

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola). Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za *intravensku injekciju* sadrži 1 mg bortezomiba. Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Beo do skoro beo kolač ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lek EUbor, 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 EUbor, 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 EUbor, 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 EUbor (videti odeljak 6.6).

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

Monoterapija

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje kao intravenska injekcija u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, odnosno u jednom terapijskom ciklusu lečenja, koji traje 21 dan, lek se primenjuje 1., 4., 8. i 11. dana. Ovaj period od ukupno tri nedelje se smatra jednim terapijskim

ciklusom. Preporučuje se da pacijenti kod kojih je postignuta kompletna remisija, nakon postignutog odgovora, prime još dva dodatna terapijska ciklusa leka EUBor. 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 EUBor mora da prođe najmanje 72 sata.

Preporučeno prilagođavanje doze tokom lečenja i kod ponovnog započinjanja monoterapije

Terapiju bortezomibom 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 (videti odeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, terapija bortezomibom može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo pojave pri najmanjoj dozi, treba razmotriti prekid terapije bortezomibom, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je bortezomib izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti kako je prikazano 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*

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze i režima
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bola ili gubitka funkcije	Nema
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi; utiče ograničavajuće na dnevne aktivnosti (ADL - engl. <i>Activities of Daily Living</i>)*	Smanjiti dozu bortezomiba na 1,0 mg/m ² ili promeniti terapijski režim primene leka EUBorna 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 bortezomibom dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom EUBor, 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 EUBor

*Na osnovu prilagođavanja dozeu 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)

** *Dnevne aktivnosti u svakodnevnom životu (ADL)*: 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 doksorubicinom inkorporiranim u liposome

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

Pegilovani doksorubicin inkorporiran u liposome se primenjuje u dozi od 30 mg/m² 4. dana terapijskog ciklusa lekom EUBor, 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 doksorubicina inkorporiranog u liposome, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje putem intravenske 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 tri 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 EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, se primenjuje intravenskim putem u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. Tokom 1. - 4. ciklusa, 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 sa bortezomibom. Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa sa ovom kombinacijom lekova.

Tabela 2: Preporučeno doziranje bortezomiba kada se primenjuje 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 1	--	-- 4	Dan 8	Dan 11	pauza	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4		pauza					pauza

Bortezomib jednom nedeljno (5.-9. ciklus)

Nedelja	1	2	3	4	5	6
----------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

B (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	--	Dan 8	pauza	Dan 22	Dan 29	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4		pauza			pauza

B = bortezomib , M = melfalan, P= prednizon

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 bortezomibom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa</i> • 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.
• 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 bortezomiba (izuzev dana 1)	Terapiju bortezomibom treba obustaviti.
• Ukoliko više doza bortezomiba u ciklusu nije primenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili >2 doze u toku jednonedeljne primene)	Dozu bortezomiba 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 $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti</i>	Terapiju bortezomibom treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Nakon čega se terapija bortezomibom 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 bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekati sa primenom i/ili prilagođavati dozu bortezomiba kako je navedeno u Tabeli 1.

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

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

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) tokom terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Između dveju uzastopnih doza bortezomiba mora da prođe najmanje 72 sata.

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

Primenjuju se četiri terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana tokom terapijskog ciklusa koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje (28 dana) smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dveju uzastopnih doza bortezomiba mora da prođe najmanje 72 sata.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg, 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 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	pauza	
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	pauza	pauza
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno		
	T 100 mg ^a			Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11		
	2. do 4.^b ciklus				
	B (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	pauza	pauza
	T 200 mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11		

B=bortezomib ; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Doza talidomida se 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 (engl. mantle cell Lymphoma, MCL)

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

Lek EUBor, 1 mg , prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom injekcijom u preporučenoj dozi borteomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje, 1., 4., 8. i 11. dana, a zatim sledi 10-dnevni period bez primene leka (od 12-21. dana). Ovaj period od 3 nedelje (21 dan) se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se davanje borteomiba u 6 ciklusa, iako se kod pacijenata čiji je prvi terapijski odgovor dokumentovan tek u 6. ciklusu, mogu primeniti dva dodatna terapijska ciklusa borteomiba. Između dve uzastopne doze borteomiba 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 sa 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 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	Podešavanje 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 	<p>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.</p> <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 bortezomiba (pod uslovom da nije 1. dan svakog ciklusa) 	Terapija bortezomibom se treba obustaviti.
<i>Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti, za koju se smatra da je povezana sa primenom bortezomiba</i>	Terapija bortezomibom se treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne vrate bar do 2. nivoa ili manjeg. Nakon toga se terapija bortezomibom može nastaviti sa dozom umanjenom 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 bortezomibom, i/ili periferne neuropatije, treba pričekati sa primenom i/ili izmeniti dozu bortezomiba, kako je to navedeno u Tabeli 1.

Dodatno, kada se bortezomib primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, 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 bortezomiba 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% pacijenata koji su dobijali bortezomib je bilo staro između 65-74 godine, dok je 10,4% pacijenata bilo starije od 75 godina. Kod pacijenata starijih od 75 godina, oba terapijska režima (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 bortezomiba 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 bortezomiba 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
	> 1,0x-1,5x ULN	bilo koje vrednosti	Nema
Umereno	> 1,5x-3x ULN	bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu bortezomiba na 0,7

Teško	> 3x ULN	bilo koje vrednosti	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.
-------	----------	---------------------	--

Skraćenice:

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

AST (*engl. aspartate aminotransferase*) aspartat aminotransferaza

ULN - (*engl. upper limit of the normal range*) gornja granica normalnog opsega

* Zasnivano na klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za kancer za hemioterapiju oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško)

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CLcr > 20 mL/min/1,73 m²); stoga, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 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 EUbor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju je namenjen samo za intravensku primenu.

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

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor praška EUbor, 1 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 EUbor mora da prođe najmanje 72 sata.

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

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 Eubor, 1 mg, prašak za rastvor za injekciju, je namenjen isključivo za intravensku primenu.

Ovaj lek 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% prema 5,8%) trombocitopenije stepena \geq 3 u terapijskoj grupi sa bortezomibom (B R-CAP), u poređenju sa terapijskom grupom koja nije primala bortezomib (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). U ove dve grupe su dobijeni uporedivi rezultati u pogledu ukupne incidence krvarenja bilo kog obima (6,3% u BR-CAP grupi i 5% u R-CHOP grupi), kao i krvarenja klase 3 ili više (B R-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; R-CHOP: 3 pacijenta [1,2%]). U 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 lečenoj 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 hepatitis B virusa i pacijenti sa infekcijom ovim virusom u anamnezi se moraju pažljivo pratiti radi detekcije kliničkih i laboratorijskih znakova aktivne HBV infekcije za vreme i nakon primene rituksimaba u kombinaciji sa borteomibom. Treba razmotriti primenu antivirusne profilakse. Više informacija potražiti u Sažetku karakteristika leka za rituksimab.

Progressivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod pacijenata lečenih borteomibom prijavljivani su veoma retki slučajevi *John Cunningham* (JC) virusne infekcije, nepoznate uzročnosti, što je za posledicu imalo PML i smrtni ishod. Pacijenti kojima je dijagnostikovana PML primali su imunosupresivnu terapiju ranije, ili istovremeno. Najveći broj slučajeva PML je dijagnostikovano unutar 12 meseci od prve doze 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.

Pacijente kod kojih se javi ili se pogorša već postojeća periferna neuropatija treba podvrgnuti neurološkom pregledu i kod njih može biti neophodna promena doze (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 upotrebe borteomiba (primenjenog intravenski) nisu imali znake ortostatske

hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo potrebno lečenje ortostatske hipotenzije. Kod malog broja pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom javile su se sinkope.

Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno povezana sa bolusnom infuzijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada delimično može da bude posledica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati neko postojeće stanje, kao što je dijabetička ili amiloidna neuropatija. Savetuje se oprez kod lečenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi kada primaju lekove za koje se zna da izazivaju hipotenziju, kao i kod dehidriranih pacijenata usled ponovljenih dijareja ili povraćanja. Kod ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidrirati pacijent ili primeniti mineralokortikosteroid i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili periode nesvestice.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)

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

Srčana insuficijencija

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

EKG

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

Plućne bolesti

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

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

U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod dva pacijenta koji su dobijali velike doze citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata sa daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsne akutne mijelocitne 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/m^2 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 bortezomib i druge lekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Zabeleženi su i porast vrednosti enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene bortezomiba (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Budući da je bortezomib citotoksičan 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 bortezomib u kombinaciji sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se bortezomib kombinuje sa supstratima enzima CYP3A4 ili CYP2C19 izoenzima (videti odeljak 4.5).

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

Potencijalne reakcije izazvane imunskim kompleksima

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Studija interakcije „lek-lek“ je procenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski, i rezultati su pokazali povećanje srednje vrednosti PIK-a bortezomiba od 35% (CI90% [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima za 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada se bortezomib daje u kombinaciji sa jakim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod 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 bortezomibu tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima, bortezomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj pacova i kunića, pri najvećim 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). Bortezomib se ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva terapiju bortezomibom. Ukoliko se bortezomib 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 bortezomib u kombinaciji sa talidomidom treba da se pridržavaju programa prevencije trudnoće za talidomid. Za dodatne informacije, pogledati Sažetak karakteristika leka za talidomid.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Bortezomib može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Bortezomib može izazvati zamor (veoma često), vrtoglavicu (često), sinkopu (povremeno), ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid (često). Stoga pacijenti na terapiji bortezomibom, moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima i 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 bortezomiba 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 bortezomibom 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 septički šok)*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakterijemija (uključujući stafilokoknu), 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 postvirusnog umora
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Retko	Maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, tkivna masa, 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, trombocitna mikroanginopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru), nespecifični poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Povremeno	Angioedem [#] , preosetljivost*
	Retko	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunskim kompleksima Tip III
<i>Endokrini poremećaji</i>	Povremeno	<i>Cushing</i> -ov sindrom*, hipertireoidizam*, neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona
	Retko	Hipotireoidizam
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Veoma često	Smanjen apetit
	Često	Dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, povećane koncentracije glukoze u krvi*, hipokalcemija*, poremećaj vrednosti enzima*
	Povremeno	Sindrom lize tumora*, zaustavljanje rasta* hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, poremećene vrednosti mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, zadržavanje tečnosti
	Retko	Hipermagnezemija*, acidoza, disbalans elektrolita*, nakupljanje tečnosti, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija*, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaj, deficijencija vitamin B kompleksa, deficijencija vitamina B ₁₂ , giht, povećan apetit, netolerancija na alkohol
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	Poremećaji i smetnje raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji i smetnje sa spavanjem*
	Povremeno	Mentalni poremećaji*, halucinacije*, psihotični poremećaji*, konfuzija*, nemir
	Retko	Suicidne misli*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjeni libido
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često	Neuropatija*, periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Povremeno	Tremor, periferna senzomotorna neuropatija, diskinezija*, cerebelarni poremećaji koordinacije i poremećaj ravnoteže*, gubitak memorije (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije [#] , neurotoksičnost, pojava konvulzija*, postherpetična neuralgija, poremećaji govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, 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 poremećaji, lezije korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija spinalnih živaca, nespecifični kognitivni poremećaji, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema, radikulitis, balavljenje, hipotonija, <i>Guillain-Barre-ov</i> sindrom#;
<i>Poremećaji oka</i>	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, sekret iz očiju,
	Retko	Kornealne lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaji u predelu oka (uključujući i očne kapke), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različit stepen oštećenja vida (do slepila)*
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	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
<i>Kardiološki poremećaji</i>	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*, koronarna insuficijencija, sinusni arrest
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Povremeno	Cerebrovaskularni događaj#, tromboza dubokih vena*, hemoragija*, tromboflebitis (uključujući superficijalni), cirkulatorni kolaps (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, naleti crvenila*, hematoma (uključujući perirenalni hematoma)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*
	Retko	Periferna embolija, limfedem, bledilo, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	Povremeno	Plućni embolizam, pleuralna efuzija, plućni edem (uključujući akutni plućni edem), alveolarna plućna hemoragija [#] , bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, zapaljenje plućne maramice (pleuritic)*, štucaanje, rinoreja, disfonija, zviždanje u plućima
	Retko	Respiratorna insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptizija, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaji*, hipokapnija*, intesticijalna bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suvo grla, pojačana sekrecija u gornjim disajnim putevima, iritacija grla, sindrom kašlja iz gornjih disajnih puteva
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	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, 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
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	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

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	Povremeno	<i>Erythema multiforme</i> , urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksične erupcije na koži, toksična epidermalna nekroliza [#] , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> [#] , 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> , otvrdnuće (induracija) kože, papule, reakcije fotosenzitivne reakcije, seboreja, hladan znoj, nespecifični kožni poremećaj, eritroza, ulceracije na koži, poremećaj noktiju
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Veoma često	Mišićno-koštani bol*
	Često	Grčevi u mišićima*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Povremeno	Grčenje mišića, otok zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatiie*, osećaj težine
	Retko	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, efuzija zgloba, bol u predelu vilice, oboljenja kostiju, infekcija i inflamacija mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	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
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	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
<i>Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji</i>	Retko	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma često	Pireksija*, iscrpljenost, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni edem), drhtavica, bol*, malaksalost*

	Povremeno	Pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja*, edem lica*, reakcije na mestu primene leka*, mukozni poremećaji*, bol u predelu grudi, poremećaj hoda, osećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene osećaja žeđi*, neprijatan osećaj u predelu grudi, osećaj promene telesne temperature*, bol na mestu primene injekcije*
	Retko	Smrt (uključujući iznenadnu), otkazivanje organa, hemoragija na mestu injekcije*, kila (uključujući hijatusnu)*, otežano zarastanje povreda*, zapaljenje, flebitis na mestu injektovanja*, osetljivost na dodir, ulceracije, iritabilnost, nekardijalni bol u predelu sredogruda, bol na mestu kateterizacije, osećaj prisustva stranog tela
<i>Ispitivanja</i>	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*
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Povremeno	Padovi, kontuzije
	Retko	Reakcije na mestu transfuzije, prelomi*, ukočenost*, povrede u predelu lica, povrede zglobova*, opekotine, formiranje rana, bol u toku intervencije, povrede nastale zračenjem*
<i>Hirurške i medicinske procedure</i>	Retko	Aktivacija makrofaga

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

iz postmarketinške upotrebe leka

Limfom Mantle ćelija (MCL)

Bezbednosni profil bortezomiba je ispitivan kod 240 pacijenata obolelih od MCL lečenih bortezomibom u dozi od 1,3 mg/m² u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (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 ishemija miokarda (1,3%). Slična incidenca ovih događaja u obe ispitivane grupe ukazuje da pojava ovih neželjenih reakcija ne može da se pripíše isključivo dejstvu bortezomiba. Primetne razlike u populaciji pacijenata obolelih od MCL u poređenju sa pacijentima u grupi obolelih od multiplog mijeloma bile su: ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih dejstava (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji 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 ($\geq 1/10$); 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 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)*, <i>Herpes zoster</i> (uključujući diseminovani i oftalmički), infekcija <i>Herpes virusom</i> *, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, gljivične infekcije*, <i>Herpes simplex</i> *
	Povremeno	Hepatitis B infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaj 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*, <i>Diabetes mellitus</i> *, zadržavanje tečnosti
	Povremeno	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji sna i smetnje sa snom*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Periferna senzorna neuropatija, dizestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Povremeno	Disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	Vertigo*, oštećenje sluha (i komplikacije uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	Srčana fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmije*, srčana insuficijencija (uključujući levu i desnu komoru)*, ishemijska miokarda, disfunkcija komora*
	Povremeno	Kardiovaskularni poremećaji (uključujući kardiogeni šok)

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

* označava grupisanje više od jednog simptoma, prema MedDRA terminologiji

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), ili deksametazonom i talidomidom (studija MMY-3010), incidenca perifernog neuropatije u kombinovanom režimu je prikazana u Tabeli 9.

Tabela 9: Incidenca perifernog neuropatije tokom primene indukcionog terapije usled toksičnosti, i obustave terapije usled perifernog neuropatije

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

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: pod perifernom neuropatijom podrazumevaju se sledeći entiteti: 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 perifernog neuropatije u kombinovanom režimu je predstavljena u Tabeli 10:

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidenca perifernog neuropatije (%)		
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, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP=rituksimab, ciklofosfamid,

doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

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

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.

Ponovno otpočinjanje terapije kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Kod pacijenta je prekomerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa mogućim smrtnim ishodom. Za preklinička farmakološka ispitivanja kardiovaskularne bezbednosti videti odeljak 5.3.

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot za bortezomib. U slučaju predoziranja bortezomibom, treba pratiti vitalne reakcije pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (na primer, nadoknada tečnosti, primeniti vazokonstriktore i/ili inotropnih lekova) 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 ubikvitarnе proteine. Put ubikvitin-proteazom igra veoma značajnu ulogu u regulaciji razgradnje specifičnih proteina, čime se održava

homeostaza u ćeliji. Inhibicija proteazoma 26S sprečava ovu ciljnu proteolizu i utiče na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazom. Pri koncentracijama od 10 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 tumorogeneze, uključujući rast i preživljavanje tumorskih ćelija, angiogenezu, interakcije između ćelija i metastaziranje. Kod mijeloma, bortezomib utiče na sposobnost ćelija mijeloma da stupaju u interakciju sa mikrookruženjem koštane srži.

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

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

Klinička efikasnost kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom

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

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

Krajnja efikasnost	B+M+P n=344	M+P n=338
Vreme do progresije		
Broj događaja (%)	101(29)	152 (45)
Medijana ^a (95% CI)	20,7 meseci (17,6; 24,7)	15,0 meseci (14,1; 17,9)
Odnos rizika (<i>hazard ratio</i>) ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživljavanje bez progresije		
Broj događaja (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana ^a (95% CI)	18,3 meseca (16,6; 21,7)	14,0 meseci (11,1; 15,0)

Odnos rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljavanje*		
Broj događaja (smrt) (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijana ^a (95% CI)	56,4 meseca (52,8; 60,9)	43,1 mesec (35,3; 48,3)
Odnos rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stepen odgovora	n=337	n=331
Ukupan broj ^e n = 668		
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136(40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Smanjenje M proteina u serumu	n=336	n=331
Ukupan broj ^e n=667		
>90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vreme koje prođe do prvog odgovora kod CR + PR		
Medijana	1,4 meseca	4,2 meseca
Medijana^a trajanja odgovora		
CR ^f	24,0 meseca	12,8 meseci
CR+PR ^f	19,9 meseci	13,1 meseci
Vreme do naredne terapije		
Broj događaja (%)	224 (61,5)	260 (76,9)
Medijana ^a (95%CI)	27,0 meseci (24,7; 31,1)	19,2 meseca (17,0; 21,0)
Odnos rizika ^b (95%CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost	< 0,000001	

^a Kaplan-Meier-ova procena.

^b procena odnosa rizika zasniva se na Cox-ovom proporcionalnom modelu rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: p₂ mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrednost odnosa rizika manja od 1 ukazuje na prednost primene režima B+M+P.

^c Nominalna p-vrednost zasnovana na stratifikovanom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije p₂ 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 (*engl. complete response*); PR - delimični odgovor (*engl. partial response*). EBMT kriterijumi

^g svi randomizovani ispitanici sa sekretornom formom oboljenja

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

Pacijenti 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, borteomib 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 borteomiba (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 efikasnosti je bio post-indukcioni nivo odgovora (CR + nCR). Statistički značajna razlika između CR i nCR je zapažena u korist grupe sa borteomibom i deksametazonom. Sekundarni parametri efikasnosti uključivali su stepen odgovora nakon transplantacije (CR + nCR; CR + nCR + VGPR + PR), preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati u pogledu efikasnosti su prikazani u Tabeli 12.

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

Ishodi	BDx	VDDx	(OR); 95%CI; p-vrednost ^a
IFM-2005-01	<i>N=240 (ITT populacija)</i>	<i>N=242 (ITT populacija)</i>	
RR (nakon uvođenja u terapiju)			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR nivo odgovora (nakon transplantacije) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=interval pouzdanosti; CR=kompletan odgovor (complete response); nCR=skoro kompletan odgovor (engl. nearcomplete response); ITT=potrebno za lečenje (engl. intent to treat); RR=stepen odgovora; B=borteomib; BDx=borteomib i deksametazon; VDDx= vinkristin, doksorubicin i deksametazon; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR= odnos verovatnoće (engl. odds ratio)

* primarni parametar efikasnosti

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

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

Napomena: vrednosti OR > 1 ukazuju na prednost indukcione terapije koja sadrži borteomib

U studiji MMY-3010 indukciona terapija sa borteomibom 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 borteomiba (doza od 1,3 mg/m² primenjivana dva puta nedeljno danima 1, 4, 8 i 11, pri čemu je sledio 17-dnevni period bez leka od 12. do 28. dana), deksametazona (doza od 40 mg primenjivana oralno u danima od 1. do 4. i danima od 8. do 11.) i talidomida (doza od 50mg dnevno primenjivana oralno u danima 1-14, povećana na 100 mg u danima od 15. do 28. i nakon toga na 200 mg dnevno).

Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze je urađena kod 105 (81%) pacijenata u BTDx grupi I kod 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 parametar efikasnosti ovog kliničkog ispitivanja su bili postindukcioni i posttransplantacioni stepeni odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika u CR+nCR je zabeležena u korist grupe koja je primala bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri efikasnosti su uključivali vreme bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti predstavljeni su u Tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Ishodi	BTDx	TDx	OR; 95% CI; P vrednost
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); < 0,001a 3,46 (1,90;6,27); < 0,001a
*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); 0,001a 2,66 (1,55;4,57); < 0,001a

CI=interval pouzdanosti; CR=kompletan odgovor ; nCR= skoro kompletan odgovor; ITT= populacija pacijenata predviđena za terapiju; RR=stepen odgovora; B=bortezomib; BTDx= bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon ; PR=parcijalni odgovor; OR=odnos verovatnoće

* primarni ishod

^aOR za nivo odgovora na osnovu Mantel-Haenszel procene uobičajenog odnos verovatnoće za stratifikovane uzorke; p-vrednosti iz Cochran Mantel-Haenszel testa.

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

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

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

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

Od 669 pacijenata uključenih u studiju, 245 (37%) je imalo 65 godina ili više. Parametri odgovora na terapiju, kao i TTP, i dalje su bili znatno bolji u grupi koja je dobijala bortezomib, nezavisno od godina. Nezavisno od nivoa β₂-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 bortezomib.

U refraktarnoj populaciji studije faze II, stepen odgovora je određen od strane nezavisnog Odbora za procenu, dok su kriterijumi za određivanje odgovora odabrani po preporukama Evropske Grupe za transplantaciju koštane srži. Medijana preživljavanja uključenih pacijenata je bila 17 meseci (u opsegu <1 do preko 36 meseci). Ovo preživljavanje je bilo veće od šestomesečne do devetomesečne medijane preživljavanja, predviđene od strane konsultantskih kliničkih istraživača za sličnu populaciju pacijenata. Kako je određeno multivarijantnom analizom,

nivo odgovora je bio nezavisan od tipa mijeloma, opšteg stanja pacijenta, 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

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Svi pacijenti		1 prethodna linija terapije		> 1 prethodne linije terapije		≥ 2 prethodne linije terapije
Vremenski povezani događaji	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, dani [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 167]	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	5W	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijana trajanja dani (meseći)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vreme do postizanja odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

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

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

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

^d p-vrednost iz *Cochran-Mantel Haenszel chi-square* testa prilagođena prema faktorima stratifikacije; analiza u skladu sa terapijom isključuje stratifikaciju prema ranijoj terapiji * CR+PR+MR ** CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+) NA= nije primenjivo (engl. *Not Applicable*), NE= nije procenjeno (engl. *Not Estimated*)

TTP-Time to Progression, vreme do progresije bolesti

CI=interval pouzdanosti

B=bortezomib; Dex=deksametazon

CR=kompletan odgovor; nCR= skoro kompletan odgovor

PR=parcijalni odgovor (engl. *Partial Response*); MR=minimalni odgovor (engl. *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%)].

Kombinovana primena bortezomiba i pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome (studija DOXIL-

MMY-3001)

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

Međuanaliza unapred definisana protokolom (na bazi 249 TTP događaja) je dovela do ranijeg prekida studije zbog nedostatka efikasnosti. Ova međuanaliza je pokazala smanjenje TTP rizika od 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) kod pacijenata lečenih kombinacijom borteomiba i pegilovanim doksorubicinom inkorporiranim u liposome. Medijana vremena do progresije tumora (TTP) je iznosila 6,5 meseci u grupi koja je dobijala borteomib u monoterapiji, prema 9,3 meseci u grupi koja je dobijala kombinaciju borteomiba i pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome. Ovi rezultati, iako nisu definitivni, služe za formiranje konačne analize definisane 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 borteomib u monoterapiji i 33,0 meseci (95%CI; 28,9-37,1 meseci) u grupi koja je dobijala kombinaciju borteomiba i pegilovanog doksorubicina inkorporiranog u liposome.

Terapija borteomibom u kombinaciji sa deksametazonom

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

Analiza odgovarajućih parova je statistička metoda u kojoj su pacijenti iz terapijske grupe (npr. borteomib u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti iz poredbene grupe (npr. borteomib u monoterapiji) mogli da budu upoređivani uzimajući u obzir i ometajuće faktore, tako što su ispitanici iz studije 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 borteomib u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na primenu borteomiba u monoterapiji.

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

Studija faze II MMY-2036 (RETRIEVE), otvorena, sa jednom grupom ispitanika, je sprovedena kako bi se utvrdila efikasnost i bezbednost ponovne primene borteomiba. 130 pacijenata (starijih od 18 godina) sa multiplim mijelomom koji su prethodno postigli bar parcijalni odgovor na terapijski režim koji sadrži borteomib, ponovo je dobilo istu terapiju nakon progresije tumora. Bar 6 meseci nakon prethodne terapije, inicirana je primena borteomiba u poslednjoj podnošljivoj dozi od 1,3 mg/m² (n=93), ili < 1 mg/m² (n=37) primenjenim 1., zatim 4., 8. i 11. dana na svake tri nedelje u maksimalno 8 terapijskih ciklusa, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnom terapijom. Deksametazon je primenjen u kombinaciji sa borteomibom kod 83 pacijenta u ciklusu 1 sa dodatnih 11 pacijenata koji su dobijali deksametazon za vreme ponovnih ciklusa primene borteomiba.

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

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

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

Studija LYM-3002 je bila randomizovana, otvorena studija faze III, koja je poredila efikasnost i bezbednost kombinovane primene bortezumiba, 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 bortezumib (1,3 mg/m², 1., 4., 8. i 11. dana, period odmora od 12.-21. dana), rituksimab u dozi od 375 mg/m² i.v. 1. dana; ciklofosfamid u dozi 750 mg/m² i.v. 1. dana; doksorubicin u dozi od 50 mg/m² i.v. 1. dana i prednizon 100 mg/m² oralno od 1. do 5. dana tokom 21-dnevnog terapijskog ciklusa bortezumibom. 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 (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni parametri efikasnosti uključuju vreme do progresije (engl. *Time to Progression*, TTP), vreme do iduće terapije limfoma (engl. *Time to Next Antilymphoma treatment*, TNT), trajanje perioda bez lečenja (engl. *Treatment Free Interval*, TFI), ukupnu stopu odgovora (engl. *Overall Response Rate*, ORR) i potpun odgovor (engl. *Complete Response/Complete Response unconfirmed*, CR/Cru), ukupno preživljavanje (engl. *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) od ≥ 3 , a kod 76% bolest je bila u stadijumu IV. Vreme trajanja terapije (medijana je iznosila 17 nedelja) i dužina trajanja praćenja (medijana vrednost je iznosila 40 meseci) i bila je uporediva u obe terapijske grupe. Medijana je bila 6 terapijskih ciklusa koje su primili pacijenti u obe grupe, s tim da je 14% ispitanika u 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 15.

Tabela 15: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

Parametar efikasnosti	BR-CAP	R-CHOP	
Broj pacijenata ITT	243	244	
Preživljavanje bez progresije (IRC)^a			
Broj događaja (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	
Medijana ^c (95% CI) (meseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) 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 ^e =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 ^e =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 stratifikacionom faktorom

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

rizika; OR=Odnos verovatnoće; ITT= 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. Ukupno vreme trajanja 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. Tokom ispitivanja nije bilo novih neželjenih bezbednosnih događaja, i primena bortezomiba, u suštini, nije dovela do pogoršanja oštećenja ciljnih organa (srca, bubrega i jetre). Od 49 pacijenata koji su jednom nedeljno primali 1,6 mg/m² i dva puta nedeljno 1,3 mg/m², 67,3% pacijenata je odgovorilo na terapiju (uključujući i 28,6% sa CR) što je praćeno merenjem hematološkog odgovora (M-protein). Prilikom primene ovih doza, kombinovana jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 88,1%.

Pedijatrijska populacija

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

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 mg/m² i 1,3 mg/m², u vidu intravenske bolus injekcije, srednje vrednost maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze su bile 57 i 112 nanograma/mL. Srednje vrednost maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale su se u opsegu od 67 nanogram/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.

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%. Procenat vezivanja bortezomiba 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 oksidativno metaboliše preko enzima citohroma P450 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je prevođenje bortezomiba u dva metabolita bez bora (deboronizacija), koji nakon toga podležu hidroksilaciji. Hidroksilacijom nastaje nekoliko metabolita. Metaboliti bortezomiba bez bora su neaktivni kao inhibitori proteazoma 26S.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Uticaj oštećene funkcije jetre na farmakokinetiku bortezomiba procenjen je u studiji faze I, tokom prvog ciklusa, uključujući 61 pacijenta prvenstveno sa solidnim tumorima i različitim stepenom oštećenja 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 ≥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 (engl. *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 kod pacova i kunića dovele su do embriofetalne smrti u dozama toksičnim za skotnu ženku, ali ne i do direktne embrio-fetalne toksičnosti pri dozama nižim od toksičnih po skotnu ženku. Studije 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 (citopenija u perifernoj krvi i atrofija limfoidnog tkiva i hematopoetska hipocelularnost koštane srži); periferna neuropatija (zapažena kod majmuna, miševa i pasa) koja je zahvatala aksone senzornih nerava; i blage promene na bubrezima. Svi ovi ciljni organi su pokazali delimičan do potpuni oporavak posle prekida primene.

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

Farmakološke studije kardiovaskularne bezbednosti na majmunima i psima pokazuju da su intravenske doze približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze na bazi mg/m² 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, paženo je blago produženje korigovanog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421)

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rekonstituisani rastvor:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost pripremljenog rastvora nakon rekonstitucije sa 1,0 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida u toku 8 sati na 25° C na tamnom mestu u bočici i u polipropilenskom špricu.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 časa na temperaturi od 2 - 8° C, osim ako se rekonstitucija ne sprovodi pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za čuvanje rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica tip I, sa brombutil gumenim čepom, aluminijumskom kapicom i zaštitnim polipropilenskim poklopcem (flip-off) zelene boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

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

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

Zabeleženi su smrtni slučajevi nakon nenamerne intratekalne primene bortezomiba.

Lek EUbor, prašak za rastvor za injekciju 1 mg, je namenjen za intravensku primenu. Lek EUbor, prašak za rastvor za injekciju 1 mg, ne treba primenjivati na drugi način.

Uputstvo za rekonstituciju

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

Intravenska primena

Sadržaj svake bočice 6 mL potrebno je rastvoriti sa 1 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida za injekciju (9 mg/mL). Rastvaranje traje manje od dva minuta.

Nakon rekonstitucije, jedan mL pripremljenog rastvora za injekciju sadrži 1 mg bortezomiba. Rekonstituisani rastvor je bistar i 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 pravilnog odlaganja

Samo za jednokratnu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMA CONCEPT DOO BEOGRAD,

Gandijeva 122a, lokal 4, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04743-19-001

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

Datum prve dozvole: 04.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.