

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bortezomib Sandoz[®], 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola).

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Beo do skoro beo kolač ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bortezomib Sandoz, kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom, indikovano je za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili ne ispunjavaju uslove za takvu terapiju.

Lek Bortezomib Sandoz, u kombinaciji sa melfalanom i prednisonom, indikovano je u terapiji odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, a koji ne ispunjavaju uslove za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Bortezomib Sandoz, u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom, indikovano je za indukcionu početnu terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterijume za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Bortezomib Sandoz, u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednisonom, indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija, a kod kojih se ne može primeniti transplantacija matičnih ćelija hematopoeze.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje bortezomibom se mora započeti i sprovesti pod nadzorom lekara specijaliste koji je iskusan u lečenju pacijenata sa kancerom, međutim lek može primeniti i zdravstveni radnik koji je iskusan u primeni hemioterapije. Zdravstveni radnik mora rekonstituisati lek Bortezomib Sandoz (videti odeljak 6.6).

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

Monoterapija

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje kao intravenska ili supkutana injekcija u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana u terapijskom ciklusu, koji traje 21 dan. Ovaj period od ukupno 3 nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti prime još dva terapijska ciklusa leka Bortezomib Sandoz, nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 ciklusa terapije bortezomibom. Između dve uzastopne doze leka Bortezomib Sandoz mora da prođe najmanje 72 sata.

Preporučeno prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije

Terapiju lekom Bortezomib Sandoz treba prekinuti pri pojavi bilo kakvih nehematoloških toksičnosti 3. stepena ili bilo kakvih hematoloških toksičnosti 4. stepena, osim neuropatije, kako je opisano u daljem tekstu (pogledati takođe odeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, terapija lekom Bortezomib Sandoz može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovo pojavi pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prekid terapije lekom Bortezomib, 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 u Tabeli 1 (videti odeljak 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti bortezomibom samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika lečenja.

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

Težina neuropatije	Prilagođavanje doziranja
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcije	Nema
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL - engl. <i>Activities of Daily Living</i>)**)	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim primene leka Bortezomib Sandoz na 1,3 mg/m ² jednom nedeljno
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu, ADL***)	Prekinuti terapiju lekom Bortezomib Sandoz dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom Bortezomib Sandoz, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lek primeniti jednom nedeljno
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovana hitna intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primenu leka Bortezomib Sandoz

* Na osnovu prilagođavanja doze u ispitivanjima lečenja multiplog mijeloma u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma kao i prilikom postmarketinškog praćenja. Stepenovanje je zasnovano prema Zajedničkim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).

** *Instrumentalni ADL (Dnevne aktivnosti u svakodnevnom životu)*: odnosi se na spremanje obroka, kupovinu namirnica ili odeće, upotrebu telefona, rukovanje novcem, itd.

*** *Aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu (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

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno 1, 4, 8. i 11. dana u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Između dve uzastopne doze bortezomiba mora da prođe najmanje 72

sata. Pegilovani lipozomalni doksorubicin se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa bortezomibom putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata nakon primenjene injekcije bortezomiba. Moguće je primeniti 8 ovakvih terapijskih ciklusa sve dok pacijenti podnose terapiju i dok ne dođe do progresije bolesti. Pacijenti koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti sa terapijom u najmanje dva ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ukoliko to zahteva terapiju u više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih koncentracije paraproteina nastavljaju da se smanjuju i nakon 8 terapijskih ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok ga podnose i dok je prisutan odgovor na lečenje.

Za dodatne informacije koje se tiču pegilovanog lipozomalnog doksorubicina, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno u toku dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se jednim terapijskim ciklusom lečenja. Između dve uzastopne doze bortezomiba, potrebno je da prođe najmanje 72 sata.

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

Pacijenti kod kojih je postignut odgovor na lečenje ili je bolest stabilizovana nakon 4 terapijska ciklusa ovog kombinovanog lečenja, mogu nastaviti primenu iste kombinovane terapije tokom najviše 4 dodatna ciklusa. Za dodatne informacije koje se tiču deksametazona, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doze u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom

Za prilagođavanje doze bortezomiba u kombinovanoj terapiji treba pratiti smernice o izmeni doze opisane u delu o monoterapiji.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju kriterijume za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. – 4. ciklusa, bortezomib se primenjuje dva puta nedeljno, 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29. i 32. dana. U periodu 5. – 9. ciklusa, bortezomib se primenjuje jednom nedeljno, 1, 8, 22. i 29. dana. Između dve uzastopne doze bortezomiba treba da prođe najmanje 72 sata.

Melfalan i prednizon treba primeniti oralno 1, 2, 3. i 4. dana prve nedelje svakog terapijskog ciklusa bortezomibom. Primenjuje se devet terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

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

Bortezomib dva puta nedeljno (1.-4. ciklus)						
Nedelja	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dan -- -- Dan 1 4	Dan Dan 8 11	period odmora	Dan Dan 22 25	Dan Dan 29 32	period odmora
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan Dan Dan Dan 1 2 3 4	-- --	period odmora	-- --	-- --	period odmora
Bortezomib jednom nedeljno (5.-9. ciklus)						
Nedelja	1	2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m ²)	Dan -- -- -- 1	Dan 8	period odmora	Dan 22	Dan 29	period odmora
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan Dan Dan Dan 1 2 3 4	--	period odmora	--		period odmora

B = bortezomib , M = melfalan, P= prednizon

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

Pre početka novog terapijskog ciklusa lečenja:

- Broj trombocita treba da bude $\geq 70 \times 10^9/L$, a apsolutni broj neutrofila treba da bude $\geq 1,0 \times 10^9/L$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Tabela 3: Prilagođavanje doze u toku narednih ciklusa bortezumibom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa</i> <ul style="list-style-type: none">• Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija 4. stepena ili trombocitopenija, ili trombocitopenija sa krvarenjem.	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sledećem ciklusu.
<ul style="list-style-type: none">• Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9 /L$ ili apsolutni broj neutrofila (ANC) $\leq 0,75 \times 10^9 /L$ na dan primene bortezumiba (izuzev dana 1)	Terapiju bortezumidom treba obustaviti
<ul style="list-style-type: none">• Ukoliko se prekine primena nekoliko doza bortezumiba u ciklusu (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jednonedeljne primene) <p><i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i></p>	Dozu bortezumiba treba smanjiti za 1 dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$) Terapiju bortezumibom treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Nakon čega se terapija bortezumibom može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili od 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). U slučaju neuropatskog bola izazvanog bortezumibom i/ili periferne neuropatije, pričekati sa primenom i/ili prilagođavati dozu bortezumiba kako je navedeno u Tabeli 1.

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

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

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Lek Bortezumib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezumiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje 1, 4, 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Između dve uzastopne doze bortezumiba mora da prođe najmanje 72 sata.

Deksametazon u dozi 40 mg se primenjuje oralno 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10. i 11. dana terapijskog ciklusa bortezumibom.

Primenjuju se četiri terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek Bortezumib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezumiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, tokom terapijskog ciklusa koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje (28 dana) smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dve uzastopne doze bortezumiba mora da prođe najmanje 72 sata.

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

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

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

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

B + Dx	1. do 4. ciklus				
	Nedelja	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	
B + Dx+T					
	1. ciklus Nedelja	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4.^b ciklus				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	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 može povećati na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se dobro podnosi doza 50 mg i na 200 mg počev od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi.

^b Pacijenti koji nakon 4. ciklusa postignu najmanje parcijalan odgovor, može se dati do 6 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju

Za prilagođavanje doziranja bortezomiba potrebno je slediti smernice za promenu doze opisane u delu "Monoterapija".

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 Sažetka karakteristika leka.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija (MCL, od engl. *mantle cell lymphoma*)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednisonom (BR-CAP)

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili supkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1, 4, 8. i 11. dana, a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka od 12 -21. dana. Ovaj period od 3 nedelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se davanje bortezomiba u 6 ciklusa, iako se kod

pacijenta čiji je prvi terapijski odgovor dokumentovan tek u 6. ciklusu, mogu primeniti dva dodatna terapijska ciklusa borteomibom. Između dveju uzastopnih doza borteomibom mora proteći najmanje 72 sata.

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

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

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

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/mikrolitru, a apsolutni broj neutrofila (ANC – eng. *absolute neutrophils count*) treba da bude ≥ 1500 ćelija/mikrolitru
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija /mikrolitru, kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestriranom slezinom
- Hemoglobin mora biti u vrednostima ≥ 8 g/dL
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

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

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

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

Toksičnost	Podršavanje doze ili odlaganje terapije
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija stepena ≥ 3 sa povišenom telesnom temperaturom, neutropenija 4. stepena u trajanju dužem od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/mikrolitru 	Primena borteomiba mora biti prekinuta na 2 nedelje, dok pacijent ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ANC) od ≥ 750 ćelija/mikrolitru, i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru. <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko se nakon obustave terapije borteomibom, toksičnost ne povuče do gore definisanih vrednosti, terapija borteomibom se mora potpuno obustaviti. • Ukoliko se toksičnost povuče, tj. kod pacijenta se dostignu vrednosti apsolutnog broja neutrofila (ANC) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/mikrolitru, borteomib se može ponovo uvesti u terapiju, u dozi umanjenoj za jedan dozni interval (od 1,3 mg/m² do 1 mg/m², ili od 1 mg/m² do 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko je broj trombocita < 25000 ćelija/mikrolitru ili je vrednost apsolutnog broja neutrofila (ANC) < 750 ćelija/mikrolitru na dan primene borteomiba (pod uslovom da nije 1. dan svakog ciklusa) 	Terapija borteomibom se mora obustaviti
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se smatra da je povezana sa primenom borteomiba</i>	Terapija borteomibom mora se obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne vrata bar do 2. nivoa, ili manjeg. Nakon toga se terapija borteomibom može nastaviti sa dozom umanjenoj za jedan dozni

	interval (od 1,3 mg/m ² do 1 mg/m ² , ili od 1 mg/m ² do 0,7 mg/m ²). Kod neuropatskog bola povezanog sa terapijom borteomibom, i/ili periferne neuropatije, treba pričekati sa primenom i/ili izmeniti dozu borteomiba, kako je to navedeno u Tabeli 1.
--	---

Dodatno, kada se borteomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutcima, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze imajući u vidu rizik od toksičnosti, u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika leka drugih primenjenih lekova.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi borteomiba kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju uslove za primenu velikih doza hemioterapije uz transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, stoga se ne mogu dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Tabela 6: *Preporučena korekcija početne doze borteomiba 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 borteomiba na 0,7 mg/m ² tokom prvog terapijskog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1,0 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Teško	> 3 x ULN	bilo koje vrednost	

Skraćenice:

SGOT – (eng. *serum glutamic oxaloacetic transaminase*) serumska glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – (eng. *aspartate aminotransferase*) aspartat aminotransferaza

ULN – (eng. *upper limit of the normal range*) gornja granica normalnog opsega

* Zasnovano na klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za kancer (NCI Organ Dysfunction Working Group) za hemioterapiju oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško)

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika borteomiba se ne menja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] > 20 mL/min/1,73 m²); Zato, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika borteomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 20 mL/min/1,73 m²), koji nisu na dijalizi. S obzirom na to da se

koncentracija bortezomiba može smanjiti tokom dijalize, lek treba primeniti nakon završene dijalize (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost bortezomiba kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljeni (videti odeljke 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju je namenjen isključivo za intravensku ili supkutanu primenu.

Lek Bortezomib Sandoz ne treba primenjivati na drugi način. Intratekalna primena bortezomiba je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška leka Bortezomib Sandoz, 3,5 mg se primenjuje kao intravenska bolus injekcija u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter mora isprati 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekcije. Između dve uzastopne doze leka Bortezomib Sandoz mora da prođe najmanje 72 sata.

Supkutana injekcija

Rekonstituisani rastvor leka Bortezomib Sandoz, 3,5 mg se primenjuje supkutano, u butinu (levu ili desnu) ili abdomen (sa leve ili desne strane). Rastvor treba injektovati supkutano, pod uglom od 45 - 90°. Mesto injektovanja treba sukcesivno rotirati pri svakoj narednoj primeni leka.

Ukoliko nakon primene supkutane injekcije leka Bortezomib Sandoz dođe do pojave reakcije na mestu primene, preporučuje se da se smanji koncentracija leka Bortezomib Sandoz u rastvoru prilikom davanja leka supkutano (lek Bortezomib Sandoz 3,5 mg rekonstituisati da sadrži 1 mg/mL umesto 2,5 mg/mL) ili se preporučuje prelazak na intravensku primenu.

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

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Intratekalna primena

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon akcidentalne intratekalne primene bortezomiba. Lek Bortezomid Sandoz, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju, namenjen je isključivo za intravensku ili supkutanu primenu.

Bortezomid se ne sme primenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

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

Hematološka toksičnost

Terapija bortezomibom je vrlo često povezana sa pojavom hematološke toksičnosti (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma koji su lečeni bortezomibom i kod pacijenata sa prethodno nelečenim limfomom mantle ćelija (MCL) lečenih bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP), najčešća hematološka toksičnost je bila prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog ciklusa lečenja bortezomibom sa tipičnim povratkom na fiziološke vrednosti do narednog ciklusa. Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniži izmereni prosečan broj trombocita iznosio je približno 40% od početne vrednosti u studiji kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih jednim lekom i 50% u studiji sa pacijentima obolelim od MCL. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom težina trombocitopenije je bila povezana sa brojem trombocita pre započinjanja terapije: kod početnog broja trombocita < 75000/mikrolitru, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita \leq 25000/mikrolitru tokom studije, uključujući 14% < 10000/mikrolitru; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita > 75000/mikrolitru, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita \leq 25000/mikrolitru tokom studije.

Kod pacijenata obolelih od MCL (studija LYM-3002), zabeležena je veća incidenca (56,7% u odnosu 5,8%) trombocitopenije stepena \geq 3 u terapijskoj grupi sa bortezomibom (BR-CAP), u poređenju sa terapijskom grupom koja nije lečena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). U ove dve grupe su dobijeni uporedivi rezultati u pogledu ukupne incidence krvarenja bilo kog obima (6,3% u BR-CAP grupi i 5,0% u R-CHOP grupi), kao i krvarenja klase 3 ili više (BR-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; R-CHOP: 3 pacijenta [1,2%]). U BR-CAP grupi, 22,5% pacijenata je dobilo transfuziju trombocita u poređenju sa 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalne i intracerebralne hemoragije su bile prijavljivane tokom terapije bortezomibom. Stoga, treba pratiti broj trombocita pre svake doze bortezomiba. Terapiju bortezomibom treba obustaviti ako je broj trombocita < 25000/mikrolitru, ili, u slučaju primene kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom, kada je broj trombocita \leq 30000/ mikrolitru (videti odeljak 4.2). Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika od terapije, naročito u slučaju umerene do teške trombocitopenije i faktorima rizika od krvarenja.

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

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

Reaktivacija herpes zoster virusa

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

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

Reaktivacija i infekcija hepatitis B virusom (HBV)

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

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

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

Periferna neuropatija

Terapija borteomibom veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom. Međutim, zabeleženi su i slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne perifernog neuropatije. Incidenca perifernog neuropatije raste na početku lečenja, a zapaženo je da dostiže maksimum tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se da se pacijenti pažljivo prate da bi se ustanovilo da li imaju simptome neuropatije, kao što su osećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.

U fazi III studije koja je poredila intravensku i supkutano primenu borteomiba, incidenca perifernog neuropatije stepena ≥ 2 je bila 24% u grupi koja je injekciju dobijala supkutano, i 41% u grupi koja je dobijala intravensku injekciju ($p=0,0124$). Periferna neuropatija stepena ≥ 3 se javila kod 6% pacijenata u grupi koja je dobijala terapiju supkutano, u odnosu na 16% u grupi koja je terapiju dobijala intravenskim putem ($p=0,0264$). Incidenca perifernog neuropatije svih stepeni težine je u ranijim studijama sa borteomibom bila niža u odnosu na studiju MMY-3021 prilikom intravenske primene.

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

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

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

Epileptični napadi

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

Hipotenzija

Terapija borteomibom je često povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjena dejstva su po svojoj prirodi blaga do umerena i zapažaju se tokom celog toka lečenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom terapije borteomibom (primenjenog intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo potrebno lečenje ortostatske

hipotenzije. Kod malog broja pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom javile su se sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno povezana sa bolusnom infuzijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada delimično može da bude posledica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati neko postojeće stanje, kao što je 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. Pri lečenju ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidrirati pacijent ili primeniti mineralokortikosteroid i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili periode nesvestice.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES- eng. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) je prijavljen kod pacijenata koji su primali bortezomib. PRES je retko, često rezervibilno neurološko stanje koje se brzo razvija, a simptomi oboljenja uključuju napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje. Za potvrdu dijagnoze koristi se snimanje mozga, po mogućnosti magnetska rezonanca (MRI – eng. *Magnetic Resonance Imaging*). Kod pacijenata kod kojih se razvije sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES), terapiju bortezomibom treba prekinuti.

Srčana insuficijencija

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

EKG

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

Plućne bolesti

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

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

U kliničkom ispitivanju, dva pacijenta (od ukupno dva) koji su dobijali velike doze citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u trajanju 24 sata u kombinaciji sa daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsne akutne mijelocitna leukemije, oba su umrla usled akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) u ranim fazama terapije i studija je prekinuta. Zbog toga se ovaj režim, sa istovremenom primenom velikih doza citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata, ne preporučuje.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam bortezomiba se odvija posredstvom enzima jetre. Izloženost bortezomibu je povećana kod pacijenata sa umereno ili teško oštećenom funkcijom jetre; ove pacijente treba lečiti smanjenim dozama bortezomiba i pažljivo pratiti znake toksičnosti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre

Retki slučajevi insuficijencije jetre su zabeleženi kod pacijenata koji istovremeno primaju borteomib i druge lekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Druge prijavljene reakcije jetre uključuju povećanje vrednosti enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene borteomiba (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

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

Mere opreza kod istovremene primene drugih lekova

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

Potrebno je potvrditi normalnu funkciju jetre i sa oprezom pristupiti pacijentima koji uzimaju oralne hipoglikemike (videti odeljak 4.5).

Potencijalne reakcije izazvane imunskim kompleksima

Povremeno su prijavljene potencijalne reakcije izazvane imunskim kompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis. Terapiju borteomib treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod žena i muškaraca

Žene i muškarci u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja i tokom perioda od 3 meseca nakon prestanka terapije.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti borteomibu tokom trudnoće. Teratogeni potencijal borteomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima, borteomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj pacova i kunića, pri najvećim dozama koje su ženke mogle podneti. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila efekat leka na porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Borteomib se ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva terapiju borteomibom. Ukoliko se borteomib koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju dok primenjuje ovaj lek, treba je obavestiti o potencijalnim opasnostima po plod.

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

Dojenje

Nije poznato da li se borteomib izlučuje u majčino mleko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih neželjenih dejstava borteomiba na odojče, žene ne treba da doje dok primaju borteomib.

Plodnost

Studije o uticaju borteomiba na plodnost nisu sprovedene (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Borteomib može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Borteomib može veoma često izazvati zamor, često vrtoglavicu, povremeno sinkopu i često ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid. Zbog toga pacijenti na terapiji borteomibom, moraju biti oprezniji pri upravljanju vozilom ili rukovanju mašinama i potrebno ih je savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ukoliko im se jave navedeni simptomi (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ozbiljna neželjena dejstva prijavljivana tokom primene borteomiba sa povremenom učestalošću uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i retko, autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije borteomibom su mučnina, dijareja, konstipacija, povraćanje, zamor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući i senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mijalgija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Multipli mijelom

Neželjena dejstva navedena u Tabeli 7 su od strane istraživača procenjena kao verovatno povezana ili u mogućoj vezi sa primenom bortezomiba. Ova neželjena dejstva se baziraju na integrisanim podacima prikupljenim od 5476 pacijenata od kojih je 3996 dobijalo bortezomib u dozi od 1,3 mg/m² i uvrštena su u Tabelu 7. Sveukupno, bortezomib je primenjivan kod 3974 pacijenta u terapiji multiplog mijeloma.

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Učestalost se definiše kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu. Tabela 7 je napravljena primenom verzije 14.1 MedDRA. U tabelu su takođe uključeni postmarketinški podaci koji nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma lečenih bortezomibom u kliničkim studijama i sve postmarketinške neželjene reakcije bez obzira na indikacije[#]

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Često	Herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), pneumonija*, herpes simplex*, gljivična infekcija*
	Povremeno	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa (uključujući septični šok)*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (čmičak), influenza, celulitis, infekcija povezana sa medicinskim sredstvom, 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, izraslina, gljivična mikoza, benigna neoplazma*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Često	Leukopenija*, limfopenija*
	Povremeno	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija [#]
	Retko	Diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, nespecifični poremećaj trombocita (NOS), trombocitna mikroanginopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru), nespecifični poremećaj krvi (NOS), hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Angioedem [#] , preosetljivost*
	Retko	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunskim kompleksima Tip III
Endokrini poremećaji	Povremeno	Cushing-ov sindrom*, hipertireoidizam*, neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona
	Retko	Hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
	Često	Dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, povećane koncentracije glukoze u krvi*, hipokalcemija*, poremećaj vrednosti enzima*
	Povremeno	Sindrom lize tumora*, zaustavljanje rasta* hipomagnezija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, poremećene vrednosti mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, zadržavanje tečnosti

	Retko	Hipermagnezemija*, acidoza, disbalans elektrolita*, nakupljanje tečnosti, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija*, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaj, deficijencija vitamin B kompleksa, deficijencija vitamina B12, giht, povećan apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje raspoloženja*, anksiozni poremećaj*, poremećaji i smetnje sa spavanjem*
	Povremeno	Mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, konfuzija*, uznemirenost
	Retko	Suicidne misli*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjeni libido
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Povremeno	Tremor, periferna senzomotorna neuropatija, diskinezija*, cerebelarni poremećaji koordinacije i ravnoteže*, gubitak memorije (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, poremećaji sa epileptičnim napadima*, postherpetična neuralgija, poremećaji govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, ishijalgija, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	Retko	Cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija (uključujući subarahnoidalnu)*, otok mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, paraliza kranijalnog nerva*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla, cerebrovaskularni poremećaj, lezija korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija spinalnih živaca, nespecifični kognitivni poremećaj (NOS), motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema (NOS), radikulitis, balavljenje, hipotonija, Guillain-Barre-ov sindrom#, Demijelinizirajuća polineuropatija#.
Poremećaji oka	Često	Pojava otoka u predelu oka*, poremećaj vida*, konjunktivitis*
	Povremeno	Hemoragija u oku*, infekcija očnih kapaka*, halacion#, blefaritis#, zapaljenje oka*, diplopija, suvo oko*, iritacija oka*, bol u predelu oka, pojačana lakrimacija, iscedak iz oka
	Retko	Kornealne lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaji u predelu oka (uključujući i očne kapke), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različit stepen oštećenja vida (do slepila)*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo*
	Povremeno	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do gluvoće, uključujući i gluvoću), neprijatnost u uhu*
	Retko	Krvarenje iz uha, vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaj uha (NOS)
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Tamponada srca#, kardiopulmonalni zastoj*, fibrilacija srca (uključujući atrijalnu fibrilaciju), srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izliv)*, kardiomiopatija*, disfunkcija komora*, bradikardija

	Retko	Atrijalni flater, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok), <i>torsades de pointes</i> , nestabilna angina, poremećaj srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arrest
Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Povremeno	Cerebrovaskularni događaj [#] , tromboza dubokih vena*, hemoragija*, tromboflebitis (uključujući superficijalni), cirkulatorni kolaps (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, nalet crvenila*, hematoma (uključujući perirenalni hematoma)*, 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 gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	Povremeno	Plućni embolizam, pleuralna efuzija, plućni edem (uključujući akutni plućni edem), alveolarna plućna hemoragija [#] , bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, zviždanje u plućima
	Retko	Respiratorna insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, ateletaza, plućna hipertenzija, hemoptizija, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*, hipokapnija*, intencijalna bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suvo grlo, pojačana sekrecija u gornjim disajnim putevima, iritacija grla, sindrom kašlja iz gornjih disajnih puteva
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina i povraćanje*, dijareja*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol u predelu slezine)*, poremećaj u usnoj duplji*, flatulencija
	Povremeno	Pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog creva, ileus)*, nelagodnost u abdomenu, ulceracije u usnoj duplji*, enteritis*, gastritis*, krvarenje iz desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući izazvan <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemijski kolitis [#] , gastrointestinalno zapaljenje*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj (NOS), naslage na jeziku, poremećaji motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaji na nivou pljuvačnih žlezda*
	Retko	Akutni pankreatitis, peritonitis*, otok jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, fekalna inkontinencija, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalne ulceracije i perforacije*, gingivalna hipertrofija, megakolon, sekret iz rektuma, orofaringealno ljušpanje*, bol u predelu usana, periodontitis, analne fisure, izmena uobičajenog pražnjenja creva, proktalgija, abnormalni feces
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Poremećaj vrednosti enzima jetre*
	Povremeno	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaje jetre), hepatitis*,

		holestaza
	Retko	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, <i>Budd-Chiari</i> sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepatična hemoragija, holelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	Povremeno	Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksične erupcije na koži, toksična epidermalna nekroliza [#] , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom [#] , dermatitis*, poremećaj na nivou kose*, petehije, ekhimoze, lezije na koži, purpura, kožni noduli*, psorijaza, hiperhidroza, noćno preznojavanje, dekubitalni ulkus [#] , akne*, pojava plikova na koži*, poremećaj pigmentacije*
	Retko	Reakcije na koži, <i>Jessner-ova</i> limfocitna infiltracija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, supkutana hemoragija, <i>Livedo reticularis</i> , kožna induracija (otvrdnuće kože), papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladan znoj, nespecifični kožni poremećaj (NOS), eritroza, ulceracije na koži, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Mišićno-koštani bol*
	Često	Grčevi u mišićima*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Povremeno	Grčenje mišića, otok zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osećaj težine
	Retko	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, efuzija zgloba, bol u predelu vilice, oboljenja kostiju, infekcija i inflamacija mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Oštećenje funkcije bubrega*
	Povremeno	Akutna bubrežna insuficijencija, hronična bubrežna insuficijencija*, infekcije urinarnog trakta*, znaci i simptomi oboljenja urinarnog trakta*, hematurija*, retencija urina, poremećaji mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Retko	Iritacija mokraćne bešike
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Vaginalna hemoragija, bol u predelu genitalija*, erektilna disfunkcija
	Retko	Poremećaj testisa*, prostatitis, poremećaj dojki kod žena, osetljivost na dodir u predelu epididimisa, epididimitis, karlični 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	Edem (uključujući periferni edem), drhtavica, bol*, malaksalost*
	Povremeno	Pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja*, edem lica*, reakcije na mestu primene leka*, mukozni poremećaj*, bol u predelu grudi, poremećaj hoda, osećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene osećaja žedi*, neprijatan osećaj u predelu grudi, osećaj promene telesne temperature*, bol na mestu primene injekcije*
	Retko	Smrt (uključujući iznenadnu), otkazivanje više organa, hemoragija na mestu injekcije*, kila (uključujući hijatusnu)*, otežano zarastanje povreda*, zapaljenje, flebitis na mestu injektovanja*, osetljivost na dodir, ulceracije, iritabilnost, nekardijalni bol u grudnom košu, bol na mestu kateterizacije, osećaj prisustva stranog tela

Ispitivanja	Često	Smanjenje telesne mase
	Povremeno	Hiperbilirubinemija*, poremećaj vrednosti proteina*, porast telesne mase, poremećene vrednosti laboratorijskih analiza krvi*, povećana vrednost C-reaktivnog proteina u krvi
	Retko	Poremećaj vrednosti gasova u krvi*, poremećaj na elektrokardiogramu (uključujući prolongaciju QT intervala)*, poremećaj u vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR)*, smanjen želudačni pH, pojačana agregacija trombocita, povećane vrednosti troponina I, virusna identifikacija i serologija*, poremećaj vrednosti laboratorijskih analiza urina*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	Padovi, kontuzije
	Retko	Reakcije na mestu transfuzije, prelomi*, ukočenost*, povrede u predelu lica, povrede zglobova*, opekotine, laceracije, bol u toku intervencije, povrede nastale zračenjem*
Hirurške i medicinske procedure	Retko	Aktivacija makrofaga

NOS= nije drugačije specifikovana (eng. *not otherwise specified*)

* Grupisanje više od jednog MedDRA preporučenog izraza

Postmarketinške neželjene reakcije

Limfom mantle ćelija (eng. mantle cell lymphoma- MCL)

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

Neželjene reakcije na lek identifikovane sa ≥ 1% učestalosti, slične ili veće incidence u BR-CAP grupi i sa najmanje mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa lekovima u okviru BR-CAP grupe, navedene su u Tabeli 8. Uključene su i neželjene reakcije identifikovane u BR-CAP grupi koje su istraživači smatrali za najmanje moguće ili verovatno uzročno povezane sa primenom bortezomiba, na bazi prethodnih podataka iz studija kod multiplog mijeloma.

Neželjena dejstva su navedena prema sistemima organa i učestalosti. Učestalost 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), i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu. Tabela 8 je kreirana primenom Verzije 16 MedDRA.

Tabela 8: Neželjene reakcije u grupi pacijenata obolelih od limfoma mantle ćelija, lečenih BR-CAP režimom:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Veoma često	Pneumonija*

	Često	Sepsa (uključujući septični šok)*, Herpes zoster (uključujući diseminovani i oftalmički), infekcija Herpes virusom*, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, gljivične infekcije*, Herpes simplex*
	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*, abnormalne vrednosti glukoze u krvi*, hiponatremija*, dijabetes melitus*, zadržavanje tečnosti
	Povremeno	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji sna i smetnje sa snom*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Povremeno	Disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	Vertigo*, oštećenje sluha (do pojave i uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmije*, insuficijencija srca (uključujući levu i desnu komoru)*, ishemijska miokarda, disfunkcija komora*
	Povremeno	Kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	Akutni respiratorni distress sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući i krvarenje iz mukoze)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, ulceracije u ustima*, abdominalne smetnje, disfagija, gastrointestinalna zapaljenja*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i bol iz slezine)*, poremećaji na nivou usta*
	Povremeno	Kolitis (uključujući Clostridium difficile)*
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj funkcije jetre)
	Povremeno	Insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Poremećaji dlakavosti*
	Često	Svrab*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Spazam mišića*, mišićno-koštani bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Infekcije urinarnog trakta*
Opšti poremećaji i	Veoma često	Pireksija*, zamor, astenija

reakcije na mestu primene	Često	Edem (uključujući periferni), drhtavica, reakcije na mestu primene injekcije*, malaksalost*
Ispitivanja	Često	Hiperbilirubinemija*, poremećene vrednosti proteina*, smanjenje telesne mase, porast telesne mase

* Grupisanje više od jednog MedDRA preporučenog izraza

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija herpes zoster virusa

Multipli mijelom

Antivirusna profilaksa primenjena je kod 26% pacijenata u grupi koja je primala B+M+P. Incidenca herpes zoster virusa u grupi pacijenata koja je primala B+M+P bila je 17 % kod onih koji nisu dobijali antivirusnu profilaksu, u poređenju sa 3 % pacijenata koji su dobili antivirusnu profilaksu.

Limfom mantle ćelija

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

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija

Limfom mantle ćelija

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

Periferna neuropatija u kombinovanom terapijskom režimu

Multipli mijelom

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

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidenca PN (%)				
PN svih gradusa	3	15	12	45
PN gradusa ≥ 2	1	10	2	31
PN gradusa ≥ 3	<1	5	0	5
Prekid primene usled PN (%)	<1	2	1	5

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

BTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: Periferna neuropatija uključuje preporučene termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Limfom mantle ćelija

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

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

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

BR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP=rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

Periferna neuropatija uključuje preporučene termine: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzomotorna neuropatija.

Stariji pacijenti sa limfomom mantle ćelija

42,9% pacijenata u grupi BR-CAP je bilo u starosnom rasponu od 65-74 godina, i 10,4% pacijenata je bilo starosti ≥ 75 godina. Iako su kod pacijenata starosti ≥ 75 godina i BR-CAP i R-CHOP terapijski režimi bili slabije podnošeni, incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava u BR-CAP grupi je iznosila 68% u poređenju sa 42% u R-CHOP grupi.

Značajne razlike u pogledu bezbednosnog profila bortezomiba u monoterapiji, primenjenog supkutano u odnosu na intravensku primenu u monoterapiji

U studiji faze III pacijenti koji su supkutano dobijali bortezomib su u poređenju sa pacijentima iz grupe intravenske primene bortezomiba imali 13% manju ukupnu incidencu neželjenih dejstava stepena toksičnosti 3 ili više, kao i 5% nižu incidencu obustave terapije bortezomibom. Ukupna incidenca dijareje, gastrointestinalnog i abdominalnog bola, astenije, infekcija gornjeg respiratornog trakta i periferne neuropatije je bila 12%-15% niža u grupi koja je lek primala supkutano. Dodatno, incidenca periferne neuropatije stepena toksičnosti 3 i više je bila 10% niža, a prekid primene usled periferne neuropatije 8% niži u grupi sa supkutanom u odnosu na intravensku primenu leka.

Kod 6% pacijenata je došlo do ispoljavanja neželjenih reakcija lokalnog karaktera nakon supkutane primene leka, i to uglavnom u vidu crvenila. Ove reakcije su se uglavnom povlačile tokom 6 dana, dok je modifikacija doze bila neophodna kod dva pacijenta. Dvoje (1%) pacijenata je ispoljilo ozbiljne reakcije: pruritus u jednom slučaju i crvenilo u drugom.

Incidenca smrtnog ishoda tokom terapije je iznosila 5% u grupi koja je lek dobijala supkutano, i 7% kada je lek primenjivan intravenski. Incidenca smrtnog ishoda zbog „progresije bolesti“ je bila 18% u supkutanoj grupi i 9% u grupi koja je lek dobijala intravenskim putem.

Ponovno otpočinjanje terapije kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

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

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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 bila više od dvostruko veća od preporučene doze bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa smrtnim ishodom. Za pretklinička farmakološka ispitivanja kardiovaskularne bezbednosti videti odeljak 5.3.

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom. U slučaju predoziranja, treba pratiti vitalne znake pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (kao što su nadoknada tečnosti, primena vazokonstriktora i/ili inotropni lekovi) i telesna temperatura (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori proteazoma

ATC šifra: L01XG01

Mehanizam dejstva:

Bortezomib je inhibitor proteazoma. Specifično je sintetisan da inhibira aktivnost sličnu himotripsinu kod proteazoma 26S u ćelijama sisara. Proteazom 26S je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitarnu proteine. Put ubikvitin-proteazom igra ključnu ulogu u regulaciji razgradnje specifičnih proteina, čime se održava homeostaza unutar ćelija. Inhibicija proteazoma 26S sprečava ovu ciljnu proteolizu i utiče na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

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

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

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

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

Klinička efikasnost kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom

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

U vreme prethodno definisane međuanalize, primarni parametar praćenja, vreme do progresije, bio je postignut, i pacijentima u grupi M+P (melfalan + prednizon) je predložena terapija B+M+P (bortezomib + melfalan + prednizon). Medijana perioda praćenja je iznosila 16,3 meseca. Finalno ažuriranje rezultata perioda preživljavanja je izvedeno sa medijanom perioda praćenja od 60,1 meseci. Statistički značajna razlika u preživljavanju u korist terapijske grupe B+M+P (HR=0,695; p=0,00043) primećena je uprkos kasnijoj primeni terapijskih režima koji uključuju bortezomib. Medijana preživljavanja u grupi B+M+P je iznosila 56,4 meseca u poređenju sa 43,1 meseca u grupi koja je dobijala M+P. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 11.

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

Parametar praćenja	B+M+P n=344	M+P n=338
Vreme do progresije		
Broj događaja (%)	101 (29)	152 (45)
Medijana ^a (95% CI)	20,7 meseci (17,6; 24,7)	15,0 meseci (14,1; 17,9)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživljavanje bez progresije		
Broj događaja (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana ^a (95% CI)	18,3 meseca (16,6; 21,7)	14,0 meseci (11,1; 15,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljavanje*		
Broj događaja (smrt) (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijana ^a (95% CI)	56,4 meseca (52,8; 60,9)	43,1 mesec (35,3; 48,3)
<i>Hazard ratio</i> ^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 prođe do prvog odgovora kod CR + PR		
Medijana Medijana^a trajanja odgovora	1,4 meseca	4,2 meseca
CR ^f	24,0 meseca	12,8 meseci
CR+PR ^f	19,9 meseci	13,1 meseci
Vreme do naredne terapije		
Broj događaja (%)	224 (61,5)	260 (76,9)
Medijana ^a (95% CI)	27,0 meseci (24,7; 31,1)	19,2 meseca (17,0; 21,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-ova procena.

^b Procena odnosa rizika (*Hazard ratio* HR) zasniva se na Cox-ovom proporcionalnom modelu rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: β_2 mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrednost HR manja od 1 ukazuje da VMP ima prednost.

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

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

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

^f CR=kompletan odgovor (eng. *Complete Response*); PR=delimični odgovor (eng. *Partial Response*).

EBMT kriterijumi

^g Svi randomizovani ispitanici sa sekretornom formom oboljenja

* Ažuriranje podataka u pogledu preživljavanja na osnovu srednjeg vremena praćenja od 60,1 meseci
CI=interval poverenja (eng. *Confidence Interval*)

Pacijenti koji ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

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

U studiji IFM-2005-01, bortezomib je u kombinaciji sa deksametazonom [BDx, n=240] bio upoređen sa kombinacijom vinkristin-doksorubicin-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacijentima u grupi BDx lek je bio primenjen u 4 ciklusa od po 21 dan, svaki ciklus se sastojao od bortezomiba (1,3 mg/m² primenjen intravenski dva puta nedeljno, na dan 1, 4, 8 i 11), i deksametazona primenjenog oralnim putem (40 mg dnevno, na dan 1 do 4 i 9. i 12. dana u Ciklusu 1 i 2; na dan 1 do 4 u Ciklusu 3 i 4). Autologna transplantacija matičnih ćelija je izvršena kod 198 pacijenata (82%) u grupi VDDx, i kod 208 (87%) pacijenata u grupi BDx; najveći broj pacijenata je imao samo jednu transplantaciju. Demografske karakteristike pacijenata i osnovne karakteristike bolesti u trenutku uključenja u studiju su bile slične između grupa. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 57 godina, bilo je 55% muškaraca, dok je 48% pacijenata imalo visok citogenetski rizik. Medijana trajanja terapije je iznosila 13 nedelja u grupi VDDx i 11 nedelja u grupi BDx. Medijana broja ciklusa u obe grupe je iznosila 4. Primarni parametar praćenja je bio post-indukcioni nivo odgovora (CR + nCR). Statistički značajna razlika između CR i nCR je zapažena u korist grupe sa bortezomibom i deksametazonom. Sekundarni parametri efikasnosti uključivali su stepen odgovora nakon transplantacije (CR + nCR; CR + nCR + VGRP + PR), preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati u pogledu efikasnosti su prikazani u Tabeli 12.

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

Parametar praćenja IFM-2005-01	BDx N=240 (ITT populacija)	VDDx N=242 (ITT populacija)	(OR); 95% CI; p vrednost^a
---	--------------------------------------	---------------------------------------	---

RR (nakon uvođenja u terapiju) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR nivo odgovora (nakon transplantacije) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=interval praćenja; CR=kompletan odgovor; nCR=skoro kompletan odgovor(eng. *near Complete Response*); ITT= populacija pacijenata predviđena za terapiju (eng. *Intent to Treat*); RR=stopa odgovora (eng. *Response Rate*); B=bortezomib; BDx= bortezomib i deksametazon; VDDx= vinkristin, doksorubicin i deksametazon; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor (eng. *Very Good Partial Response*); PR=parcijalni odgovor (eng. *Partial Response*); OR=odnos verovatnoće (eng. *Odds Ratio*)

* Primarni parametar praćenja

^a OR za nivo odgovora na bazi *Mantel-Haenszel* procene uobičajenog odnosa verovatnoće za stratifikovane tabele; p-vrednosti iz *Cochran Mantel-Haenszel* testa.

^b Odgovara nivou odgovora nakon druge transplantacije kod pacijenata kod kojih je izvršena i druga transplantacija (42/240 [18%] u grupi BDx i 52/242 [21%] u grupi VDDx)

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

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

Jednu autolognu transplantaciju matičnih ćelija primilo je 105 (81%) pacijenata u BTDx grupi i 78 (61%) pacijenata u TDx grupi. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti je bila 57 godina u grupi pacijenta koji su dobijali BTDx u odnosu na grupu TDx u kojoj je medijana starosti bila 56 godina, 99% prema 98% su bili belci, 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 trajanja terapije je bila 24 nedelje, medijana primljenih terapijskih ciklusa je bila 6,0 i bila je konzistentna u terapijskim grupama. Primarni parametri efikasnosti ovog kliničkog ispitivanja su bili postindukcioni i posttransplantacioni stepeni odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika u CR+nCR je zabeležena u korist grupe koja je primala bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri efikasnosti su uključivali vreme bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljani u Tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Parametri praćenja	BTDx	TDx	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% CI)	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= populacija pacijenata predviđena za terapiju; RR=stepen odgovora; B= bortezumib; BTDx= bortezumib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon ; PR=parcijalni odgovor; OR=odnos verovatnoće

* Primarni parametar praćenja

^a OR za nivo odgovora na bazi *Mantel-Haenszel* procene uobičajenog odnosa verovatnoće za stratifikovane tabele; p-vrednosti iz *Cochran Mantel-Haenszel* testa.

Napomena: vrednosti OR > 1 ukazuju na prednost indukciono terapije koja sadrži B (bortezumib)

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

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

U studiji faze III, terapija bortezumibom je dovela do značajnog produženja vremena do progresije, značajno produženog preživljavanja i značajno većeg stepena odgovora, u poređenju sa terapijom deksametazonom (videti Tabelu 14), kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno primili jednu liniju terapije. Kao rezultat ranije planirane međuanalize, u grupi koja je dobijala deksametazon došlo je do obustavljanja terapije, po preporuci odbora za praćenje studije, i svim pacijentima je nakon toga ponuđeno lečenje bortezumibom bez obzira na stanje bolesti. Zbog izmene terapije u ranoj fazi studije, medijana trajanja praćenja je iznosila 8,3 meseca. I kod pacijenata koji su bili refraktorni na prethodnu terapiju, kao i kod onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljavanje je bilo značajno duže i stepen odgovora je bio značajno veći u grupi koja je dobijala bortezumib.

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

U refraktornoj populaciji studije faze II, stepen odgovora je određen od strane nezavisnog Odbora za procenu, dok su kriterijumi za određivanje odgovora odabrani po preporukama Evropske grupe za transplantaciju koštane srži. Medijana preživljavanja uključenih pacijenata je bila 17 meseci (u opsegu <1 do 36 + meseci). Ovo preživljavanje je bilo veće od šestomesečne do devetomesečne medijane preživljavanja, predviđene od strane konsultantskih kliničkih istraživača za sličnu populaciju pacijenata. Kako je određeno multivarijantnom analizom, nivo odgovora je bio nezavisan od tipa mijeloma, funkcionalnog stanja, statusa delecije hromozoma 13, ili broja prethodno kompletiranih terapijskih ciklusa. Pacijenti koji su primili 2 do 3 prethodna terapijska režima, imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a pacijenti koji su primili više od 7 prethodnih terapijskih režima imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

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

Vremenski povezani događaji	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Svi pacijenti		1 prethodna linija terapije		> 1 prethodne linije terapije		≥ 2 prethodne linije terapije B
	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	n=202 ^a
TTP, dani [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 godina preživljenja, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60

Najbolji odgovor (%)	B n=315^c	Dex n=312^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+ M R	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijana trajanja Dani (meseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vreme do postizanja odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacija pacijenata predviđena za terapiju (ITT -*intent to treat*)

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

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

^d p-vrednost iz *Cochran-Mantel Haenszel chi-square* testa prilagođena prema faktorima stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju prema ranijoj terapiji

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

NA= nije primenjivo (eng. *Not Applicable*), NE= nije procenjeno (eng. *Not Estimated*)

TTP- vreme do progresije bolesti (eng. *Time to Progression*)

CI=interval poverenja

B=bortezomib; Dex=deksametazon

CR=kompletan odgovor; nCR= skoro kompletan odgovor

PR=delimičan odgovor; MR=minimalan odgovor (eng. *Minimal Response*)

U studiji faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalni odgovor na terapiju bortezomibom u monoterapiji su bili u stanju da dobiju deksametazon u velikim dozama u kombinaciji sa bortezomibom. Protokol ispitivanja je dopuštao pacijentima da primaju deksametazon ukoliko su imali suboptimalni odgovor na bortezomib u monoterapiji. Ukupno je kod 74 pacijenta, koje je bilo moguće proceniti, primenjen deksametazon u kombinaciji sa bortezomibom. Kod 18% pacijenata je postignut potpuni odgovor, ili je poboljšan odgovor primenom ove kombinacije [MR (11%) ili PR (7%)].

Klinička efikasnost supkutane primene bortezomiba kod pacijenata sa relapsom/refraktornim multiplim mijelomom

Otvorena, randomizovana studija neinferiornosti faze III je poredila efikasnost i bezbednost supkutane primene bortezomiba u poređenju sa intravenskom primenom. U ispitivanje je bilo uključeno 222 pacijenta sa relapsom/refraktornim multiplim mijelomom, koji su randomizovani u odnosu 2:1 u grupe koje su dobijale bortezomib u dozi od 1,3 mg/m² supkutanim ili intravenskim putem primene, u 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih nije postignut optimalni odgovor (manje od kompletnog odgovora [CR]) na monoterapiju bortezomibom nakon 4 ciklusa, su dobili deksametazon u dozi od 20 mg dnevno na sam dan primene bortezomiba, i dan kasnije. Pacijenti sa početnim gradusom periferne neuropatije od ≥ 2 ili brojem trombocita <50 000/μl bili su isključeni iz daljeg ispitivanja. Ukupno je kod 218 pacijenata procenjivan odgovor.

U ovoj studiji je postignut primarni cilj u smislu neinferiornosti za stopu odgovora (CR+PR) nakon 4 terapijska ciklusa bortezomiba u monoterapiji, primenjenog supkutano kao i intravenski, a ona je iznosila 42% u obe grupe. Dodatno, parametri efikasnosti povezani sa sekundarnim odgovorom i vremenom do događaja, pokazali su uporedivost između supkutane i intravenske primene (Tabela 15).

Tabela 15: Sumirana analiza efikasnosti supkutane i intravenske primene bortezomiba

	Bortezomib intravenska grupa		Bortezomib supkutana grupa
Populacija raspoloživa za procenu	n=73		n=145
Nivo odgovora nakon 4 ciklusa 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)
Nivo odgovora nakon 8 ciklusa 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 predviđena za terapiju^b	n=74		n=148
TTP (u mesecima)	9,4		10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)		(8,5; 11,7)
Odnos rizika (95% CI)		0,839(0,564; 1,249)	
p-vrednost ^d		0,38657	
Preživljenje bez progresije (u mesecima)	8,0		10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)		(8,1; 10,8)
Odnos rizika (95% CI) ^c		0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrednost ^d		0,295	
Preživljavanje od 1 godine (%)^e	76,7		72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)		(63,1; 80,0)

^a p-vrednost za pretpostavku neinferiornosti, u kojoj se pri s.c. primeni zadržava bar 60% stope odgovora u odnosu na i.v. primenu

^b 222 ispitanika je uključeno u studiju; 221 je dobijao bortezomib kao terapiju

^c Procena odnosa rizika se bazira na *Cox*-ovom modelu prilagođenom prema faktorima stratifikacije: ISS postavka i broj prioriteta

^d *Log rank* test prilagođen prema faktorima stratifikacije: ISS stepenovanje i broj prethodnih linija.

^e Medijana praćenja iznosi 11,8 meseci

Kombinovana primena bortezomiba i pegilovanog lipozomalnog doksorubicina (studija DOXILMMY-3001)

U randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji paralelnih grupa faze III, uključeno je 646 pacijenata kod kojih je upoređivana efikasnost i bezbednost terapije bortezomibom u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom, u odnosu na monoterapiju bortezomibom kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su prethodno primili bar jedan ciklus terapije i čije stanje nije progrediralo za vreme dobijanja terapije na bazi antraciklina. Primarni parametar praćenja bilo je TTP (vreme do progresije), dok su sekundarni parametri praćenja bili OS i ORR (CR+PR), prema kriterijumima Evropske grupe za hematologiju i transplantaciju koštane srži (EBMT od engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Međuanaliza unapred definisana protokolom (na bazi 249 TTP događaja) je dovela do ranijeg prekida studije zbog nedostatka efikasnosti. Ova međuanaliza je pokazala smanjenje TTP rizika od 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) kod pacijenata lečenih kombinacijom bortezomiba i pegilovanog lipozomalnog doksorubicina. Medijana TTP-a je iznosila 6,5 meseci u grupi koja je dobijala bortezomib u monoterapiji, prema 9,3 meseci u grupi koja je dobijala kombinaciju bortezomiba i pegilovanog lipozomalnog doksorubicina. Ovi rezultati, iako nisu zreli, sačinjavali su konačnu analizu definisanu protokolom.

Konačna analiza za ukupno preživljavanje (OS) napravljena nakon medijana praćenja u trajanju od 8,6 godina, nije pokazala značajnu razliku u OS između dve grupe pacijenata. Medijana OS bila je 30,8 meseci (95% CI; 25,2-36,5 meseci) u grupi koja je dobijala bortezomib u monoterapiji i 33,0 meseci (95% CI; 28,9-37,1 meseci) u grupi koja je dobijala kombinaciju bortezomiba i pegilovanog lipozomalnog doksorubicina.

Terapija bortezomibom u kombinaciji sa deksametazonom

U odsustvu direktnog poređenja između primene bortezomiba i primene kombinacije bortezomiba i deksametazona kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, sprovedena je statistička analiza odgovarajućih parova, kako bi se uporedili rezultati iz nerandomizovane grupe u kojoj je primenjen bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom (faza II otvorene studije MMY-2045), sa rezultatima dobijenim u grupi koja je dobijala bortezomib u monoterapiji, iz drugih randomizovanih studija faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY3001), za istu indikaciju.

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

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

Dostupani su samo ograničeni podaci o ponovnoj primeni bortezomiba u relapsnom multiplom mijelomu. Studija faze II MMY-2036 (RETRIEVE), otvorena, sa jednom grupom ispitanika, je sprovedena kako bi se utvrdila efikasnost i bezbednost ponovne primene bortezomiba. 130 pacijenata (uzrasta ≥ 18 godina) sa multiplim mijelomom koji su prethodno postigli bar parcijalni odgovor na terapijski režim koji sadrži bortezomib, bilo je ponovno lečeno nakon progresije. Bar 6 meseci nakon prethodne terapije, započeta je primena bortezomiba u poslednjoj podnošljivoj dozi od $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n=93$), ili $\leq 1 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$) primenjenim 1, 4, 8. i 11. dana na svake tri nedelje u maksimalno 8 terapijskih ciklusa, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnom terapijom. Deksametazon je primenjen u kombinaciji sa bortezomibom kod 83 pacijenta u ciklusu 1 sa dodatnih 11 pacijenata koji su dobijali deksametazon za vreme ponovnih ciklusa primene bortezomiba. Primarni parametar praćenja je predstavljao najbolji potvrđeni odgovor na ponovljenu terapiju, procenjen prema EBMT kriterijumima. Ukupni stepen najboljeg odgovora (CR+PR), za ponovnu terapiju kod 130 pacijenata iznosio je 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Klinička efikasnost kod prethodno nelečenog limfoma mantle ćelija (MCL)

Studija LYM-3002 je bila randomizovana, otvorena studija faze III, koja je poredila efikasnost i bezbednost kombinovane primene bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, i prednizona (BR-CAP; $n=243$) u odnosu na rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon (R-CHOP; $n=244$) kod odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim MCL (stadijum II, III ili IV). Pacijenti u BR-CAP grupi su dobijali bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$, 1., 4., 8. i 11. dana, period odmora od 12.-21. dana), rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 i.v. 1. dana; ciklofosfamid u dozi 750 mg/m^2 i.v. 1. dana; doksorubicin u dozi od 50 mg/m^2 i.v. 1. dana i prednizon 100 mg/m^2 oralno od 1. do 5. dana tokom 21-dnevnog terapijskog ciklusa bortezomibom. Kod pacijenata čiji je terapijski odgovor prvi put zabeležen u 6. ciklusu, primenjena su još dva dodatna ciklusa. Primarni parametar praćenja je bilo preživljavanje bez progresije na osnovu procene Nezavisnog Nadzornog Odbora (eng. *Independent Review Committee- IRC*). Sekundarni parametri efikasnosti uključuju vreme do progresije (eng. *Time to Progression- TTP*), vreme do iduće terapije limfoma (eng. *Time to Next Antilymphoma treatment- TNT*), trajanje perioda bez lečenja (eng. *Treatment Free Interval- TFI*), ukupnu stopu odgovora (eng. *Overall Response Rate- ORR*) i potpun odgovor (eng. *Complete Response/Complete Response unconfirmed- CR/Cru*), ukupno preživljavanje (eng. *Overall Survival- OS*) i dužinu trajanja odgovora.

Demografski podaci i karakteristike bolesti na početku ispitivanja su uopšteno dobro raspoređeni između dve terapijske grupe: medijana starosti pacijenata je iznosila 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bele rase a 32% azijati, 69% pacijenata je imalo pozitivni aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na MCL, 54% pacijenata je imalo skor Internacionalnog Prognostičkog Indeksa (IPI –eng. *International Prognostic Index*) od ≥ 3 , a kod 76% bolest je bila u stadijumu IV. Vreme trajanja terapije (medijana =17 nedelja) i dužina trajanja praćenja (medijana = 40 meseci) bili su uporedivi u obe terapijske grupe. Medijana je bila 6 terapijskih ciklusa koje su primili pacijenti u obe grupe, s tim da je 14% ispitanika u BR-CAP grupi,

i 17% pacijenata u R-CHOP grupi dobilo dodatna 2 terapijska ciklusa. Većina pacijenata u obe grupe je okončala tretman: 80% u BR-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 16.

Tabela 16: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

Parametar praćenja	BR-CAP	R-CHOP	
Broj pacijenata ITT	243	244	
Preživljavanje bez progresije (IRC)^a			
Broj događaja (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medijana ^c (95% CI) (meseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrednost ^d < 0,001
Stopa odgovora			
n: pacijenti kod kojih je procenjivan odgovor	229	228	
Kompletan odgovor-ukupno (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 odgovor (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 Nadzornog Odbora (IRC) (prikazani samo radiološki podaci)

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

^c Na osnovu Kaplan-Meier procene

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

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

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

^g P-vrednost iz Cochran Mantel-Haenszel chi-square testa, sa IPI i stadijumom bolesti kao stratifikacionim faktorima

^h Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR od IRC bez obzira na verifikaciju iz koštane srži i LDH
CR=Kompletan odgovor; CRu=nepotvrđeni kompletan odgovor; PR=Parcijalni odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Odnos rizika; OR=Odnos verovatnoće; ITT= Populacija predviđena za terapiju

Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) procenjena od strane istraživača je iznosila 30,7 meseci u BR-CAP grupi i 16,1 mesec u R-CHOP grupi (Odnos rizika [HR]=0,51; p < 0,001). Zapaženo je statistički značajno poboljšanje (p < 0,001) u BR-CAP grupi u odnosu na R-CHOP grupu u vrednosti parametara TTP (medijana 30,5 prema 16,1 meseci), TNT (medijana 44,5 prema 24,8 meseci) i TFI (medijana 40,6 prema 20,5 meseci). Medijana trajanja kompletnog odgovora je iznosila 42,1 mesec u BR-CAP grupi, u poređenju sa 18 meseci u R-CHOP grupi. Trajanje ukupnog odgovora je bilo 21,4 mesec duže u grupi BR-CAP (medijana je iznosila 36,5 meseci u odnosu na 15,1 meseci u R-CHOP grupi).

Konačna analiza ukupnog preživljenja bila je sprovedena nakon medijana praćenja od 82 meseca.

Medijana ukupnog preživljenja je bila 90,7 meseci za BR-CAP grupu u poređenju sa 55,7 meseci za R-CHOP grupu (HR=0,66; p=0,001). Zapažena razlika konačnih medijana ukupnog preživljenja između 2 lečene grupe bila je 35 meseci.

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

Otvorena nerandomizovana studija faze I/II sprovedena je sa ciljem da se odredi bezbednost i efikasnost primene bortezomiba kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni od amiloidoze lakih lanaca (AL). Tokom ispitivanja nije bilo novih neželjenih bezbednosnih događaja, i konkretno primena bortezomiba nije dovela do pogoršanja oštećenja ciljnih organa (srca, bubrega i jetre). U eksplorativnoj analizi efikasnosti, stopa odgovora od 67,3 % (uključujući CR stopu od 28,6 %) prema merenju hematološkog odgovora (M-protein) bila je zabeležena kod 49 procenjenih pacijenata lečenih maksimalnim dopuštenim dozama od 1,6 mg/m² nedeljno i 1,3 mg/m² dva puta nedeljno. U ovim kohortama prema dozi, kombinovana jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 88,1%.

Pedijatrijska populacija

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

Ispitivanje faze II u kojoj su se ispitivali aktivnost, bezbednost i farmakokinetika u jednoj grupi pacijenata, sprovedenoj od strane Dečije onkološke grupe (engl. Childrens Oncology Group), procenilo 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 limfoblastična 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).

Ukupno je bilo uključeno, ispitivano i procenjeno 140 pacijenata sa ALL ili LL, na bezbednost; medijana starosti je iznosila 10 godina (u rasponu od 1 do 26). Nisu zabeležena nova bezbedonosna pitanja 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 istorijskom kontrolnom studijom u kojoj je osnovni režim primenjen samostalno: u 1. bloku periferna senzorna neuropatija (3% naspram 0%); ileus (2,1% naspram 0%); hipoksija (8% naspram 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 hiponatrijemija (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 vrednostima klirensa kreatinina većim od 50 mL/min, nakon primene bortezomiba u dozi od 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m², u vidu intravenske bolus injekcije, srednje vrednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze su bile 57 i 112 nanogram/mL. Srednje vrednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale su se u opsegu od 67 nanograma/mL do 106 nanograma/mL za dozu leka od 1,0 mg/m², odnosno 89 nanograma/mL do 120 nanograma/mL za dozu leka 1,3 mg/m².

Nakon primene doze od 1,3 mg/m² bortezomiba u obliku intravenskog bolusa ili supkutane injekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom (n=14 u grupi sa intravenskom terapijom i n=17 u grupi sa supkutanom terapijom), ukupna sistemska izloženost pri ponovljenom doziranju (PIK_{last}) je bila slična za supkutanu i intravensku primenu. C_{max} nakon supkutane primene (20,4 nanograma/mL) je bila niža od C_{max} za intravensku primenu (223 nanograma/mL). Geometrijska srednja vrednost za parametar PIK_{last} je iznosila 0,99 a interval pouzdanosti od 90% je bio u granicama 80,18%-122,8%.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije (V_d) bortezomiba kretala se u rasponu od 1659 L do 3294 L nakon intravenske primene pojedinačne ili ponovljene doze od 1,0 mg/m² ili 1,3 mg/m² kod pacijenata sa multiplim mijelomom. To ukazuje da se bortezomib u velikom stepenu distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracija bortezomiba od 0,01 do 1,0 mikrogram/mL, vezivanje za proteine u humanoj plazmi *in vitro* u proseku je iznosilo 82,9%. Udeo bortezomiba vezanog za proteine plazme nije zavisio od koncentracije.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon ponovljenog doziranja iznosi 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve doze u odnosu na naredne. Ukupan srednji klirens je bio 102 i 112 L/h nakon prve doze u dozama od 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² i između 15 do 32 L/h i 18 do 32 L/h za naredne doze u dozama od 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

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

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, nije bilo promene vrednosti dozno-prilagođenih PIK bortezomiba, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Međutim, kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, srednje vrednosti dozno-prilagođenih PIK bile su povećane za približno 60%. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuju se manje početne doze leka i ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti (videti odeljak 4.2 Tabelu 6).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje je sprovedeno kod pacijenta sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega koji su, prema vrednosti klirensa kreatinina (CrCL), klasifikovani u sledeće grupe: normalna funkcija bubrega (CrCL \geq 60 mL/min/1,73 m², n=12), blago (CrCL= 40-59 mL/min/1,73 m², n=10), umereno (CrCL= 20-39 mL/min/1,73 m², n=9) i teško (CrCL <20 mL/min/1,73 m², n=3) oštećenje funkcije bubrega. U ispitivanje je bila uključena i grupa pacijenata koji su bili na dijalizi (n=8) i kojima je lek primenjivan nakon dijalize. Pacijenti su intravenski primali bortezomib u dozi od 0,7 mg/m² do 1,3 mg/m² dva puta nedeljno. Izloženost bortezomibu (doznoprilagođeni PIK i C_{max}) je bila komparabilna među grupama (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/m² kod 104 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2-16 godina) sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na osnovu populacione farmakokinetičke analize vrednost klirensa bortezomiba povećava se sa porastom površine tela (engl. *body surface area*, BSA). Geometrijska sredina (%CV) vrednosti klirensa bila je 7,79 (25%) L/hr/m², volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) L/m² i poluvreme eliminacije bilo je 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA efekat, drugi demografski podaci kao što su uzrast, telesna masa i pol nisu imali klinički značajne efekte na vrednosti klirensa 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 klastogenu aktivnost (strukturne hromozomske aberacije) u *in vitro* ispitivanju hromozomskih aberacija korišćenjem jajnih ćelija kineskog hrčka (eng. *Chinese hamster ovary-CHO*), već u koncentraciji od 3,125 mikrogram/mL, što je bila najniža ispitivana koncentracija. Bortezomib nije pokazao genotoksičnost u *in vitro* ispitivanju mutagenosti (*Ames-ov test*) i *in vivo* ispitivanju mikronukleusa kod miševa.

Studije razvojne toksičnosti na pacovima i kunićima dovele su do embriofetalne smrti u dozama toksičnim za skotnu ženku, ali ne i do direktne embrio-fetalne toksičnosti pri dozama nižim od toksičnih po skotnu ženku. Studije plodnosti nisu sprovedene, ali procena reproduktivnih tkiva je urađena u opštim studijama toksičnosti. U 6-mesečnoj studiji na pacovima, degenerativni efekti su zapaženi kako na testisima tako i na

jajnicima. Stoga postoji verovatnoća da bi bortezomib mogao delovati i na plodnost kod muškaraca i žena. Peri- i postnatalna ispitivanja razvoja nisu sprovedena.

U multicikličnim studijama opšte toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, ciljni organi bili su gastrointestinalni trakt, što se manifestovalo povraćanjem i/ili dijarejom; hematopoetska i limfatična tkiva što se manifestovalo 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 pokazali delimičan do potpuni oporavak posle prekida primene.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
3 godine

Rok upotrebe rekonstituisanog rastvora:
Dokazana je fizička i hemijska stabilnost u toku 8 sati na 25 °C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ukoliko metod rekonstituisanja/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I, 10R (nominalne zapremine 10 mL) sa brombutilnim gumenim čepom, aluminijumskom kapičom i plastičnim poklopcem plave boje („*flip-off*“).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 1 bočica od bezbojnog stakla i Uputstvo za lek.

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

Opšte mere opreza

Bortezomib je citotoksičan lek. Zbog toga je potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme leka Bortezomib Sandoz. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odeće da bi se sprečio kontakt sa kožom.

Aseptična tehnika se mora strogo poštovati tokom celog postupka rukovanja Bortezomib Sandoz, jer lek ne sadrži konzervans.

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba.

Lek Bortezomib Sandoz, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju namenjen je isključivo za intravensku primenu, dok je lek Bortezomib Sandoz, 3,5mg, prašak za rastvor za injekciju, namenjen za intravensku ili supkutanu primenu.

Lek Bortezomib Sandoz se ne sme primenjivati intratekalno.

Uputstvo za rekonstituciju

Lek Bortezomib Sandoz mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija

Jedna 10R (nominalna zapremina 10 mL) bočica leka Bortezomib Sandoz mora se pažljivo rekonstituisati sa 3,5 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za infuziju (9 mg/mL), pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 1 mg bortezomiba.

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

Rekonstituisani rastvor treba pregledati vizuelno pre primene, da se vidi da li sadrži čestice i da li je došlo do promene boje. Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Supkutana injekcija

Jedna 10R (nominalna zapremina 10 mL) bočica bortezomiba mora se pažljivo rekonstituisati sa 1,4 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL), pomoću šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Rekonstituisani rastvor je bistar do bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4 do 7. Rekonstituisani rastvor treba pregledati vizuelno pre primene, da se vidi da li sadrži čestice i da li je došlo do promene boje. Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Postupak odlaganja

Lek Bortezomib Sandoz je samo za jednokratnu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-00639-19-001

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

Datum prve dozvole: 04.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.