	motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, poremećaj čula ukusa*, letargija, glavobolja*
	Povremeno	tremor, periferna senzorno-motorna neuropatija, diskinezija*, poremećaji cerebelarne koordinacije i poremećaji ravnoteže*, gubitak pamćenja (ne uključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, epileptični napadi*, postherpetična neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, ishijalgija, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	Retko	cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija (uključujući subarahnoidalnu)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla, cerebrovaskularni poremećaj, lezija korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kičmene moždine,

		nespecifični kognitivni poremećaj NDN, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaj nervnog sistema NDN, radikulitis, balavljenje, hipotonija, *Guillain-Barré*-ov sindrom[#], demijelinizirajuća polineuropatija[#]
Poremećaji oka	Često	otok oka[*], poremećaj vida[*], konjunktivitis[*]
	Povremeno	krvarenje u oku[*], infekcija očnog kapka[*], halacion[#], blefaritis[#], zapaljenje oka[*], diplopija, suve oči[*], iritacija oka[*], bol u oku, pojačano suzenje, sekrecija iz oka
	Retko	kornealna lezija[*], egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaj oka (uključujući očni kapak), stečeni dakrioadenitis (zapaljenje očnih žlezda), fotofobija, fotopsija, optička neuropatija[#], različiti stepeni oštećenja vida (do pojave slepila)[*]
Poremećaji uha i labirinta	Često	vertigo[*]
	Povremeno	disakuzija (uključujući tinitus)[*], oštećenje sluha (do pojave gluvoće, uključujući i gluvoću), nelagodnost u uhu[*]
	Retko	krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaj uha NDN
Kardiološki poremećaji	Povremeno	tamponada srca[#], kardiopulmonarni zastoj[*], fibrilacija srca (uključujući atrijalnu), srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju leve i desne komore)[*], aritmija[*], tahikardija[*], palpitacije, angina pektoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izliv)[*], kardiomiopatija[*], ventrikularna disfunkcija[*], bradikardija
	Retko	atrijalni flater, infarkt miokarda[*], atrioventrikularni blok[*], kardiovaskularni poremećaji (uključujući

		kardiogeni šok), *torsade de pointes*, nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest
Vaskularni poremećaji	Često	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Povremeno	cerebrovaskularni događaj#, duboka venska tromboza*, hemoragija*, tromboflebitis (uključujući površinski), cirkulatorni kolaps (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, nalet crvenila*, hematomi (uključujući perirenalne)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*
	Retko	periferna embolija, limfedem, bledilo, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	dispneja*, epistaksa, infekcija gornjih/donjih puteva respiratornog trakta* kašalj*
	Povremeno	plućna embolija, pleuralna efuzija, edem pluća (uključujući akutni), plućna alveolarna hemoragija#, bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, zviždanje u grudima
	Retko	respiratorna insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptizija, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkaloza, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*,

		hipokapnija*, intersticijalna bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suvo grlo, povećana sekrecija iz gornjih disajnih puteva, iritacija grla, sindrom gornjih respiratornih puteva koji je uzrok kašlja
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, konstipacija
	Često	gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni bol i bol u slezini)*, poremećaji usne duplje*, flatulencija
	Povremeno	pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog creva, ileus)*, nelagodnost u stomaku, ulceracije u ustima*, enteritis*, gastritis*, gingivalno krvarenje, gastroezofagealni refluks *, kolitis (uključujući kolitis izazvan *Clostridium difficile*)*, ishemijski kolitis*, gastrointestinalna inflamacija*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj NDN, obložen jezik, poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaj pljuvačnih žlezda*
	Retko	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis (zapaljenje usana), fekalna inkontinencija (nemogućnost kontrolisanja stolice), atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, sekret iz rektuma, orofaringealni plikovi*, bolovi u predelu usana, periodontitis,

		analna fisura, promene uobičajenog rada creva, proktalgija, abnormalni feces
Hepatobilijarni poremećaji	Često	poremećaj vrednosti enzima jetre*
	Povremeno	hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis*, holestaza
	Retko	insuficijencija jetre, hepatomegalija, *Budd-Chiari* sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvarenje jetre, holelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	Povremeno	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksična erupcija kože, toksična epidermalna nekroliza#, *Stevens-Johnson*-ov sindrom#, dermatitis*, poremećaj dlake*, petehijalna krvarenja, ekhimoza, lezije kože, purpura, izraslina na koži*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, plikovi*, poremećaj pigmentacije*
	Retko	reakcije na koži, *Jessner*-ova limfocitna infiltracija, Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka-stopalo), supkutano (potkožno) krvarenje, *Livedo reticularis*, induracija kože, papule, reakcija fotosenzitivnosti, seboreja, hladno preznojavanje, nespecifični poremećaj kože NDN, eritroza, kožni ulceri (čirevi), poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	mišićno-koštani bol*
	Često	spazmi mišića*, bol u ekstremitetima, slabost mišića
	Povremeno	mišićni trzaji, oticanje zglobova,

		artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osećaj težine
	Retko	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, tečnost u zglobovima, bol u vilici, poremećaj kostiju, infekcije i zapaljenja mišićno-koštanog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	oštećenje funkcije bubrega*
	Povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, hronična bubrežna insuficijencija*, infekcija urinarnog trakta*, znaci i simptomi poremećaja urinarnog trakta*, hematurija*, urinarna retencija, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Retko	iritacija mokraćne bešike
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	vaginalno krvarenje, bol u predelu genitalija*, erektilna disfunkcija
	Retko	poremećaj testisa*, zapaljenje prostate, poremećaj dojki kod žena, osetljivost epididimisa, epididimitis, pelvični bol, vulvalna ulceracija
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Retko	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	pireksija*, zamor, astenija
	Često	edemi (uključujući periferne), drhtavica, bol*, malaksalost*
	Povremeno	pogoršanje opšteg fizičkog stanja*, edem lica*, reakcije na mestu primene*, poremećaj sluzokože*, bol u grudima, poremećaj hoda, osećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene u osećaju žeđi*, nelagodnost u grudima, osećaj promene telesne temperature*,

		bol na mestu primene*
	Retko	smrt (uključujući iznenadnu), multiorganska insuficijencija*, krvarenje na mestu primene*, hernija (uključujući hijatus herniju)*, poremećaj zarastanja, inflamacija, flebitis na mestu primene*, osetljivost na dodir, ulkus, iritabilnost, nekardijalni bol u grudima, bol na mestu katetera, osećaj stranog tela
Ispitivanja	Često	smanjenje telesne mase
	Povremeno	hiperbilirubinemija*, poremećaj vrednosti proteina*, povećanje telesne mase, poremećene vrednosti laboratorijskih analiza krvi*, povećana vrednost C-reaktivnog proteina
	Retko	poremećaj vrednosti gasova u krvi*, poremećaj EKG-a (uključujući produženje QT intervala)*, poremećaj INR*, smanjene vrednosti pH želuca, povećana agregacija trombocita, povećan troponin I, identifikacija virusa i serologija*, poremećene vrednosti laboratorijskih analiza urina*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	pad, kontuzija
	Retko	reakcije na transfuziju, frakture*, rigor*, povreda lica, povreda zgloba, opekotine*, laceracija, proceduralni bol, povrede zračenjem*
Hirurške i medicinske procedure	Retko	aktivacija makrofaga

NDN= nije drugačije naznačeno.
*Grupisanje više od jednog medicinskog termina prema MedDRA-i.
#Postmarketinška neželjena reakcija, nevezano od indikacije.

Mantle ćelijski limfom (engl. *Mantle Cell Lymphoma,* MCL)
Bezbednosni profil bortezomiba kod 240 pacijenata sa MCL-om lečenih bortezomibom u dozi od 1,3 mg/m^2 u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP), u odnosu na 242 pacijenta lečenih rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom bio je relativno konzistentan kao i kod pacijenata sa multiplim mijelomom sa glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne identifikovane neželjene reakcije povezane sa upotrebom kombinovane terapije (BR-CAP) bile su hepatitis B infekcija (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidence ovih događaja u obe terapijske grupe, ukazale su na to da se ove neželjene reakcije ne mogu pripisati samo bortezomibu. Značajne razlike u studijama kod populacije pacijenata sa MCL u odnosu na pacijente sa multiplim mijelomom su bile ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih reakcija (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlake.

Neželjene reakcije koje su identifikovane sa incidencom ≥ 1%, slične ili veće incidence u grupi BR-CAP i u najmanju ruku mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa komponentama BR-CAP grupe, navedene su u Tabeli 8 ispod. Takođe su uključene neželjene reakcije identifikovane u BR-CAP grupi koje su od strane istraživača smatrane najmanje mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa bortezomibom na osnovu istorijskih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Neželjene reakcije su u daljem tekstu navedene prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost neželjenih reakcija se definiše kao: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000), nepoznato (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka).
Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu.
Tabela 8 je napravljena upotrebom verzije 16 MedDRA-e.

Tabela 8. Neželjene reakcije kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom koji su lečeni BR-CAP

Klase sistema organa	**Incidenca**	**Neželjena reakcija**
Infekcije i infestacije	Veoma često	pneumonija*
	Često	sepsa (uključujući septički šok)*, herpes zoster (uključujući diseminovani i oftalmički), herpes virus infekcija*, bakterijske infekcije*, infekcija gornjih/donjih delova respiratornog trakta*, gljivična infekcija*, herpes simpleks*
	Povremeno	hepatitis B infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija* limfopenija*
	Povremeno	pancitopenija*
Poremećaji imunskog sistema	Često	preosetljivost*
	Povremeno	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	smanjen apetit
	Često	hipokalemija*, abnormalna koncentracija glukoze u krvi*, hiponatremija*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti
	Povremeno	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	poremećaji spavanja*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	periferna senzorna neuropatija*, disestezija* neuralgija*
	Često	neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzorno-motorna neuropatija, vrtoglavica*, poremećaj čula ukusa*, autonomna neuropatija
	Povremeno	disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji oka	Često	poremećaj vida*

Poremećaji uha i labirinta	Često	disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	vertigo*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće, uključujući i gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	fibrilacija srca (uključujući i atrijalnu fibrilaciju), aritmija*, srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju leve i desne komore)*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	Povremeno	kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	dispneja*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	akutni respiratorni distres sindrom, plućna embolija, pneumonija, plućna hipertenzija, edem pluća (uključujući akutni)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija
	Često	gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, abdominalna distenzija, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, ulceracije u ustima*, nelagodnost u stomaku, disfagija, gastrointestinalna inflamacija*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol u predelu slezine)*, poremećaj usne duplje*
	Povremeno	kolitis (uključujući kolitis izazvan *Clostridium difficile*)*
Hepatobilijarni poremećaji	Često	hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre)
	Povremeno	insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	poremećaji dlake*
	Često	pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	spazam mišića*, mišićno-skeletni bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	infekcija urinarnog trakta*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	pireksija*, umor, astenija
	Često	edem (uključujući periferni), drhtavica, bol na mestu primene*,

		malaksalost*
Ispitivanja	Često	hiperbilirubinemija*, abnormalne vrednosti proteina*, smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase

* Grupisanje više od jednog termina na osnovu MeDRA.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija virusa herpes zoster

Multipli mijelom
Antivirusna profilaksa je primenjena kod 26% pacijenata koji su primali B+M+P. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima koji su primali B+M+C bila je 17% kod onih koji nisu primenjivali antivirusnu profilaksu, u poređenju sa 3% pacijenata koji su primenjivali antivirusnu profilaksu.

Mantle ćelijski limfom
Antivirusna profilaksa je primenjena kod 137 od 240 pacijenta (57%) u BR-CAP grupi. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima BR-CAP grupe bila je 10,7% za pacijente koji nisu primali antivirusnu profilaksu u odnosu na 3,6% za pacijente koji su je primali (videti odeljak 4.4).

Hepatitis B virus (HBV)-reaktivacija i infekcija

Mantle ćelijski limfom
Infekcija izazvana virusom HBV koja se završila fatalnim ishodom se javila kod 0,8% (n=2) pacijenata u grupi koja nije primala bortezomib (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon; R-CHOP) i kod 0,4% (n=1) pacijenata u grupi koja je primala bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP). Ukupna incidenca hepatitis B infekcije bila je slična kod pacijenata koji su primali BR-CAP terapiju ili R-CHOP terapiju (0,8% naspram 1,2%).

Periferna neuropatija u kombinovanim režimima doziranja

Multipli mijelom
U ispitivanjima u kojima je bortezomib primenjen kao indukciona terapija u kombinaciji sa deksametazonom (studija IFM-2005-01), i deksametazon-talidomidom (studija MMY-3010), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja, predstavljena je u tabeli u nastavku:

Tabela 9: Incidenca periferne neuropatije tokom indukcione terapije u odnosu na toksičnost i prekid terapije zbog periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidenca PN (%)				
Svi stepeni PN	3	15	12	45
≥ Stepen 2 PN	1	10	2	31
≥ Stepen 3 PN	<1	5	0	5
Prestanak terapije zbog PN (%)	<1	2	1	5

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon;
BDx=bortezomib, deksametazon;
TDx=talidomid, deksametazon;

BTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon;
PN=periferna neuropatija.
Napomena: Periferna neuropatija uključuje sledeće termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Mantle ćelijski limfom
U kliničkom ispitivanju LYM-3002 u kojima je lek bortezomib primenjen sa rutiksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima prikazana je u tabeli u nastavku:

Tabela 10: Incidenca periferne neuropatije u kliničkom ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu terapije zbog periferne neuropatije

	BR-CAP N=240	R-CHOP N=242
Incidenca PN (%)		
Svi stepeni PN	30	29
≥ Stepen 2 PN	18	9
≥ Stepen 3 PN	8	4
Prestanak terapije zbog PN (%)	2	<1

BR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon;
R-CHOP=rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon;
PN=periferna neuropatija.
Periferna neuropatija uključuje sledeće termine: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzomotorna neuropatija.

Stariji pacijenti sa MCL
U grupi pacijenata koji su primali BR-CAP, 42,9% i 10,4% je bila zastupljenost starosti pacijenata između 65-74 godine i starosti ≥ 75 godina. Iako su pacijenti starosti ≥ 75 godina iz obe grupe (BR-CAP i R-CHOP) lošije podnosili terapiju, ozbiljni neželjeni događaji su bili 68% u grupi sa BR-CAP u odnosu na 42% u R-CHOP grupi.

Znatne razlike u profilu sigurnosti bortezomiba primljenog kao monoterapija supkutano u odnosu na intravensku primenu

U fazi III ispitivanja pacijenti koji su bortezomib primili supkutano u odnosu na intravensku primenu imali su 13% manju incidencu u lečenju hitnih neželjenih reakcija koje su bile 3. stepena ili veće toksičnosti, i 5% manju incidencu u ukidanju bortezomiba. Ukupna incidenca javljanja dijareje, gastrointestinalnih i abdominalnih bolova, asteničnih stanja, infekcija gornjeg respiratornog trakta i periferne neuropatije su bile 12%-15% manje u grupi koja je primala bortezomib supkutano, u odnosu na grupu koja je bortezomib primala intravenski. Takođe, incidenca, periferne neuropatije 3. stepena ili većeg je bila 10% manja, a stopa prekida periferne neuropatije 8% manja u grupi koja je bortezomib primala supkutano u odnosu na intravensku grupu.

Oko 6% pacijenata je imalo lokalnu reakciju na supkutanu primenu, najčešće crvenilo. Slučajevi su rešeni u periodu od 6 dana, modifikacija doze je bila potrebna kod dva pacijenta. Dva (1%) pacijenta su imala teške neželjene reakcije; 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidenca smrtnog ishoda tokom tretmana je bila 5% u grupi koja je primala bortezomib supkutano i 7% u grupi koja je bortezomib primala intravenski. Incidenca smrti od „progresivne bolesti“ bila je 18% u supkutanoj grupi i 9% u intravenskoj grupi.

<u>Ponovljeno lečenje kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma</u>

U kliničkoj studiji, u kojoj je bortezomib ponovo primenjen kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma, a koji su prethodno imali najmanje parcijalan odgovor na režim lečenja koji je uključivao bortezomib, najčešće prijavljene neželjene reakcije svih stepena javile su se kod najmanje 25% pacijenata i bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), dijareja (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stepena i periferna neuropatija stepena ≥ 3 bile su primećene kod 40% odnosno 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 pacijenata je predoziranje dozom koja je dvostruko veća od preporučene doze bila povezana sa akutnim nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa fatalnim ishodima (videti odeljak 5.3).

Specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom nije poznat. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znake pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (na primer nadoknada tečnosti, primena vazokonstriktora i/ili inotropnih lekova) i praćenje telesne temperature (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; ostali antineoplastici, inhibitori proteazoma

ATC šifra: L01XG01

Mehanizam dejstva
Bortezomib je inhibitor proteazoma. Specifično je sintetisan da inhibira himotripsinu sličnu aktivnost kod proteazoma 26S u ćelijama sisara. Proteazom 26S je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinirane proteine. Put ubikvitin-proteazom igra ključnu ulogu u usklađivanju razgradnje specifičnih proteina, čime održava homeostazu u ćeliji. Inhibicija proteazoma 26S sprečava ovu ciljnu proteolizu i deluje na višestruku kaskadu signala unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorskih ćelija.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazome. Pri koncentraciji od 10 mikromola bortezomib ne inhibira nijedan od brojnih ispitivanih receptora i proteaza i selektivniji je više od 1500 puta za proteazome nego za njegov sledeći enzim prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteazoma procenjivana je *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib razdvaja od proteazoma uz poluvreme od 20 minuta, što pokazuje da je inhibicija proteazoma bortezomibom reverzibilna.

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

Eksperimenti su pokazali da je bortezomib citotoksičan za razne vrsta ćelija kancera i da su ćelije kancera osetljivije na proapoptotičke efekte inhibicije proteazoma nego zdrave ćelije. Bortezomib dovodi do smanjenja rasta tumora *in vivo* kod mnogih pretkliničkih modela tumora, uključujući i multipli mijelom.

Podaci dobijeni iz *in vitro*, *ex-vivo* i animalnih modela ispitivanja pokazuju da bortezomib povećava diferencijaciju i aktivnost osteoblasta i inhibira funkciju 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, međunarodno, 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/m^2 primenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji sa melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) dovodi do usporavanja vremena do progresije bolesti (TTP od engl. *time to progression*) u poređenju sa melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu lečeni. Terapija je primenjivana maksimalno tokom 9 ciklusa (približno 54 nedelje) i prekidana je u početnoj fazi ukoliko je dolazilo do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijana starosti pacijenata u kliničkom ispitivanju je bila 71 godinu, 50% su bili muškarci, 88% su bili ljudi bele rase, a medijana *Karnofsky performance status* skora pacijenata je bila 80. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, medijana hemoglobina bila je 105 g/l a medijana broja trombocita 221,5 x 10^9/l. Sličan procenat pacijenata je imao klirens kreatinina < 30 ml/min (3% u svakoj grupi).

U trenutku unapred definisane privremene (intertim) analize podataka, primarni cilj i vreme do progresije je postignut, a pacijentima iz grupe M+P je ponuđena terapija B+M+P. Medijana vremena praćenja je iznosila 16,3 meseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljavanju je urađeno nakon medijane vremena praćenja od 60,1 meseci. Statistički značajna razlika u preživljavanju u korist B+M+P terapijske grupe (HR= 0,695; p= 0,00043) je dobijena uprkos naknadnim terapijama koje su uključivale bortezomib. Medijana vremena preživljavanja u terapijskoj grupi koja je primala B+M+P bila je 56,4 meseci u poređenju sa 43,1 meseci u grupi koja je primala M+P. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti dobijeni nakon finalnog ažuriranja podataka o preživljavanju u kliničkom ispitivanju VISTA

Krajnja efikasnost	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
Vreme do progresije		
Događaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijana[a] (95% CI)	20,7 meseci (17,6; 24,7)	15,0 meseci (14,1; 17,9)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost[c]	0,000002	
Preživljavanje bez progresije bolesti		

Događaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana[a] (95% CI)	18,3 meseca (16,6; 21,7)	14,0 meseci (11,1; 15,0)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost[c]	0,00001	
Ukupno preživljavanje*		
Događaji (smrti) n (%)	176 (51,2%)	211(62,4%)
Medijana vremena preživljavanja (95%CI)	56,4 meseci (52,8; 60,9)	43,1 meseci (35,3; 48,3)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost[c]	0,00043	
Stepen odgovora		
Populacija[e] n = 668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost[d]	$< 10^{-10}$	
Smanjenje M proteina u serumu		
Populacija[g] 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] trajanje odgovora		
CR[f]	24,0 meseci	12,8 meseci
CR + PR[f]	19,9 meseci	13,1 meseci
Vreme do naredne terapije		
Događaji n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medijana[a] (95% CI)	27,0 meseci (24,7, 31,1)	19,2 meseci (17,0, 21,0)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-vrednost[c]	< 0,000001	

[a] *Kaplan-Meier*-ova procena.
[b] Procena odnosa rizika (*Hazard ratio*-HR) zasniva se na *Cox*-ovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: beta2– mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrednost HR manja od 1 ukazuje na prednost primene VMP.
[c] Nominalna p-vrednost zasnovana na stratifikovanom *log-rank* testu prilagođenom za faktore stratifikacije: beta2-mikroglobulin, albumin i region.
[d] p-vrednost za stepen odgovora (CR+PR) iz *Cochran Mantel-Haenszel*-ovog hi-kvadrat 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 = Kompletan odgovor; PR = Parcijalni odgovor. EBMT kriterijumi
[g] Svi randomizovani ispitanici sa sekretornom bolešću.
*Ažurirano preživljavanje na osnovu srednjeg vremena praćenja od 60,1 meseci.
CI = Interval poverenja.

Pacijenti koji su kvalifikovani da se podvrgnu transplantaciji matičnih ćelija
Dva randomizovana, otvorena, multicentična ispitivanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) su sprovedena da bi se pokazala bezbednost i efikasnost bortezomiba u dvostrukoj i trostrukoj

kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima, kao indukciona terapija pre transplantacije matičnih ćelija kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01, bortezomib je kombinovan sa deksametazonom [BDx, n=240] u upoređenju sa vinkristin-doksorubicin-deksametazonom (VDDx, n=242). Pacijentima u BDx grupi lek je bio primenjen u 4 ciklusa od po 21 dan, od kojih je svaki ciklus uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primenjen intravenski dva puta nedeljno 1, 4, 8 i 11. dana) i oralni deksametazon (40 mg na dan od 1. do 4. dana i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, i 1. do 4. dana u 3. i 4. ciklusu).

Autologna transplantacija matičnih ćelija je urađena kod 198 (82%) pacijenata u VDDx grupi i kod 208 (87%) pacijenata u BDx grupi; većina pacijenata je bila podvrgnuta jednoj transplantaciji. Demografske karakteristike pacijenata i osnovne karakteristike bolesti bile su slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 57 godina, 55% su bili muškarci i 48% pacijenata su imali visok citogenetski rizik. Medijana dužine trajanja terapije je bila 13 nedelja za VDDx grupu i 11 nedelja za BDx grupu. Medijana broja ciklusa koje su primile obe grupe je bila 4 ciklusa.
Primarni parametar praćenja efikasnosti ispitivanja je bilo postindukciono dostizanje odgovora (CR + nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR je bila zabeležena u korist grupe koja je dobijala bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali posttransplantacione stepene odgovora (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 12.

Tabela 12: Rezulati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja IFM-2005-01

Parametri praćenja	**BDx**	**VDDx**	**ukupan odgovor (OR); 95% CI; P vrednost[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT populacija)	N=242 (ITT populacija)	
Stepen odgovora (RR) (nakon indukcije) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24);< 0,001
Stepen odgovora (RR)[b] (nakon transplantacije) 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 poverenja; CR= kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; ITT=namera za lečenje; RR=stopa odgovora;
B=bortezomib;
BDx= bortezomib, deksametazon;
VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon;
VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR= stepen ukupnog odgovora (odds ratio).
* Primarni parametar efikasnosti.
[a] OR se zasniva na *Mantel-Haenszel*-ovom testu prilagođenom za faktore stratifikacije; p-vrednost zasnovana na *Cochran-Mantel-Haenszel*-ovom testu.
[b] Odnosi se na stepen odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike kod kojih je rađena druga transplantacija (42/240 [18%] u BDx grupi i 52/242 [21%] u VDDx grupi.
Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za indukcionu terapiju koja sadrži B.

U kliničkom ispitivanju MMY-3010 indukciona terapija bortezomibom u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom [BTDx, n=130] upoređivana je sa terapijom talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Pacijenti u BTDx grupi su primali šest 4-nedeljnih ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primenjen dva puta nedeljno 1, 4, 8. i 11. dan, nakon čega je sledio 17-dnevni

period bez leka od 12. dana do 28. dana), deksametazon (40 mg primenjen per os 1. do 4. i 8. do 11. dana) i talidomid (primenjen per os 50 mg dnevno 1. do 14. dana, doza povećana na 100 mg 15. do 28. dana i nakon toga 200 mg dnevno).

Jedna autologna transplantacija matičnih ćelija urađena je kod 105 (81%) pacijenata u BTx grupi i kod 78 (61%) pacijenata u TDx grupi. Demografske karakteristike bolesnika i osnovne karakteristike bolesti bile su slične u obe terapijske grupe. Pacijenti u grupi BTDx su imali prosečnu starost 57 godina u odnosu na grupu TDx koja je prosečno imala 56 godina, 99% prema 98% pacijenata bili su bele rase i 58% prema 54% su bili muškarci. U BTDx grupi 12% pacijenata je bilo klasifikovano kao citogenetski visoko rizično, dok je visok rizik imalo 16% pacijenata u TDx grupi. Medijana dužine trajanja terapije bila je 24 nedelje, medijana broja primljenih terapijskih ciklusa je bila 6,0 i bila je konzistentna u terapijskim grupama.

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

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Parametri praćenja	**BTDx**	**TDx**	**Ukupan odgovor (OR); 95% CI; P vrednost[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT populacija)	N=127 (ITT populacija)	
*Stepen odgovora (RR) (nakon indukcije) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% Cl)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22);<0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27);<0,001[a]
*Stepen odgovora (RR) (nakon transplantacije) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55; 4,57);<0,001[a]

CI=interval poverenja; CR=kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; ITT=namera za lečenje; RR= stepen odgovora;
B=bortezomib;
BTDx= bortezomib, talidomid, deksametazon;
TDx=talidomid, deksametazon;
PR=parcijalni odgovor; OR= stepen ukupnog odgovora.
* Primarni cilj.
[a] OR se zasniva na *Mantel-Haenszel*-ovom testu prilagođenom za faktore stratifikacije; p-vrednost zasnovana na *Cochran-Mantel-Haenszel*-ovom testu.
Napomena: OR > 1 indikuje prednost za indukcionu terapiju koja sadrži B.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

Bezbednost i efikasnost primene bortezomiba (primenjenog intravenskom injekcijom) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 procenjivane su u dva klinička ispitivanja: randomizovanom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u poređenju sa deksametazonom (Dex) kod 669 pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije i ispitivanju faze II sa jednom grupom od 202 pacijenta sa relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje dve linije terapije i kod kojih je bolest napredovala za vreme poslednje terapije.

U studiji faze III, terapija bortezomibom značajno je produžila vreme do progresije bolesti, značajno je produžila preživljavanje i značajno je povećala stopu odgovora u poređenju sa terapijom deksametazonom (videti Tabelu 14) kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno

primili jednu liniju terapije. Kao rezultat prethodno definisane privremene analize, grupi koja je primala deksametazon lečenje je obustavljeno na preporuku radne grupe koja je pratila ispitivanja i svim pacijentima randomizovanim da primaju deksametazon je tada ponuđeno lečenje bortezomibom bez obzira na stanje bolesti. Usled ovog ranog prelaska na drugi lek, medijana trajanja praćenja kod preživelih pacijenata bila je 8,3 meseca. I kod pacijenata koji su bili refraktorni na poslednju prethodnu terapiju i kod onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljavanje je bilo značajno duže i stopa odgovora bila je značajno veća u grupi koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih pacijenata, 245 (37%) bili su starosti 65 godina ili više. Parametri odgovora kao i vreme do progresije bolesti su ostali značajno bolji u grupi koja je primala bortezomib nezavisno od godina starosti. Bez obzira na nivoe β2-mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri efikasnosti (vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u grupi koja je primala bortezomib.

U populaciji sa refraktornom bolešću u studiji faze II, odgovore na lečenje je procenjivao nezavisni odbor, a odgovor se procenjivao prema kriterijumima Evropske grupe za transplantaciju koštane srži (engl. *European Bone Marrow Transplant Group*). Medijana preživljavanja svih uključenih pacijenata iznosila je 17 meseci (opseg < 1 do 36+ meseci). Ovo preživljavanje je bilo veće nego medijana preživljavanja od šest do devet meseci koje su predvideli konsultanti - klinički istraživači kod populacije sličnih pacijenata. Prema rezultatima multivarijantne analize, stepen odgovora nije zavisio od vrste mijeloma, opšteg stanja pacijenta, delecije hromozoma 13, kao ni od broja i vrste prethodnih terapija. Pacijenti koji su prethodno lečeni sa dve do tri linije terapije imali su stepen odgovora od 32% (10/32), a pacijenti koji su prethodno primili više od sedam linija terapije imali su stepen odgovora od 31% (21/67).

Tabela 14: Rezime ishoda bolesti iz kliničkih ispitivanja faze III (APEX) i faze II

	Faza III		**Faza III**		**Faza III**		**Faza II**
	Svi pacijenti		**1 linija prethodne terapije**		**>1 linije prethodne terapije**		**≥ 2 prethodne linije terapije**
Događaji vezani za vreme	**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]**
Vreme do progresije, 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]
1-godišnje preživljavanje, % [95% CI]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najbolji odgovor (%)	**B n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**B n=128**	**Dex n=110**	**B n=187**	**Dex n=202**	**B n=193**
CR	20 (6) [b]	2 (<1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) [b]	5 (2) [b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+ PR	121 (38) [b]	56 (18) [b]	57 (45) [d]	29(26)[d]	64 (34) [b]	27 (13)[b]	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijana trajanja odgovora dani (meseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189(6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vreme do odgovora CR + PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] ITT populacija (populacija pacijenata sa namerom lečenja, engl. *Intent to treat*).
[b] p- vrednost iz stratifikovanog *log-rank* testa; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu prethodnih terapija; p<0,0001.

[c] Populacija sa terapijskim odgovorom uključuje pacijente koji su na početku imali merljivu bolest i koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog leka.
[d] p-vrednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel hi*-kvadrat testa podešenog u smislu faktora stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu terapijske istorije.
*CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
NA=ne primenjuje se, NE=nije procenjeno;
TTP-vreme do progresije;
CI=interval poverenja;
B=bortezomib; Dex=deksametazon;
CR – kompletni odgovor; nCR – nekompletni odgovor;
PR – delimičan odgovor; MR – minimalan odgovor.

U studiji faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor pri lečenju samo bortezomibom bili su u stanju da prime veliku dozu deksametazona u kombinaciji sa bortezomibom. Protokol je omogućavao pacijentima da primaju deksametazon ukoliko su imali odgovor manji od optimalnog na terapiju samo bortezomibom. Ukupno 74 pacijenta, koje je bilo moguće proceniti, primali su deksametazon u kombinaciji sa bortezomibom. Osamnaest procenata pacijenata je postiglo ili su imali poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] sa kombinovanim lečenjem.

Klinička efikasnost sa supkutanom administracijom bortezomiba kod pacijenata sa povratnim/refraktornim multiplim mijelomom
Otvorena, randomizovana, neinferiorna studija, faze III, upoređivala je efikasnost i bezbednost supkutane primene bortezomiba u odnosu na intravensku primenu. Ova studija je obuhvatila 222 pacijenta sa povratnim/refraktornim multiplim mijelomom, koji su randomizova u odnosu 2:1 da bi primili 1,3 mg/m^2 bortezomiba bilo supkutano ili intravenskim putem u 8 ciklusa. Pacijentima koji nisu davali optimalni odgovor (manje od kompletnog odgovora [CR]) na terapiju samo bortezomibom nakon 4 ciklusa bilo je dozvoljeno da prime deksametazon 20 mg dnevno, na dan ili nakon primene bortezomiba. Pacijenti sa perifernom neuropatijom stadijuma ≥ 2 ili trombocitima < 50 000/mikrolitar su bili isključeni. Ukupno 218 pacijenata je procenjivano za odgovor.

Ova studija je ispunila svoj primarni parametar praćenja neinferiornosti za stopu odgovora (kompletna remisija i delimičan odgovor, engl. CR+PR) nakon 4 ciklusa monoterapije bortezomibom za obe, supkutanu i intravenoznu primenu, 42% u obe grupe. Pored toga, krajnje tačke efikasnosti povezane sa sekundarnim odgovorom i vremenom do događaja pokazale su konzistentne rezultate za supkutanu i intravenoznu primenu (Tabela 15).

Tabela 15: Rezime analiza efikasnosti upoređivanja supkutane i intravenske primene bortezomiba

	Bortezomib intravenska primena	**Bortezomib supkutana primena**
Evaluiran odgovor populacije	**n=73**	**n=145**
Stopa odgovora na 4. ciklusu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrednost[a]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopa odgovora na 8. ciklusu n (%) ORR (CR+PR)	38(52)	76(52)
p-vrednost[a]	0,0001	
CR n (%)	9(12)	15(10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7(10)	14(10)
Populacija pacijenata sa namerom lečenja[b]	**n=74**	**n=148**
Vreme do progresije, meseci	9,4	10.4
(95% Cl)	(7,6; 10,6)	(8,5;11,7)
Hazard ratio (95% Cl)[c]	0,839 (0,564; 1,249)	

p-vrednost [d]	0,38657	
Preživljavanje bez progresije bolesti	8,0	10,2
(95% Cl)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Hazard ratio (95% Cl)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p vrednost[d]	0,295	
Sveukupno jednogodišnje preživljavanje (%)[e]	76,7	72,6
(95% Cl)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-vrednost je neinferiorna hipoteza da supkutana primena zadržava najmanje 60% stope odgovora u odnosu na intravensku primenu.
[b] 222 pacijenta su uključena u studiju; 221 pacijent je lečen bortezomibom.
[c] Procena odnosa rizika (HR) zasniva se na *Cox*-ovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: internacionalni staging system (ISS) i broj prethodnih linija.
[d] *Log-rank* test se prilagođava faktorima stratifikacije: internacionalni staging system (ISS) i broj prethodnih linija.
[e] Prosečno trajanje praćenja je 11,8 meseci.

Bortezomib u kombinovanoj terapiji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL MMY- 3001)
Randomizovano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze III sa paralelnim grupama sprovedeno je kod 646 pacijenata kod kojih se poredila bezbednost i efikasnost kombinacije bortezomiba sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom u odnosu na monoterapiju bortezomibom kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su prethodno dobijali najmanje jedan terapijski protokol i koji nisu progredirali tokom uzimanja terapije zasnovane na antraciklinima. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo vreme do progresije (TTP) dok su sekundarni parametri praćenja efikasnosti bili ukupno preživljavanje (OS) ili ukupni stepen odgovora ORR (CR+PR), koristeći kriterijume EBMT grupe (engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Protokolom definisana analiza (zasnovana na 249 TTP događaja) je bila okidač za prevremeni završetak ispitivanja efikasnosti. Ova prevremena analiza je pokazala da se TTP rizik smanjio za 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) kod pacijenata koji su lečeni kombinovanom terapijom bortezomib plus pegilovani lipozomalni doksorubicin. Medijana vrednosti TTP je bila 6,5 meseci za pacijente koji su dobijali bortezomib kao monoterapiju u odnosu na 9,3 meseca kod pacijenata koji su dobijali kombinovanu terapiju bortezomib plus pegilovani lipozomalni doksorubicin. Ovim rezultatima, mada nezavršenim, konstituisana je protokolom definisana finalna analiza.

Finalna analiza za ukupno preživljavanje (OS) praćenih pacijenata tokom 8,6 godina nije pokazala značajne razlike u ukupnom preživljavanju pacijenata u ove dve grupe. Medijana vremena preživljavanja bila je 30,8 meseci (95% Cl; 25,2-36,5 meseci) za pacijente koji su lečeni monoterapijom bortezomiba i 33,9 meseci (95% CI; 28,9-37,1 meseci) za pacijente koji su lečeni kombinacijom bortezomiba i pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom.

Bortezomib u kombinovanoj terapiji sa deksametazonom
U nedostatku studija u kojima se direktno poredi terapija bortezomibom sa kombinovanom terapijom bortezomiba i deksametazona kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, urađena je statistička analiza odgovarajućih parova (engl. *matched-pair analysis*) sa ciljem da se uporede rezultati iz nerandomizovane grupe pacijenata koji su primali bortezomib sa deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045) u grupama pacijenata koji bili lečeni bortezomibom kao monoterapijom u različitim randomizovanim studijama faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.

Analiza uporednih parova je statistički metod u kome se pacijenti u terapijskoj grupi (npr. bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti u komparativnoj grupi (npr. bortezomib) učine uporedivim uzimajući u obzir varijabilne faktore, pri čemu se pacijenti individualno uparuju. Na ovaj

način se minimiziraju efekti skrivenih promenljivih faktora kada se procenjuju efekti terapije uz upotrebu nerandomizovanih podataka.

Identifikovano je 127 odgovarajućih parova pacijenata. Analiza je pokazala poboljšanje ukupnog odgovora (CR+PR) (odds odnos 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p<0,001), PFS (*Hazard ratio* 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (*Hazard ratio* 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) za bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na monoterapiju bortezomibom.

Dostupne su ograničene informacije o ponovljenom lečenju bortezomibom pri relapsu multiplog mijeloma. Ispitivanje MMY-2036 (RETRIEVE) je bilo ispitivanje faze II, otvoreno, dizajnirano da bi se ustanovila efikasnost i bezbednost ponovljene terapije bortezomibom na 130 pacijenata (≥ 18 godina starosti) sa multiplim mijelomom koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režimu lečenja koji je uključivao bortezomib, ponovo su lečeni nakon progresije. Najmanje 6 meseci nakon prethodne terapije, započeto je davanje bortezomiba u poslednjoj odgovarajućoj dozi od 1,3 mg/m^2 (n=93) ili ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) 1, 4, 8 i 11. dana svake 3. nedelje do maksimalno 8 ciklusa, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardom lečenja. Deksametazon je bio primenjen u kombinaciji sa bortezomibom kod 83 pacijenata u 1. ciklusu, i kod dodatnih 11 pacijenata koji su primali deksametazon tokom ponovnog lečenja bortezomibom.
Primarni parametar praćenja je bio najbolji potvrđen odgovor na ponovljenu terapiju u skladu sa EBMT kriterijumom. Ukupan najbolji odgovor (CR + PR), za ponovljenu terapiju kod 130 pacijenata je bio 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

<u>Klinička efikasnost terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom (MCL)</u>
Randomizovanim, otvorenim kliničkim ispitivanjem LYM-3002 faze III poredila se klinička efikasnost i bezbednost terapije bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP; n=243) u odnosu na terapiju rituksimabom, cikofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (R-CHOP; n= 244) kod odraslih pacijenata sa MCL-om (stepen II, III ili IV) koji prethodno nisu lečeni. Pacijenti u BR-CAP grupi su primali bortezomib (1,3 mg/m^2; 1, 4, 8 i 11. dana, period odmora od 12 do 21. dana), rituksimab 375 mg/m^2 i.v. prvog dana; ciklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. prvog dana; doksorubicin 50 mg/m^2 i.v. prvog dana i prednizon 100 mg/m^2 oralno od 1. do 5. dana bortezomib terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Pacijentima kojima je prvi odgovor zabeležen u 6. ciklusu, primenjena su dva dodatna terapijska ciklusa.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo preživljavanje bez progresije (PFS) zasnovano na proceni Nezavisnog komiteta za procenu (engl. *Independent Review Committee, IRC*). Sekundarni parametri praćenja su uključivali: vreme do progresije (TTP), vreme do sledeće anti-limfom terapije (TNT), trajanje intervala bez terapije (TFI), ukupni odgovor (ORR) i kompletan odgovor (CR/CRu), ukupno preživljavanje (OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i osnovne karakteristike bolesti su bile uopšteno dobro balansirane između dve terapijske grupe: medijana starosti pacijenata je bila 66 godina, 74% su bili muškog pola, 66% su bili pacijenti bele rase i 32% Azijati, 69% pacijenata je imalo pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biospiju koštane srži na MCL, 54% pacijenata je imalo skor Internacionalnog Prognostičkog Faktora (engl. *International Prognostic Index, IPI*) ≥ 3 i 76% je imalo stadijum IV bolesti. Trajanje terapije (medijana=17 nedelja) i trajanje praćenja (medijana=40 meseci) je bilo uporedivo u obe terapijske grupe. Pacijenti su (medijana) primili 6 ciklusa u obe terapijske grupe sa 14% ispitanika u BR grupi i 17% pacijenata u R-CHOP grupi koji su dobili još dva dodatna ciklusa. Većina pacijenata u obe grupe je završila terapiju, 80% u BR-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 16.

Tabela 16: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

Parametar praćenja efikasnosti	**BR-CAP**	**R-CHOP**	

n: ITT pacijenti	243	244	
Preživljavanje bez progresije (IRC)[a]			
Događaji n (%)	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 procenjivan odgovor	229	228	
Ukupni kompletni odgovori (CR+CRu)f n (%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost[g]=0,007
Ukupni odgovori (CR+CRu+PR)h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost[g]=0,275

[a] Na osnovu procene Nezavisnog komiteta za procenu (IRC) (samo radiološki podaci).
[b] Procena odnosa rizika (HR) je zasnovana na *Cox* modelu, prilagođena stratifikacijskim faktorima: IPI rizik i stepen bolesti. *Hazard ratio* < 1 ukazuje na prednost za BR-CAP.
[c] Na osnovu *Kaplan-Meier* procene.
[d] Na osnovu *log-rank* testa stratifikovanog IPI faktorom i stadijumom bolesti.
[e] Koristi se *Mantel-Haenszel* procena ukupnog odgovora za stratifikovane tabele, sa IPI rizikom i stadijumom bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Ukupan odgovor (OR) > 1 ukazuje na prednost za BR-CAP.
[f] Uključuje sve CR+CRu, od strane IRC, koštane srži i LDH.
[g] p-vrednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel hi*-kvadrat testa sa IPI rizikom i stepenom bolesti kao stratifikacijskim faktorima.
[h] Uključuje sve radiološke odgovore CR+CRu+PR od strane IRC bez provere koštane srži i LDH.
CR= kompletan odgovor; CRu =nepotvrđen kompletan odgovor; PR=parcijalni odgovor; CI=interval poverenja, HR= *Hazard ratio*; RR= stepen odgovora; ITT= populacija namenjena za lečenje.

Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) prema izveštaju istraživača je bila 30,7 meseci u BR-CAP grupi i 16,1 meseci u R-CHOP grupi (*Hazard ratio* (HR)=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za BR-CAP grupu u odnosu na R-CHOP grupu je bila primećena za vreme do progresije (TTP) (medijana 30,5 u odnosu na 16,1 mesec), TNT (medijana 44,5 u odnosu na 24,8 meseci) TFI (medijana 40,6 u odnosu na 20,5 meseci). Medijana trajanja kompletnog odgovora je bila 42,1 mesec u BR-CAP grupi u odnosu 18 meseci u R-CHOP grupi. Trajanje ukupnog odgovora je bilo 21,4 meseca duže u BR-CAP grupi (medijana 36,5 meseci u odnosu na 15,1 mesec u R-CHOP grupi). Finalne analize ukupnog preživljavanja (OS) su izvršene nakon medijane vremena praćenja od 82 meseca. Medijana ukupnog preživljavanja je bila 90,7 meseci u BR-CAP grupi, u poređenju sa 55,7 meseci u R-CHOP grupi (HR=0,66; p=0,001). Uočena konačna medijana razlike u ukupnom preživljavanju između dve terapijske grupe iznosila je 35 meseci.

Pacijenti koji su prethodno lečeni od amiloidoze lakih lanaca (AL)
Sprovedeno je ispitivanje otvorenog, nerandomizovanog tipa faze I/II 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). U jednoj istraživačkoj analizi efikasnosti, od 49 pacijenata koji su se mogli proceniti i koji su jednom nedeljno primali maksimalnu dozvoljenu dozu od 1,6 mg/m^2 i dva puta nedeljno 1,3 mg/m^2, izmeren je stepen odgovora 67,3% (uključujući i stepen CR 28,6%) što je praćeno merenjem hematološkog odgovora (M-protein). Prilikom primene ovih doza, kombinovana jednogodišnja stopa preživljavanja iznosila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži bortezomib u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa multiplim mijelomom i mantle ćelijskim limfomom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Kliničko ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, bezbednost i farmakokinetika u jednoj grupi pacijenata, sprovedeno od strane Dečije onkološke grupe (engl. *Childrens Oncology Group*), procenjivalo je aktivnost dodavanja bortezomiba kod ponovno uvedene hemioterapije sa više lekova kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata sa limfoidnim malignim oboljenjima (pre-B-ćelijska akutna limfoblastna leukemija [ALL], T-ćelijska ALL i T-ćelijski limfoblastični limfom [LL]). Efikasno ponovno uvođenje režima hemioterapije sa više lekova bilo je primenjeno u 3 bloka. Bortezomib je bio primenjen samo u 1. i 2. bloku zbog izbegavanja mogućeg preklapanja toksičnosti sa istovremeno primenjenim lekovima u bloku 3.

Kompletan odgovor (engl. *complete response*, CR) bio je procenjen na kraju 1. bloka. Kod pacijenata sa B-ćelijskom ALL sa relapsom unutar 18 meseci od dijagnoze (n = 27) stopa kompletnog odgovora bila je 67% (95% CI: 46, 84); stopa četvoromesečnog preživljavanja bez događaja bila je 44% (95% CI: 26, 62). Kod pacijenata sa B-ćelijskom ALL sa relapsom unutar 18-36 meseci od dijagnoze (n = 33) stopa kompletnog odgovora bila je 79% (95% CI: 61, 91) i stopa četvoromesečnog preživljavanja bez događaja bila je 73% (95% CI: 54, 85). Stopa kompletnog odgovora kod pacijenata sa T-ćelijskom ALL sa prvim relapsom (n = 22) bila je 68% (95% CI: 45, 86) i stopa četvoromesečnog preživljavanja bez događaja bila je 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o efikasnosti smatraju se nepotpunim (videti odeljak 4.2).

U ispitivanje bezbednosti, bilo je uključeno 140 pacijenata sa ALL ili LL, sa medijanom uzrasta od 10 godina (raspon od 1 do 26). Nije bilo novih bezbedonosnih podataka kada je bortezomib bio uključen u standardnu osnovnu pedijatrijsku hemioterapiju za pre-B-ćelijsku ALL. Sledeća neželjena dejstva (stepena ≥ 3) zabeležena su sa većom učestalošću kod režima lečenja koji sadrži bortezomib u poređenju sa kontrolnom studijom u kojoj je osnovni režim primenjen samostalno: u 1. bloku periferna senzorna neuropatija (3% u odnosu na 0%); ileus (2,1% u odnosu na 0%); hipoksija (8% u odnosu na 2%). Nisu dostupne informacije o mogućim posledicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Takođe je zabeležena veća učestalost za infekcije sa stepenom ≥ 3 neutropenije (24% u odnosu na 19% u 1. bloku i 22% u odnosu na 11% u 2. bloku), povišen ALT (17% u odnosu na 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% u odnosu na 6% u 1. bloku i 21% u odnosu na 12% u 2. bloku), kao i hiponatremija (12% u odnosu na 5% u 1. bloku i 4% u odnosu na 0 u 2. bloku).

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 1,0 mg/m^2 odnosno 1,3 mg/m^2, u vidu bolusne intravenske injekcije, srednje vrednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze iznosile su 57 odnosno 112 nanograma/ml. Medijane vrednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale su se u rasponu od 67 nanograma/ml do 106 nanograma/ml za dozu leka od 1,0 mg/m^2, odnosno od 89 nanograma/ml do 120 nanograma/ml za dozu leka 1,3 mg/m^2.
Nakon primene intravenskog bolusa ili supkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m^2 kod pacijenata sa multiplim mijelomom (n=14 u intravenoznoj grupi, n =17 u supkutanoj grupi), ukupna sistemska izloženost nakon primene ponovljenih doza (AUC_{last}) bila je ekvivalentna za supkutanu i intravensku administraciju. Maksimalna koncentracija (C_{max}) nakon supkutane primene (20,4 ng/ml) bila je niža nego kod intravenske primene (223 nanograma/ml). AUC_{last} odnos geometrijske sredine je bio 0,99, a 90% interval poverenja je bio 80,18%-122,80%.

Distribucija

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom nakon pojedinačne ili ponovljene intravenske primene doze od 1,0 mg/m^2 ili 1,3 mg/m^2, prosečan volumen distribucije (Vd) bortezomiba kretao se u rasponu od

1,659 l do 3,294 l, što ukazuje da se intravenski primenjen bortezomib u velikom stepenu distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracija bortezomiba od 0,01 do 1,0 mikrograma/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.

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

Eliminacija
Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon multiplog doziranja kretalo se u rasponu od 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve, u odnosu na naredne doze. Ukupni srednji klirens nakon prve doze je iznosio 102 l/h kod doze od 1 mg/m^2 i 112 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2, a nakon sledećih doza kretao se u rasponu od 15 do 32 l/h kod doze od 1 mg/m^2 i 18 do 32 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije jetre
Uticaj oštećenja jetre na farmakokinetiku bortezomiba procenjen je u studiji faze I tokom prvog ciklusa lečenja, uključujući prvenstveno 61 pacijenta sa primarno solidnim tumorima i različitim stepenima oštećenja funkcije jetre, koji su primali doze bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m^2.

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije bilo promene srednjih vrednosti dozno-normalizovanih AUC bortezomiba u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Međutim, kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, srednje vrednosti dozno-normalizovanih AUC bile su povećane za približno 60%. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se niža početna doza leka i ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti (videti odeljak 4.2, Tabela 6).

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetičko ispitivanje je sprovedeno kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega koji su, prema vrednostima klirensa kreatinina (CrCL), klasifikovani u sledeće grupe: normalna funkcija bubrega (CrCL > 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), blago (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), umereno (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) i teško (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3) oštećenje funkcije bubrega. 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 mg/m^2 do 1,3 mg/m^2 dva puta nedeljno. Izloženost bortezomibu (dozno-normalizovani AUC i C_{max}) bila je uporediva unutar svih grupa (videti odeljak 4.2).

Godine starosti
Farmakokinetika bortezomiba bila je određena nakon primene intravenske bolus injekcije dva puta nedeljno u dozi od 1,3 mg/m^2 kod 104 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2-16 godina) sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, klirens bortezomiba se povećava sa porastom površine tela (engl. *body surface area, BSA*). Geometrijska sredina (%CV) klirensa bila je 7,79 (25%) l/hr/m^2, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) l/m^2 i poluvreme eliminacije je bilo 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA efekat, drugi demografski podaci kao što su starost, telesna masa i pol nisu imali klinički značajne efekte na klirens bortezomiba. BSA-normalizovani klirens bortezomiba kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onom koji je zabeležen kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bortezomib je pokazao genotoskični potencijal. Pri niskim koncentracijama, čak i u najnižoj ispitivanoj koncentraciji od 3,125 mikrograma/ml, bortezomib je pokazano klastogenu aktivnost (strukturne hromozomske aberacije) u *in vitro* ispitivanju hromozomskih aberacija na jajnim ćelijama kineskog hrčka (CHO od engl. *Chinese hamster ovary*). Bortezomib nije bio genotoksičan u *in vitro* ispitivanju mutagenosti (*Ames*-ov test) ni u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa kod miševa.

Ispitivanja razvojne toksičnosti na pacovima i kunićima pokazala su embrio-fetalne letalne uticaje pri dozama toksičnim za majku, ali ne i direktnu embrio-fetalnu toksičnost u dozama manjim od onih toksičnih za majku. Studije uticaja na plodnost nisu sprovedene, ali procena reproduktivnih tkiva je urađena u okviru opštih studija toksičnosti. U 6-mesečnoj studiji na pacovima zapaženi su degenerativni efekti na testisima i jajnicima. Stoga postoji velika verovatnoća da bi bortezomib mogao uticati i na mušku i na žensku plodnost. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na perinatalni i postnatalni razvoj.

U multicentričnim ispitivanjima opšte toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, glavni ciljni organi bili su gastrointestinalni trakt, što je za rezultat imalo povraćanje i/ili dijareju, hematopoetska i limfatična tkiva što je rezultiralo citopenijama u perifernoj krvi, atrofijom limfoidnog tkiva i hematopoetskom hipocelularnošću 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 se delimično ili potpuno oporavili posle prekida lečenja.

Na osnovu studija na životinjama čini se da je prelazak bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ukoliko uopšte postoji, a značaj tog nalaza 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, zapaženo je blago produženje korigovanog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol
Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 4 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja i razblaživanja:
Hemijska i fizička stabilnost nakon prvog otvaranja, za nerazblaženi proizvod (koncentracija 2,5 mg/ml) i za razblaženi proizvod nakon razblaživanja 0,9% rastvorom natrijum-hlorida (koncentracija 1 mg/ml), ako se čuva u originalnoj bočici ili u polipropilenskom injekcionom špricu, potvrđena je za:
28 dana na 2 °C do 8 °C zaštićeno od svetlosti.
7 dana na 25 °C zaštićeno od svetlosti.

24 h na 25 °C u normalnim uslovima osvetljenja u zatvorenom prostoru.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda otvaranja/razblaživanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba odmah upotrebiti nakon otvaranja/razblaživanja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I zatvorena brombutil gumenim čepom i aluminijumskim *flip-off* zatvaračem sa polipropilenskim diskom, koja sadrži 1,4 ml rastvora za injekciju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica od bezbojnog stakla (ukupno 1 staklena bočica) i Uputstvo za lek.

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

Trudnice ne smeju da dođu u kontakt sa lekom Trioma, rastvor za injekciju.

Opšte mere predostrožnosti
Bortezomib je citotoksičan agens. Zbog toga je potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme leka Trioma. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odeće kako bi se sprečio kontakt sa kožom.

Obavezno je strogo pridržavanje aseptičnih uslova tokom rukovanja bortezomibom, jer lek ne sadrži konzervans.

Nenamerna intratekalna primena bortezomiba dovodi do smrtnih ishoda. Lek Trioma, rastvor za injekciju, namenjen je za supkutanu, a nakon razblaživanja i za intravensku upotrebu. Bortezomib se ne sme primenjivati intratekalno.

Uputstva za pripremu
Lek Trioma mora razblažiti zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija
Sadržaj jedne bočice bortezomiba se mora pažljivo razblažiti sa 2,1 ml, 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum-hlorida za injekcije, pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Nakon razblaživanja, jedan mililitar rastvora sadrži 1 mg bortezomiba. Razblažen rastvor je bistar i bezbojan do svetložut, sa krajnjom vrednošću pH od 4,0 do 7,0. Rastvor treba pregledati vizuelno pre upotrebe, 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 baciti.

Supkutana injekcija
Jedna bočica leka Trioma je spremna za supkutanu upotrebu. Jedan mililitar rastvora sadrži 2,5 mg bortezomiba. Rastvor je bistar i bezbojan do svetložut, sa pH vrednošću od 4,0 do 6,0. Rastvor treba pregledati vizuelno pre upotrebe, 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 baciti.

Postupak pravilnog odlaganja
Lek Trioma je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima za citotoksične lekove.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002706019 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.12.2020.
Datum obnove dozvole: 22.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.