

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel do belkast liofiliziran prašek ali pogača

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bortezomib je indiciran za zdravljenje napredujočega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni mogoča.

Bortezomib je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic kemoterapija v velikih odmerkih ni primerna.

Bortezomib je v kombinaciji z deksametazonom ali deksametazonom in talidomidom indiciran za indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih.

Bortezomib je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom plaščnih celic, ki še niso prejeli zdravljenja in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z bortezomibom mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Bortezomib pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Bortezomib mora rekonstituirati zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri zdravljenju napredujočega diseminiranega plazmocitoma (bolniki, ki so pred tem že prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja)

Samostojno zdravljenje

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel

zdravljenja. Priporoča se, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 cikla zdravljenja z bortezomibom. Priporoča se tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 ciklov zdravljenja z bortezomibom. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije
Zdravljenje z bortezomibom morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, se lahko zdravljenje z bortezomibom ponovno uvede, vendar s 25 % manjšim odmerkom (1,3 mg/m² zmanjšano na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² zmanjšano na 0,7 mg/m² telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, je treba razmisliti o ukinitvi bortezomiba, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z bortezomibom šele po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Preglednica 1: Priporočena prilagoditev odmerjanja v primeru nevropatije v povezavi z bortezomibom*

Stopnja nevropatije	Prilagoditev odmerjanja
Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izgube funkcije	ni potrebna
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**)	zmanjšajte odmerek bortezomiba na 1,0 mg/m ² ali spremenite shemo zdravljenja z bortezomibom na odmerek 1,3 mg/m ² enkrat na teden
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)	prekinite zdravljenje z bortezomibom, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z bortezomibom in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m ² enkrat na teden.
Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija	ukinite bortezomib

* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušenj v obdobju trženja. Razvrstitev temelji na 4. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

** *Instrumentalna ADL (Activities of Daily Living)*: zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

*** *Fizična ADL*: zajema kopanje, oblačenje in slačenje, hranjenje, uporabo stranišča, jemanje zdravil, ne zajema pa bolnikov priklenjenih na posteljo zaradi bolezni.

Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevni ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m² na 4. dan cikla zdravljenja, po injiciranju bortezomiba. Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 ciklov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odgovorom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva cikla po prvi ugotovitvi popolnega odgovora, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od 8 ciklov. Bolniki, pri katerih se

koncentracija paraproteinov po 8. ciklih še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

Za dodatne informacije o pegiliranem liposomskem doksorubicinu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje deksametazon peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v ciklu zdravljenja z bortezomibom.

Bolniki, ki prejemajo kombinirano zdravljenje in po 4 ciklih zdravljenja dosežejo odgovor ali so stabilni, lahko prejmejo enako zdravljenje še največ 4 dodatne cikle.

Za dodatne informacije o deksametazonu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila, za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šest tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. V ciklih 1-4 se bortezomib daje dvakrat na teden, na 1., 4.,

8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v ciklih 5-9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur.

Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom. Bolnik prejme devet ciklov kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje bortezomiba v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Odmerjanje bortezomiba dvakrat na teden (cikli 1-4)												
Teden	1				2		3	4		5		6
B (1.3 mg/m ²)	dan 1	--	--	dan 4	dan 8	dan 11	pre mor	dan 22	dan 25	dan 29	dan 32	pre mor
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dan 1	dan 2	dan 3	dan 4	--	--	pre mor	--	--	--	--	pre mor
Odmerjanje bortezomiba enkrat na teden (cikli 5-9)												
Teden	1				2	3	4	5	6			
B (1.3 mg/m ²)	dan 1	--	--	--	dan 8	pre mor	dan 22	dan 29	pre mor			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	dan 1	dan 2	dan 3	dan 4	--	pre mor	--	--	pre mor			

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednizon

Prilaganje odmerka med zdravljenjem in ob ponovni uvedbi kombiniranega zdravljenja z melfalanom in prednizonom

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$ in celokupno število nevtrofilcev (ANC - Absolute Neutrophil Count) mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom

zdravljenja.

Preglednica 3: Prilagajanje odmerkov med kasnejšimi cikli zdravljenja z bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
Hematološka toksičnost med zdravljenjem <ul style="list-style-type: none">• Če je bila v prejšnjem ciklu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija s krvavitvijo	V naslednjem ciklu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25 %.
<ul style="list-style-type: none">• Če je na dan odmerjanja bortezomiba (razen dneva 1) število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Zdravljenje z bortezomibom prekinite.
<ul style="list-style-type: none">• Če preskočite več odmerkov bortezomiba v enem ciklu zdravljenja (≥ 3 odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali ≥ 2 odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)	Odmerek bortezomiba je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3	Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete bortezomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek bortezomiba, kot je opisano v preglednici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu in prednizonu, glejte ustrezna Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in so primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje)

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik prejme štiri cikle zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske injekcije. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28 dnevem ciklu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če odmerek dobro prenaša se ga lahko poveča na 100 mg od 15. do 28. dneva in nato od 2. cikla zdravljenja naprej na 200 mg na dan (glejte preglednico 4).

Bolnik prejme štiri cikle kombiniranega zdravljenja. Priporoča se, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna cikla zdravljenja.

Preglednica 4: Odmerjanje bortezomiba pri kombiniranem zdravljenju pri bolnikih, s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.

B+Dx	cikel 1 do 4				
	Teden	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	
Dx 40 mg	dan, 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	cikel 1				
	Teden	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 50 mg	na dan	na dan	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-
	cikel 2 do 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 200 mg ^a	na dan	na dan	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

^a V 3. tednu 1. cikla se lahko odmerek talidomida poveča na 100 mg samo, če bolnik dobro prenaša odmerek 50 mg in na 200 mg v 2. ciklu, če bolnik dobro prenaša odmerek 100 mg.

^b Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 ciklih, lahko prejmejo do 6 ciklov zdravljenja.

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo bortezomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL - Mantle Cell Lymphoma) še ni bil zdravljen

Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP)

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Priporoča se, da bolnik prejme šest ciklov zdravljenja z bortezomibom, vendar pa lahko bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. ciklu, prejmejo dva dodatna cikla zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla zdravljenja z bortezomibom so: 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida in 50 mg/m² doksorubicina. Bolnik jemlje 100 mg/m² prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom.

Prilaganje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti ≥ 100.000 celic/ μ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC-Absolute Neutrophil Count) mora biti ≥ 1.500 celic/ μ l.
- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov ≥ 75.000 celic/ μ l.
- Koncentracija hemoglobina ≥ 8 g/dl (80 g/l).
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom

zdravljenja.

Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo borteomiba povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve ciklov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno, je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none">nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje ≥ 3, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov < 10.000 celic/μl	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC ≥ 750 celic/ μ l in število trombocitov ≥ 25.000 celic/ μ l. <ul style="list-style-type: none">Če po prekinitvi zdravljenja z borteomibom toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z borteomibom ukiniti.Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/μl, lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/m^2 na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7$ mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none">Če je na dan odmerjanja borteomiba (razen 1. dneva vsakega cikla zdravljenja) število trombocitov < 25.000 celic/μl ali ANC < 750 celic/μl.	Zdravljenje z borteomibom prekinite.
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3 povezana z uporabo borteomiba</i>	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/ m^2 na 1 mg/ m^2 ali z 1 mg/ m^2 na $0,7$ mg/ m^2). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z borteomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek borteomiba, kot je opisano v preglednici 1.

Kadar dajemo borteomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Ni dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, ki so starejši od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka.

Študij o uporabi borteomiba pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v

velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati. V študiji z borteomibom pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic še ni bil zdravljen, je bilo 42,9 % bolnikov starih 65-74 let in 10,4 % bolnikov starih ≥ 75 let. Bolniki, stari ≥ 75 let so oba režima zdravljenja, BR-CAP in R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom borteomiba $0,7 \text{ mg/m}^2$ na injekcijo v prvem ciklu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na $1,0 \text{ mg/m}^2$ ali zmanjšanja odmerka na $0,5 \text{ mg/m}^2$ (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka borteomiba pri bolnikih z boleznijo jeter

Stopnja jetrne okvare*	Koncentracija bilirubina	Koncentracija SGOT (AST)	Prilagoditev začetnega odmerka
blaga	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	ni potrebna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	katera koli	ni potrebna
zmerna	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	katera koli	Zmanjšati odmerek borteomiba v prvem ciklu zdravljenja na $0,7 \text{ mg/m}^2$. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na $1,0 \text{ mg/m}^2$ ali zmanjšanja odmerka na $0,5 \text{ mg/m}^2$.
huda	$> 3 \times \text{ULN}$	katera koli	

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

AST = aspartat-aminotransferaza; ULN - zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN - upper limit of the normal range).

* Na osnovi klasifikacije okvare jeter (blaga, zmerna, huda) Delovne skupine za disfunkcije organov Nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) farmakokinetika borteomiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko borteomiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo borteomiba, je treba borteomib injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost borteomiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni na voljo priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo Borteomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Borteomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Zdravilo Borteomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Borteomiba se ne sme dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

Intravensko injiciranje

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo. Rekonstituirano raztopino dajte naenkrat v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije preko perifernega ali osrednjega intravenskega katetra, čemur naj sledi izpiranje katetra z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur.

Pri sočasni uporabi bortezomiba z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za navodila za odmerjanje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi bortezomiba z drugimi zdravili, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se bortezomib uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili je treba prebrati Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z bortezomibom. Pri sočasni uporabi s talidomidom je potrebna posebna pozornost pri preverjanju nosečnosti in ukrepih za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba bortezomiba je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo intravenski uporabi, zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravenski ali subkutani uporabi.

Bortezomiba ne smete dajati intratekalno.

Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z bortezomibom se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so slabost, driska, bruhanje in zaprtje. Občasno so poročali o primerih zapore črevesja (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike z zaprtjem skrbno spremljati.

Toksični učinki na hematološki sistem

Zdravljenje z bortezomibom je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z bortezomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom in se je do naslednjega cikla zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40 % in v študiji MCL 50 % začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s številom trombocitov pred zdravljenjem (90 % od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov < 75.000/ μ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov \leq 25.000/ μ l (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ μ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ μ l, jih je le 14 % imelo med preskušanjem število trombocitov \leq 25.000/ μ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela bortezomib (BR-CAP), večja (56,7 % proti 5,8 %), v primerjavi s skupino, ki bortezomiba ni prejela (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon [R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3 % v BR-CAP in 5,0 % v R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (BR-CAP: 4 bolniki [1,7 %]; R-CHOP:

3 bolniki [1.2 %]). V skupini BR-CAP je prejelo infuzijo trombocitov 22,5 % bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9 % bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem z borteomibom so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka borteomiba določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z borteomibom in je število trombocitov < 25.000/ μ l, ali če se bolnik zdravi z borteomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov \leq 30.000/ μ l (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnih tveganja za krvavitve.

Med zdravljenjem z borteomibom je treba pogosto spremljati število krvnih celic z diferencialno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o transfuziji trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z MCL so opažali prehodno nevtropenijo, ki je bila med cikli zdravljenja reverzibilna. Znakov kumulativne nevtropenije ni bilo. Število nevtrofilcev je bilo najmanjše 11. dan vsakega cikla zdravljenja z borteomibom in se je do naslednjega cikla zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. V študiji LYM-3002 je podporno zdravljenje s kolonijami spodbujajočih faktorjev prejelo 78 % bolnikov v skupini BR-CAP in 61 % bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve ciklov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z borteomibom, priporočamo, da razmislite o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. V študiji faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo zdravil borteomib+melfalan+prednizon pogostejša, kot pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo melfalan+prednizon (14 % v primerjavi s 4 %).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini BR-CAP 6,7 % in v skupini R-CHOP 1,2 % (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z borteomibom vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z borteomibom skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

Progressivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z borteomibom, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejeli imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku borteomiba. Kot del diferencialne diagnoze težav CZS je treba pri bolnikih redno spremljati pojav novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Periferna nevropatija

Zdravljenje z borteomibom je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije (z ali brez senzorične periferne nevropatije). Pojavnost periferne nevropatije se poveča v začetku zdravljenja in doseže najvišjo

vrednost v 5. ciklu zdravljenja.

Priporočamo, da bolnike skrbno spremljate in ugotavljate simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperesteziyo, hipoesteziyo, paresteziyo, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek ali shemo odmerjanja bortezomiba (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z zdravili, ki so povezana s pojavom nevropatije (npr. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov (z zdravljenjem povezane) nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Poleg periferne nevropatije lahko avtonomna nevropatija prispeva k nastanku nekaterih neželenih učinkov npr. posturalne hipotenzije in hudega zaprtja z ileusom. Podatki o avtonomni nevropatiji in tem, koliko le-ta prispeva k tem neželenim učinkom, so omejeni.

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

Hipotenzija

Zdravljenje z bortezomibom je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opažamo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob bortezomibu (injiciranim intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z bortezomibom. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z bolusno infuzijo bortezomiba. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z bortezomibom oz. bortezomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, svetujemo previdnost. Zdravljenje ortostatske oz. posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubijo zavest.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejemali bortezomib so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI - Magnetic Resonance Imaging). Če se pri bolniku pojavi PRES, je treba zdravljenje z bortezomibom prekiniti.

Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z bortezomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novim pojavom zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja. Bolnike z dejavniki tveganja za srčno bolezen ali z obstoječo srčno boleznijo je treba skrbno spremljati.

Elektrokardiogram (EKG)

V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih podaljšanja QT intervala. Vzroka za podaljšanje QT intervala niso ugotovili.

Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli borteomib so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski pljučni bolezni neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so se končali s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti rentgensko slikanje prsnega koša za oceno potencialnih pljučnih sprememb po zdravljenju.

V primeru pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov (npr.: kašelj, dispneja) je potrebna takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z borteomibom je potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so ponovni pojav akutne mielogene levkemije zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) skupaj z daunorubicinom in borteomibom, umrla zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so zaključili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) ni priporočljiv.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so pogosti ledvični zapleti. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Borteomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je izpostavljenost borteomibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki borteomiba in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so borteomib prejeli sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z borteomibom so te spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

Borteomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazmacitomske in MCL celice, zato lahko povzroči zaplete s sindromom tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejema borteomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar se daje borteomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike je treba potrditi normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Reakcije, povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so serumska bolezen, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da je bortezumib šibek zaviralec izoencimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7 %) encima CYP2D6 pri presnovi bortezumiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove s CYP2D6 vplival na skupno izločanje bortezumiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, na farmakokinetiko bortezumiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC bortezumiba za 35 % (CI_{90%} (1.032 do 1.772)). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo bortezumib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem) skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega zaviralca encima CYP2C19, na farmakokinetiko bortezumiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezumiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek rifampicina, močnega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko bortezumiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 6 bolnikov pokazala povprečno zmanjšanje AUC bortezumiba za 45 %. Ker se lahko zmanjša učinkovitost, se sočasne uporabe bortezumiba z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ne priporoča.

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je na osnovi podatkov 7 bolnikov ocenjevala učinek deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, na farmakokinetiko bortezumiba (danega intravensko), ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezumiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil za učinkovini melfalan in prednizon na farmakokinetiko bortezumiba (intravensko) je pokazala 17 % zvečanje srednje vrednosti AUC bortezumiba (na osnovi podatkov 21 bolnikov). Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih z diabetesom, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in bortezumib, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmere antidiabetika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med in še 3 mesece po zdravljenju.

Nosečnost

Za bortezumib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Teratogenost bortezumiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah bortezumib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov bortezumiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Bortezumiba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bortezumibom.

Če se bortezumib uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo morate seznaniti s potencialnim tveganjem za plod.

Talidomid je učinkovina z znanim teratogenim učinkom pri ljudeh. Povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid (Thalidomide

Pregnancy Prevention Programme). Bolniki, ki prejemajo borteomib v kombinaciji s talidomidom morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila s talidomidom.

Dojenje

Ni znano, ali se borteomib izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med zdravljenjem z borteomibom dojenje prekiniti.

Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi borteomiba niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Borteomib ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba tega zdravila je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolniki morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdni in naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z borteomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji. Med zdravljenjem z borteomibom so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanim apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z borteomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z borteomibom z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine in so vključeni v preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je borteomib prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z borteomibom v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*
	Občasni	okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis#, bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	Redki	meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*
	Pogosti	levkopenija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija [#]
	Redki	diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezn trombocitov NOS, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro) [#] , bolezn krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem [#] , preobčutljivost*
	Redki	anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije
Bolezni endokrinega sistema	Občasni	Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona
	Redki	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*
	Občasni	sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalcemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Redki	hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*
	Občasni	duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir
	Redki	samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevralgija*
	Pogosti	motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*
	Občasni	tremor, periferna senzorična in motorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom [#] , nevtoksičnost, motnje s krči*, post-herpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	Redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možgansko-žilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barrèjev sindrom#, demielinizacijska polinevropatija#
Očesne bolezni	Pogosti	zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*
	Občasni	krvavitve v očesu*, okužba veke*, halazij#, blefaritis#, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa
	Redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavica*
	Občasni	disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*
	Redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS
Srčne bolezni	Občasni	tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija
	Redki	atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), Torsade de pointes, nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Občasni	cerebrovaskularni dogodek#, globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, pordelost*, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*
	Redki	periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*
	Občasni	pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev#, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih
	Redki	respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezni bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - Upper-airway cough syndrome)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v žrelu in grlu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*, flatulenca
	Občasni	pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*, neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezni prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk*
	Redki	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	nenormalne koncentracije jetrnih encimov*
	Občasni	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza
	Redki	odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža
	Občasni	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, bolezni las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luslavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	Redki	kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, podkožne krvavitve, livedo retikularis, zatrdlina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezni kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezni nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*
	Pogosti	mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost
	Občasni	trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek težkosti
	Redki	rabdiomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, bolezni kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*, sinovialna cista
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic*
	Občasni	akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi bolezni sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija
	Redki	bolezni mod*, prostatitis, bolezni dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve
Prirojene in dedne genetske okvare	Redki	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
	Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelelost*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, boleznj sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ekstrapazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja*
	Redki	smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno)*, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	Pogosti	zmanjšana telesna masa
	Občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	Redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvišana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	padci, kontuzije
	Redki	reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*
Kirurški in drugi medicinski posegi	Redki	aktivacija makrofagov

NOS (not otherwise specified) = ni drugače določeno

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Limfom plaščnih celic (MCL)

Varnostni profil bortezomiba pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z bortezomibom v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane spodaj. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (BR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1 %) in ishemija miokarda (1,3 %). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi bortezomiba. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile ≥ 5 % večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in boleznj las.

V preglednici 8 so navedeni ugotovljeni neželeni učinki s pogostnostjo ≥ 1 %, ki je bila podobna ali večja v skupini BR-CAP in z najmanj verjetno ali možno vzročno povezanostjo s komponentami v skupini BR-CAP. Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v skupini BR-CAP, ki so na osnovi podatkov študij diseminiranega plazmocitoma in po mnenju raziskovalcev najmanj verjetno ali možno povezani z uporabo bortezomiba.

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z BR-CAP v kliničnem preskušanju

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	pljučnica*
	Pogosti	sepsa (vključno s septičnim šokom)*, herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), okužba s herpes virusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba*, herpes simpleks*
	Občasni	okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija*, levkopenija*, anemija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost*
	Občasni	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	hipokaliemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hiponatriemija*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disestezija*, nevroalgija*
	Pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorična in motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija
	Občasni	neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja
Očesne bolezni	Pogosti	nenormalen vid*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	disakuza (vključno s tinitusom)*
	Občasni	vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)
Srčne bolezni	Pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*
	Občasni	srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	Občasni	sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, stomatitis*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v žrelu in grlu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*
	Občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	Občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	bolezni las*
	Pogosti	srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	Pogosti	okužba sečil*
	Zelo pogosti	povišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Splošne težave in Spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	Pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija virusa herpes zoster

Diseminirani plazmocitom

V B+M+P (bortezomib + melfalan + prednizon) skupini študije je protivirusna zdravila kot profilakso prejelo 26 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z B+M+P, je pri 17 % bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila kot profilakso, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3 % bolnikov.

Limfom plaščnih celic

V BR-CAP skupini študije je protivirusna zdravila prejelo 137 od 240 bolnikov (57 %). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini BR-CAP je bila 10,7 % pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila pa 3,6 % (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Limfom plaščnih celic

Do okužbe, povzročene z virusom HBV, s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8 % (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela bortezomiba (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP) in pri 0,4 % (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina BR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z BR-CAP ali s R-CHOP (0,8 % v primerjavi z 1,2 %).

Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju

Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih bortezomiba pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 9: Pojavnost periferne nevropatije med uvajalnim zdravljenjem glede na stopnjo toksičnosti in prekinitve zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Pojavnost PN (%)				
Vse stopnje PN	3	15	12	45
≥ stopnja 2 PN	1	10	2	31
≥ stopnja 3 PN	< 1	5	0	5
Prekinitve zdravljenja zaradi PN (%)	< 1	2	1	5

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

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, in polinevropatija.

Limfom plaščnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z bortezomibom skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 10: Pojavnost periferne nevropatije v študiji LYM-3002 glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Pojavnost PN (%)		
vse stopnje PN	30	29
≥ stopnja 2 PN	18	9
≥ stopnja 3 PN	8	4
prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	2	< 1

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

Periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija.

Starejši bolniki z MCL

V skupini BR-CAP je bilo 42,9 % bolnikov starih 65-74 let in 10,4 % bolnikov, starih ≥ 75 let. Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako BR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini BR-CAP 68 % v primerjavi z 42 % v skupini R-CHOP.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

V študiji so z bortezomibom ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z bortezomibom.

Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25 % bolnikov so bili trombocitopenija (55 %), nevropatija (40 %), anemija (37 %), diareja (35 %) in zaprtje (28 %).

Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40 %, periferno nevropatijo stopnje ≥ 3 pa pri 8,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatične hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinična farmakološka preskušanja kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifični antidot za preveliko odmerjanje bortezomiba ni znan. V primeru prevelikega odmerka bortezomiba je treba spremljati bolnikove vitalne znake in uvesti ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje krvnega tlaka (npr.: tekočine, učinkovine, ki zvišujejo krvni tlak, in/ali inotropne učinkovine) in telesne temperature (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); oznaka ATC: L01XG01.

Mehanizem delovanja

Bortezomib je zaviralec proteasoma. Izdelan je specifično za zaviranje kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v sesalskih celicah. 26S proteasom je velik beljakovinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske beljakovine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Zavora 26S

proteasoma preprečuje to ciljno proteolizo in vpliva na več signalnih kaskad v celici ter končno vodi do smrti rakave celice.

Bortezomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10 μM bortezomib ne zavira nobenega od številnih različnih pregledanih receptorjev in proteaz in je več kot 1500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija bortezomiba s proteasoma z razpolovnim časom $t_{1/2} = 20$ minut, kar pomeni, da je zavora proteasoma, ki jo doseže bortezomib, povratna.

Zaviranje proteasoma z bortezomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih proteinov, ki nadzorujejo napredovanje celičnega ciklusa in aktivacijo nuklearnega faktorja kappa B (NF- κ B). Zavora proteasoma povzroči ustavev celičnega ciklusa in apoptozo. NF- κ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu bortezomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

Raziskave so potrdile, da je bortezomib citotoksičen za številne različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zavore proteasoma od normalnih. Bortezomib je povzročil zmanjšanje rasti tumorja v pogojih *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z modelom diseminiranega plazmocitoma.

In vitro, *ex-vivo* in podatki iz živalskih modelov kažejo, da bortezomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli bortezomib.

Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev ali uporaba bortezomiba (1,3 mg/m² intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) prispeva k podalšanju časa do napredovanja bolezni (Time To Progression-TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²), pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1) odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 ciklov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 71 let, 50 % sodelujočih je bilo moških, 88 % belcev. Mediana ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 %/25 %/8 %, mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov 221,5 $\times 10^9$ /l. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina ≤ 30 ml/min (3 % v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni cilj (čas do napredovanja bolezni) in bolnikom v M+P kraku študije so ponudili zdravljenje z B+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini B+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (HR (Hazard Ratio - razmerje ogroženosti) = 0,695; $p = 0,00043$), kljub kasnejšim terapijam, vključno s terapijo z bortezomibom. Mediana preživetja v skupini B+M+P je bila 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11:

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravila po posodobljenih podatkih o končnem preživetju iz študije VISTA

Ocena učinkovitosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do napredovanja bolezni dogodki n (%)	101 (29)	152 (45)
mediana ^a (95% CI)	20,7 mesecev (17,6; 24,7)	15,0 mesecev (14,1; 17,9)

razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživetje brez napredovanja bolezni dogodki n (%)	135 (39)	190 (56)
mediana ^a (95% CI)	18,3 mesecev (16,6; 21,7)	14,0 mesecev (11,1; 15,0)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Celokupno preživetje* dogodki (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mesecev (52,8; 60,9)	43,1 mesecev (35,3; 48,3)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stopnja odziva populacija ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zmanjšanje serumskega M-proteina populacija ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvega odziva pri CR + PR		
mediana	1,4 meseca	4,2 meseca
Mediana^a trajanja odziva		
CR ^f	24,0 mesecev	12,8 meseca
CR+PR ^f	19,9 meseca	13,1 meseca
Čas do naslednjega zdravljenja dogodki n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
mediana ^a (95% CI)	27 mesecev (24,7; 31,1)	19,2 mesecev (17,0; 21,0)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost ^c	< 0,000001	

^a Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti, manjše kot 1, kaže prednost zdravljenja z VMP.

^c nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulin, albumin in regija.

^d p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov

^e Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.

^f CR = popolni odgovor (CR-Complete Response); PR = delni odgovor (PR-Partial Response), EBMT kriteriji

^g Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo

* preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja

CI = interval zaupanja (CI- Confidence Interval)

Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z borteomibom v kombinacijah z dvema ali tremi kemoterapevtskimi učinkovinami, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri

bolnikih s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom so izvedli dve randomizirani, odprti, multicentrični preskušnji faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo bortezomiba in deksametazona [BDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon [VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini BDx so prejeli štiri 21-dnevne cikle zdravljenja. V vsakem ciklu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m² intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. ciklu in 1. do 4. dan v 3. in 4. ciklu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. Mediana števila ciklov zdravljenja je bila 4 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v Cr+nCR v prid skupine, ki je prejela bortezomib in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

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

CI = interval zaupanja; CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor (nCR - near complete response); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - Intent To Treat); RR = stopnja odgovora (RR - response rate); B = bortezomib; BDx = bortezomib in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR - very good partial response); PR = delni odgovor; OR = razmerje obetov (OR - odds ratio).

* Primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

^b Nanaša se na stopnjo odgovora po drugi presaditvi pri posameznikih, pri katerih je bila le-ta izvedena (42/240 [18 %] v skupini BDx in 52/242 [21 %] v skupini VDDx).

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z B.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z bortezomibom v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [BTDx, n = 130] s kombinacijo talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. Bolniki v skupini BTDx so prejeli šest 4-tedenskih ciklov zdravljenja. V vsakem ciklu so prejeli bortezomib (1,3 mg/m² dvakrat na teden na 1., 4., 8., in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dne), deksametazon (40 mg peroralno na 1. do 4. dan in 8. do 11. dan) in talidomid (50 mg na dan peroralno na 1. do 14. dan, povečan odmerek 100 mg na 15. do 28. dan in potem povečan odmerek 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BTDx oziroma TDx je bila mediana starost bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetiko velikega tveganja v primerjavi s 16 % v skupini TDx.

Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 24 tednov in mediana števila ciklov zdravljenja je bila 6,0 v obeh skupinah. Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji bortezomiba z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 13.

Preglednica 13: rezultati učinkovitosti študije MMY-3010

Ocena učinkovitosti	BTDx	TDx	OR; 95 % CI; p vrednost ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT populacija)	n = 127 (ITT populacija)	
*RR (po uvedbi) CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (po presaditvi) CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95 % CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI = interval zaupanja; CR = popoln odgovor; nCR = skoraj popoln odgovor; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; RR = stopnja odgovora; BTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obovetov;

* primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obovetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z bortezomibom.

Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost bortezomiba (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m² so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste terapije ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

Pri vseh bolnikih, tudi pri tistih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, je študija faze III zdravljenja z bortezomibom vodila do statistično značilno daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize, so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon so ponudili bortezomib, ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje zamenjave zdravila, znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 mesece. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, po prejšnji vrsti zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela bortezomib, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično značilno boljši.

245 (37 %) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z bortezomibom statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo β_2 -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z bortezomibom statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotavljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo

kostnega mozga (European Bone Marrow Transplant Group). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v raziskavo je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36+ mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečne mediane preživetja, ki jo pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32 % (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj pa so imeli stopnjo odziva 31 % (21/67).

Preglednica 14: Povzetek izidov bolezni v študijah faze III (APEX) in II

	faza III		faza III		faza III		faza II
	Vsi bolniki		1 predhodna vrsta zdravljenja		> 1 predhodna vrsta zdravljenja		≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja
Časovno pogojeni dogodki	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, dnevi [95 % CI]	189 ^b [148,211]	106 ^b [86,128]	212 ^d [188,267]	169 ^d [105,191]	148 ^b [129,192]	87 ^b [84,107]	210 [154, 281]
1-letno preživetje, % [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
Najboljši odziv (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana trajanja odziva dnevi (mesece)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odziva CR + PR (dnevi)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)

^b p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi, p < 0,0001

^c Populacija oz. skupina bolnikov, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovalnega zdravila

^d p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi

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

NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti

TTP-čas do napredovanja bolezni

CI = interval zaupanja

B = bortezomib; Dex = deksametazon

CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor

PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - Minimal response)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji, so poleg bortezomiba lahko prejeli tudi deksametazon v velikih odmerkih. V skladu s protokolom so bolniki lahko prejeli deksametazon, če ni bilo pričakovanega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z bortezomibom. Pri 18 % bolnikov so dosegli odziv ali izboljššan odziv [MR (11 %) ali PR (7 %)] pri kombiniranem zdravljenju.

Bortezomib v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom (študija DOXIL-MMY-3001)

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med zdravljenjem z antraciklini. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka glede učinkovitosti pa OS in ORR (CR+PR). S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45 % (95 % CI; od 29 do 57 %, $p < 0,0001$) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo bortezomib, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili končni, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo. Končna analiza OS po mediani spremljanja bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljene samo z bortezomibom je bila mediana OS 30,8 mesecev (95 % CI; 25,2-36,5 mesecev), za bolnike, zdravljene z bortezomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 mesecev (95 % CI; 28,9-37,1 meseca).

Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom

Pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z bortezomibom v monoterapiji in zdravljenjem z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opravljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljene z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati zdravljenja z bortezomibom v različnih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo.

Analiza izenačenih parov je statistični postopek v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. bortezomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo bortezomib) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo stosedemindvajset izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR+PR) (razmerje obojev 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (razmerje ogroženosti 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pri zdravljenju z bortezomibom v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z bortezomibom v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z bortezomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma.

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z bortezomibom so izvedli odprto študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri stotrideset bolnikih (starih ≥ 18 let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z bortezomibom so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju, so bortezomib uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) ali $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 ciklov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. ciklu zdravljenja je skupaj z bortezomibom prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih ciklih zdravljenja z bortezomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarna ocena učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odgovor na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odgovora (CR+PR) 38,5 % (95 % CI: 30,1; 47,4).

Klinična učinkovitost zdravila pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom pláščnih celic (MCL)

V randomizirani, odprti študiji faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost bortezumiba v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (BR-CAP; n = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; n = 244). Bolniki v skupini BR-CAP so prejeli bortezumib (1,3 mg/m² na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina intravensko na 1. dan in 100 mg/m² prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z bortezumibom. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. ciklu, so prejeli dva dodatna cikla zdravljenja.

Primarna ocena učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (Independent Review Committee-IRC). Sekundarna ocena je vključevala čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (time to next anti-lymphoma treatment - TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (duration of treatment free interval - TFI), celokupno stopnjo odziva (overall response rate - ORR) in stopnjo popolnega odziva (complete response - CR/CRu), celokupno preživetje (overall survival - OS) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starost bolnikov je bila 66 let, 74 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 32 % azijcev, 69 % bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54 % bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (International Prognostic Index-IPI) ≥ 3 in 76 % bolnikov je bilo v IV stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 ciklov zdravljenja v obeh skupinah. 14 % preiskovancev iz skupine BR-CAP in 17 % bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna cikla zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80 % v skupini BR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 15:

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti zdravila v študiji LYM-3002

Učinkovitost	BR-CAP	R-CHOP	
n: bolniki (ITT)	243	244	
Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)^a			
dogodki n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63
mediana ^c (95 % CI) (meseči)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) p-vrednost ^d < 0,001
Stopnja odziva			
n: odgovor preiskovanih bolnikov	229	228	
Celokupni popolni odgovor (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
Celokupni 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 osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee-IRC) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^c Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^d Na osnovi Log rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^e Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obetov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obetov (odds ratio-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^f Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.

^g vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^h Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDL.

CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor; PR = delni odgovor; CI = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obojetov; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Opazili so statistično značilno korist ($p < 0,001$) v skupini BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini BR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini BR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končna analiza OS je bila izvedena po sledenju, ki je mediano trajalo 82 mesecev. Mediana OS je bila v skupini BR-CAP 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 mesecev v skupini R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). Opažena končna mediana razlika v OS med dvema zdravljenima skupinama je bila 35 mesecev.

Bolniki, s predhodno zdravljeno amiloidozo lahkih verig (AL amiloidoza)

V odprti, ne-randomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost bortezomiba pri bolnikih, s predhodno zdravljeno AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki o varnosti zdravljenja. Uporaba bortezomiba ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m² na teden in 1,3 mg/m² dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3 % (vključno z deležem CR 28,6 %). Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z bortezomibom za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom plašnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG - Children's Oncology Group) so ocenili delovanje bortezomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so ponovno uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli bortezomib le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popolni odgovor (CR-Complete Response) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom v manj kot 18 mesecih po diagnozi ($n = 27$) je bil delež popolnih odgovorov 67 % (95 % CI: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44 % (95 % CI: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom po 18-36 mesecev po diagnozi ($n = 33$) je bil delež popolnih odgovorov 79 % (95 % CI: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73 % (95 % CI: 54, 85). Delež popolnih odgovorov pri bolnikih s prvo ponovitvijo s T-celično ALL ($n = 22$) je bil 68 % (95 % CI: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67 % (95 % CI: 42, 83). Poročani podatki ne dovoljujejo dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starosti 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku bortezomiba standardni pediatrični pre B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z dodanim bortezomibom so se naslednji neželeni učinki (stopnje ≥ 3) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3 % proti 0 %), ileus (2,1 % proti 0 %), hipoksija (8 % proti 2 %). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tej študiji ni na voljo. Večja je bila tudi

pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje ≥ 3 (24 % proti 19 % v 1.sklopu in 22 % proti 11% v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17 % proti 8 % v 2. sklopu), hipokaliemije (18 % proti 6 % v 1. sklopu in 21 % proti 12 % v 2. sklopu) in hiponatriemije (12 % proti 5 % v 1. sklopu in 4 % proti 0 v 2. sklopu).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m² in 1,3 mg/m² 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij bortezumiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij v razponu 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m² in 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m².

Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m² ali 1,3 mg/m² bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) 1,659 l do 3,294 l. To nakazuje, da se bortezumib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezumiba od 0,01 do 1,0 μ g/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno 82,9 % v človeški plazmi. Delež bortezumiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

Biotransformacija

In vitro študije na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se bortezumib v prvi vrsti oksidativno presnovi z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je odcepitev bora, pri čemer nastaneta dva presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Presnovka, ki nastaneta po odcepitvi bora ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

Izločanje

Po ponavljajočih odmerkih je bil razpon razpolovnih časov ($t_{1/2}$) bortezumiba 40-193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki, se bortezumib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m² je povprečni celotni očistek telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h in 112 l/h po odmerku 1,3 mg/m². Po ponovljenih odmerkih je bil razpon od 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m² in od 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko bortezumiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m² so ocenjevali v študiji faze I med prvim ciklom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

Ob primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bilo sprememb v povprečnem, na odmerek normaliziranem AUC bortezumiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za 60 %. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so priporočeni manjši začetni odmerki. Te bolnike je potrebno tudi skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9), resna okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravenske odmerke bortezumiba v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m². Izpostavljenost bortezumibu (AUC

in C_{max} normalizirana glede na odmerek) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

Starost

Farmakokinetiko bortozomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka $1,3 \text{ mg/m}^2$ dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2-16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) ali z akutno mieloično levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukemia). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek bortezomiba zveča z zvečanjem telesne površine (BSA - Body Surface Area). Geometrični povprečni očistek (% CV) je bil $7,79 \text{ l/h/m}^2$ (25 %), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m^2 (39 %), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44 %). Po prilagoditvi glede na BSA, drugi demografski dejavniki kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek bortezomiba. Očistek bortezomiba normaliziran na BSA je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil bortezomib v koncentraciji $3,125 \mu \text{g/ml}$, ki je bila najmanjša ovrednotena koncentracija, pozitiven

na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Bortezomib se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikronukleusnem preskusu pri miših.

Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Študij plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v študijah splošne toksičnosti. V 6-mesečni študiji na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi bortezomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Študij peri- in postnatalnega obdobja niso opravili.

V študijah splošne toksičnosti z več cikli zdravljenja na podganah in opicah so bili poglavni tarčni organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, ter krvotvorna in limfatična tkiva s posledičnim zmanjšanjem števila krvnih celic v periferni krvi, zmanjšanjem limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo kostnega mozga, periferno nevropatijo (ki so jo opazili pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov študij na živalih je prehajanje bortezomiba preko krvnomožganske pregrade majhno oz. zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m^2), in povišanem srčne frekvenca, zmanjšanjem kontraktilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktilnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml, prozorna, steklena viala, steklo tipa I, s sivim zamaškom iz klorobutilne gume in zeleno aluminijasto zaporko, ki vsebuje 1 mg borteomiba.

Viala je v pladnju, zaprtem s folijo. Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Borteomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med njegovo pripravo in ravnanjem. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

Pri delu z borteomibom morate ves čas strogo upoštevati **aseptično pripravo**, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Nenamerno intratekalno dajanje borteomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Borteomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo Borteomib Fresenius Kabi 2,5 in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Borteomiba se ne sme dajati intratekalno.

Navodila za rekonstitucijo raztopine

Borteomib mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Vsako 5 ml vialo zdravila Borteomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji, 1 ml raztopine vsebuje 1 mg borteomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Odlaganje

Bortezomib je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1397/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

14. november 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 2,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in borove kisline).

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za subkutano injiciranje vsebuje 2,5 mg bortezomiba.

Po rekonstituciji praška 1 ml raztopine za intravensko injiciranje vsebuje 1 mg bortezomiba

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Bel do belkast liofiliziran prašek ali pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bortezomib je indiciran za zdravljenje napredujočega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni mogoča.

Bortezomib je v kombinaciji z melfalanom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic kemoterapija v velikih odmerkih ni primerna.

Bortezomib je v kombinaciji z deksametazonom ali deksametazonom in talidomidom indiciran za indukcijsko zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih.

Bortezomib je v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom plaščnih celic, ki še niso prejeli zdravljenja in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z bortezomibom mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem onkoloških bolnikov. Bortezomib pa lahko aplicira tudi zdravstveno osebje, ki ima izkušnje z zdravljenjem s kemoterapevtskimi učinkovinami. Bortezomib mora rekonstituirati zdravstveno osebje (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje pri zdravljenju napredujočega diseminiranega plazmocitoma (bolniki, ki so pred tem že prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja)

Samostojno zdravljenje

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja.

Priporoča se, da bolniki po potrjenem popolnem odgovoru prejmejo še 2 cikla zdravljenja z bortezomibom. Priporoča se tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 ciklov zdravljenja z bortezomibom. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Prilagoditev odmerjanja med zdravljenjem in pri ponovni uvedbi zdravljenja v obliki monoterapije

Zdravljenje z bortezomibom morate prekiniti ob pojavu katere koli nehematološke toksičnosti 3. stopnje ali katere koli hematološke toksičnosti 4. stopnje, z izjemo nevropatije, kot je opisano v nadaljevanju (glejte tudi poglavje 4.4). Ko znaki toksičnosti minejo, se lahko zdravljenje z bortezomibom ponovno uvede, vendar s 25 % manjšim odmerkom (1,3 mg/m² zmanjšano na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² zmanjšano na 0,7 mg/m² telesne površine). Če toksičnost ne mine ali če se ponovi tudi pri najmanjšem odmerku, je treba razmisliti o ukinitvi bortezomiba, razen če koristi zdravljenja odtehtajo s tem povezano tveganje.

Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo, povezano z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z bortezomibom šele po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Preglednica 1: Priporočena prilagoditev odmerjanja v primeru nevropatije v povezavi z bortezomibom*

Stopnja nevropatije	Prilagoditev odmerjanja
Stopnja 1 (asimptomatična; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izgube funkcije	ni potrebna
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**)	zmanjšajte odmerek bortezomiba na 1,0 mg/m ² ali spremenite shemo zdravljenja z bortezomibom na odmerek 1,3 mg/m ² enkrat na teden.
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)	prekinite zdravljenje z bortezomibom, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno uvedite zdravljenje z bortezomibom in zmanjšajte odmerek na 0,7 mg/m ² enkrat na teden.
Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali huda avtonomna nevropatija	ukinite bortezomib

* na osnovi prilagoditev odmerjanja v študijah faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušenj v obdobju trženja. Razvrstitev temelji na 4. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

** *Instrumentalna ADL (Activities of Daily Living)*: zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

*** *Fizična ADL*: zajema kopanje, oblačenje in slačenje, hranjenje, uporabo stranišča, jemanje zdravil, ne zajema pa bolnikov priklenjenih na posteljo zaradi bolezni.

Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat

na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur. Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m² na 4. dan cikla zdravljenja, po injiciranju bortezomiba. Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 ciklov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odgovorom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva cikla po prvi ugotovitvi popolnega odgovora, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od 8 ciklov. Bolniki, pri katerih se koncentracija paraproteinov po 8. ciklu še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

Za dodatne informacije o pegiliranem liposomskem doksorubicinu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur. Bolnik jemlje deksametazon peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Bolniki, ki prejemajo kombinirano zdravljenje in po 4 ciklih zdravljenja dosežejo odgovor ali so stabilni, lahko prejmejo enako zdravljenje še največ 4 dodatne cikle.

Za dodatne informacije o deksametazonu glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z napredujočim diseminiranim plazmocitomom

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila, za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šest tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. V ciklih 1-4 se bortezomib daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v ciklih 5-9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur. Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom. Bolnik prejme devet ciklov kombiniranega zdravljenja.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje bortezomiba v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Odmerjanje bortezomiba dvakrat na teden (cikli 1-4)												
Teden	1				2		3	4		5		6
B (1.3 mg/m ²)	dan	--	--	dan	dan	dan	pre	dan	dan	dan	dan	pre
	1			4	8	11	mor	22	25	29	32	mor
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	dan	dan	dan	dan	--	--	pre	--	--	--	--	pre
	1	2	3	4			mor					mor
Odmerjanje bortezomiba enkrat na teden (cikli 5-9)												
Teden	1				2	3	4	5	6			
B (1.3 mg/m ²)	dan	--	--	--	dan	pre	dan	dan	pre			
	1				8	mor	22	29	mor			
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	dan	dan	dan	dan	--	pre	--	--	pre			
	1	2	3	4		mor			mor			

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednizon

Prilaganje odmerka med zdravljenjem in ob ponovni uvedbi kombiniranega zdravljenja z melfalanom in prednizonom

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$ in celokupno število nevtrofilcev (ANC-Absolute Neutrophil Count) mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo vrniti na 1. stopnjo ali vrednost pred začetkom zdravljenja.

Preglednica 3: Prilaganje odmerkov med kasnejšimi cikli zdravljenja z bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Če je bila v prejšnjem ciklu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija s krvavitvijo	V naslednjem ciklu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25 %.
<ul style="list-style-type: none">• Če je na dan odmerjanja bortezomiba (razen dneva 1) število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Zdravljenje z bortezomibom prekinite.
<ul style="list-style-type: none">• Če preskočite več odmerkov bortezomiba v enem ciklu zdravljenja (≥ 3 odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali ≥ 2 odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)	Odmerek bortezomiba je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3</i>	Zdravljenje z bortezomibom je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete bortezomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek bortezomiba, kot je opisano v preglednici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu in prednizonu, glejte ustrezna Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in so primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje)

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21 dnevnom ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik prejme štiri cikle zdravljenja s to kombinacijo zdravil.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje v obliki intravenske ali subkutane injekcije. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat

na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevem ciklu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Bolnik jemlje 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Bolnik jemlje 50 mg talidomida peroralno od 1. do 14. dneva. Če odmerek dobro prenaša se ga lahko poveča na 100 mg od 15. do 28. dneva in nato od 2. cikla zdravljenja naprej na 200 mg na dan (glejte preglednico 4).

Bolnik prejme štiri cikle kombiniranega zdravljenja. Priporoča se, da bolniki z najmanj delnim odgovorom prejmejo 2 dodatna cikla zdravljenja.

Preglednica 4: Odmerjanje bortezomiboma pri kombiniranem zdravljenju pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.

B+Dx	cikel 1 do 4				
	Teden	1	2	3	
B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor		
Dx 40 mg	dan, 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-		
B+Dx+T	cikel 1				
	Teden	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 50 mg	na dan	na dan	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	na dan	na dan
	Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-
	cikel 2 do 4^b				
	B (1,3 mg/m ²)	dan 1, 4	dan 8, 11	premor	premor
	T 200 mg ^a	na dan	na dan	na dan	na dan
Dx 40 mg	dan 1, 2, 3, 4	dan 8, 9, 10, 11	-	-	

B = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

^a V 3. tednu 1. cikla se lahko odmerek talidomida poveča na 100 mg samo, če bolnik dobro prenaša odmerek 50 mg in na 200 mg v 2. ciklu, če bolnik dobro prenaša odmerek 100 mg.

^b Bolniki, ki dosežejo vsaj delni odgovor po 4 ciklih, lahko prejmejo do 6 ciklov zdravljenja.

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za prilagoditev odmerjanja bortezomiba je treba upoštevati navodila za odmerjanje, opisana pri samostojnem zdravljenju.

Kadar dajemo bortezomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL - Mantle Cell Lymphoma) še ni bil zdravljen

Kombinirano zdravljenje z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP)

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja.

Priporoča se, da bolnik prejme šest ciklov zdravljenja z bortezomibom, vendar pa lahko bolniki, ki dosežejo odgovor šele v 6. ciklu, prejmejo dva dodatna cikla zdravljenja. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla zdravljenja z bortezomibom so: 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida in 50 mg/m² doksorubicina. Bolnik jemlje 100 mg/m² prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom.

Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- Število trombocitov mora biti ≥ 100.000 celic/ μl in celokupno število nevtrofilcev (ANC- Absolute Neutrophil Count) mora biti ≥ 1.500 celic/ μl .
- Pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice mora biti število trombocitov ≥ 75.000 celic/ μl .
- Koncentracija hemoglobina ≥ 8 g/dl.
- Ne-hematološke toksičnosti se morajo povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti ob pojavu katere koli z uporabo borteomiba povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5.

Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve ciklov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev. Če je klinično ustrezno je treba za zdravljenje trombocitopenije razmisliti o transfuziji trombocitov.

Preglednica 5: Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none">• nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje ≥ 3, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov < 10.000 celic/μl	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC ≥ 750 celic/ μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/ μl . <ul style="list-style-type: none">• Če po prekinitvi zdravljenja z borteomibom toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z borteomibom ukiniti.• Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov ≥ 25.000 celic/μl, lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/m^2 na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7$ mg/m^2).
<ul style="list-style-type: none">• Če je na dan odmerjanja borteomiba (razen 1. dneva vsakega cikla zdravljenja) število trombocitov < 25.000 celic/μl ali ANC < 750 celic/μl.	Zdravljenje z borteomibom prekinite.
<i>Ne-hematološka toksičnost stopnje ≥ 3 povezana z uporabo borteomiba</i>	Zdravljenje z borteomibom je treba prekiniti dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete borteomib v odmerku, ki je eno stopnjo manjši od prejšnjega (z $1,3$ mg/ m^2 na 1 mg/ m^2 ali z 1 mg/ m^2 na $0,7$ mg/ m^2). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z borteomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek borteomiba, kot je opisano v preglednici 1.

Kadar dajemo borteomib v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki je v primeru pojava toksičnosti potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, skladno z njihovimi povzetki glavnih značilnosti zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Ni dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, ki so starejši od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka.

Študij o uporabi bortezumiba pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic mogoča kemoterapija v velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati.

V študiji z bortezumibom pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic še ni bil zdravljen, je bilo 42,9 % bolnikov starih 65-74 let in 10,4 % bolnikov starih ≥ 75 let. Bolniki, stari ≥ 75 let so oba režima zdravljenja, BR-CAP in R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), slabše prenašali (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka, treba jih je zdraviti s priporočenim odmerkom. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravljenje uvesti z manjšim odmerkom bortezumiba 0,7 mg/m² na injekcijo v prvem ciklu zdravljenja. Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja a odmerka na 1,0 mg/m² ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m² (glejte preglednico 6 ter poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka bortezumiba pri bolnikih z boleznijo jeter

Stopnja jetrne okvare*	Koncentracija bilirubina	Koncentracija SGOT (AST)	Prilagoditev začetnega odmerka
blaga	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	ni potrebna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	katera koli	ni potrebna
zmerna	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	katera koli	Zmanjšati odmerek bortezumiba v prvem ciklu zdravljenja na 0,7 mg/m ² . Na osnovi bolnikovega prenašanja zdravljenja je treba pretehtati možnost povečanja odmerka na 1,0 mg/m ² ali zmanjšanja odmerka na 0,5 mg/m ² .
huda	$> 3 \times \text{ULN}$	katera koli	

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza;

AST = aspartat-aminotransferaza; ULN - zgornja meja razpona normalnih vrednosti (ULN - upper limit of the normal range).

* Na osnovi klasifikacije okvare jeter (blaga, zmerna, huda) Delovne skupine za disfunkcije organov Nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetika bortezumiba ni spremenjena, zato pri njih ni potrebno prilagajati odmerka. Vpliv hude okvare ledvic na farmakokinetiko bortezumiba pri bolnikih, ki se še ne zdravijo z dializo (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²), ni znan. Ker dializa lahko zmanjša koncentracijo bortezumiba, je treba bortezumib injicirati po zaključku dializnega postopka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bortezumiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar ni na voljo priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Bortezumib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Bortezomiba se ne sme dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

Intravensko injiciranje

Rekonstituirano raztopino bortezomiba dajte naenkrat v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije preko perifernega ali osrednjega intravenskega katetra, čemur naj sledi izpiranje katetra z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med zaporednimi odmerki bortezomiba mora preteči vsaj 72 ur.

Subkutano injiciranje

Rekonstituirano raztopino bortezomiba dajte subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (na desno ali levo stran). Raztopino morate injicirati subkutano, pod kotom 45-90 °. Mesta injiciranja je treba med zaporednimi injiciranjmi menjavati.

Če se po subkutanem injiciranju bortezomiba na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino bortezomiba (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

Pri sočasni uporabi bortezomiba z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za navodila za odmerjanje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, bor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi bortezomiba z drugimi zdravili, glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se bortezomib uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili je treba prebrati Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil pred začetkom zdravljenja z bortezomibom. Pri sočasni uporabi s talidomidom je potrebna posebna pozornost pri preverjanju nosečnosti in ukrepih za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba bortezomiba je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je namenjeno samo intravenski uporabi, zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravenski ali subkutani uporabi. Bortezomiba ne smete dajati intratekalno.

Toksični učinki na prebavila

Med zdravljenjem z bortezomibom se zelo pogosto pojavijo toksični učinki na prebavila, kot so slabost, driska, bruhanje in zaprtje. Občasno so poročali o primerih zapore črevesja (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike z zaprtjem skrbno spremljati.

Toksični učinki na hematološki sistem

Zdravljenje z bortezomibom je zelo pogosto povezano s toksičnimi učinki na hematološki sistem (trombocitopenija, nevtropenija in anemija). V študijah zdravljenja z bortezomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma in pri bolnikih z nezdravljenim MCL, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je bil najpogostejši toksični učinek na hematološki sistem prehodna trombocitopenija. Število trombocitov je bilo najmanjše 11. dan vsakega cikla zdravljenja z bortezomibom in se je do naslednjega cikla zdravljenja

običajno povrnilo na začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40 % in v študiji MCL 50 % začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s številom trombocitov pred zdravljenjem (90 % od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov < 75.000/ μ l, je med preskušanjem imelo število trombocitov \leq 25.000/ μ l (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov < 10.000/ μ l). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov > 75.000/ μ l, jih je le 14% imelo med preskušanjem število trombocitov \leq 25.000/ μ l.

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost trombocitopenije stopnje 3 ali več v skupini, ki je prejela borteomib (BR-CAP), večja (56,7 % proti 5,8 %), v primerjavi s skupino, ki borteomiba ni prejela (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon [R-CHOP]). V obeh skupinah pa je bila podobna celokupna pojavnost krvavitev vseh stopenj (6,3 % v BR-CAP in 5,0 % v R-CHOP) in krvavitev stopnje 3 ali več (BR-CAP: 4 bolniki [1,7 %]; R-CHOP: 3 bolniki [1.2 %]). V skupini BR-CAP je prejelo infuzijo trombocitov 22,5 % bolnikov, v skupini R-CHOP pa 2,9% bolnikov.

V povezavi z zdravljenjem z borteomibom so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka borteomiba določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z borteomibom in je število trombocitov < 25.000/ μ l, ali če se bolnik zdravi z borteomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov \leq 30.000/ μ l, (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte potencialne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnih tveganja za krvavitve.

Med zdravljenjem z borteomibom je treba pogosto spremljati število krvnih celic z diferencialno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o transfuziji trombocitov (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z MCL so opažali prehodno nevtropenijo, ki je bila med cikli zdravljenja reverzibilna. Znakov kumulativne nevtropenije ni bilo. Število nevtrofilcev je bilo najmanjše 11. dan vsakega cikla zdravljenja z borteomibom in se je do naslednjega cikla zdravljenja običajno povrnilo na začetno vrednost. V študiji LYM-3002 je podporno zdravljenje s kolonijami spodbujajočih faktorjev prejelo 78 % bolnikov v skupini BR-CAP in 61 % bolnikov v skupini R-CHOP. Bolniki z nevtropenijo so izpostavljeni zvečanemu tveganju za okužbe, zato jih je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe in takoj zdraviti. Glede na lokalne smernice se za hematološke toksičnosti lahko daje granulocitne kolonije spodbujajoče faktorje. Če se zakasnitve ciklov zdravljenja ponavljajo, je treba razmisliti o profilaktični uporabi granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (glejte poglavje 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z borteomibom, priporočamo, da razmislite o profilaktični uporabi protivirusnih zdravil. V študiji faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo zdravil borteomib+melfalan+prednizon pogostejša, kot pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo melfalan+prednizon (14 % v primerjavi s 4 %).

Pri bolnikih z MCL (študija LYM-3002) je bila pojavnost okužbe z virusom herpes zoster v skupini BR-CAP 6,7 % in v skupini R-CHOP 1,2 % (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z borteomibom vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z borteomibom skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o profilaktičnem protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z borteomibom, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejeli imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku borteomiba. Kot del diferencialne diagnoze težav CZS je treba pri bolnikih redno spremljati pojav novih ali poslabšanje nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Periferna nevropatija

Zdravljenje z borteomibom je zelo pogosto povezano s periferno nevropatijo, ki je pretežno senzorična. Poročali so tudi o primerih hude motorične nevropatije (z ali brez senzorične periferne nevropatije). Pojavnost periferne nevropatije se poveča v začetku zdravljenja in doseže najvišjo vrednost v 5. ciklu zdravljenja.

Priporočamo, da bolnike skrbno spremljate in ugotovljate simptome nevropatije, npr. pekoč občutek, hiperestezijsko, hipestezijsko, parestezijsko, neprijeten občutek, nevropatično bolečino ali oslabelost.

V študiji faze III z borteomibom, ki je primerjala intravensko in subkutano dajanje zdravila, je bila pojavnost dogodkov periferne nevropatije ≥ 2 . stopnje v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano 24 %, v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko pa 41 % ($p = 0,0124$). Periferna nevropatija ≥ 3 . stopnje se je pojavila pri 6 % bolnikov v skupini s subkutanim dajanjem v primerjavi s 16 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko ($p = 0,0264$). Pojavnost vseh stopenj periferne nevropatije pri dajanju borteomiba intravensko je bila v že prej opravljenih študijah manjša kot v študiji MMY-3021.

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba napraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek ali shemo odmerjanja ali preiti na subkutano uporabo (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornim zdravljenjem in z drugimi načini zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejema borteomib v kombinaciji z zdravili, ki so povezana s pojavom nevropatije (npr. talidomid), je potrebno zgodnje in redno spremljanje pojava simptomov z zdravljenjem povezane nevropatije, opraviti nevrološko oceno ter ustrezno zmanjšati odmerek ali razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Poleg periferne nevropatije lahko avtonomna nevropatija prispeva k nastanku nekaterih neželenih učinkov npr. posturalne hipotenzije in hudega zaprtja z ileusom. Podatki o avtonomni nevropatiji in tem, koliko le-ta prispeva k tem neželenim učinkom, so omejeni.

Epileptični napadi

Pri bolnikih, ki pred zdravljenjem niso imeli epileptičnih napadov ali epilepsije, so občasno poročali o epileptičnih napadih. Pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za epileptične napade je potrebna posebna previdnost.

Hipotenzija

Zdravljenje z borteomibom je pogosto povezano z ortostatsko hipotenzijo oz. posturalno hipotenzijo. Ti neželeni učinki so po jakosti večinoma blagi do zmerni in jih opažamo ves čas zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ortostatska hipotenzija ob borteomibu (injeciranim intravensko), niso imeli nobenih znakov ortostatske hipotenzije pred zdravljenjem z borteomibom. Pri večini bolnikov so zdravili ortostatsko hipotenzijo. Manjši del bolnikov z ortostatsko hipotenzijo je imelo sinkope. Ortostatska oz. posturalna hipotenzija ni bila akutno povezana z bolusno infuzijo borteomiba. Mehanizem nastanka tega pojava ni znan, čeprav je deloma lahko posledica avtonomne nevropatije. Avtonomna nevropatija je lahko povezana z borteomibom oz. borteomib lahko poslabša osnovno bolezen, npr. diabetično ali amiloidno nevropatijo. Pri zdravljenju bolnikov s sinkopami v anamnezi, ki prejema zdravila, za katera je znano, da so povezana s pojavom hipotenzije, ali pri tistih, ki so

dehidrirani zaradi ponavljajoče driske ali bruhanja, svetujemo previdnost. Zdravljenje ortostatske oz. posturalne hipotenzije lahko vključuje tudi prilagoditev odmerjanja antihipertenzivov, rehidracijo bolnika ali dajanje mineralokortikosteroidov in/ali simpatikomimetikov. Bolnikom morate naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, vrtoglavice ali izgubijo zavest.

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli borteomib so poročali o PRES. PRES je redka, pogosto reverzibilna nevrološka motnja, ki se razvije hitro in se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavoboli, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida ter nevrološkimi motnjami. Diagnozo potrdimo s slikovnimi preiskavami možganov, najbolje z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI - Magnetic Resonance Imaging). Če se pri bolniku pojavi PRES, je treba zdravljenje z borteomibom prekiniti.

Srčno popuščanje

Med zdravljenjem z borteomibom so poročali o akutnem razvoju ali poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja in/ali novim pojavom zmanjšanja iztisne frakcije levega prekata. Zastajanje tekočin v telesu je lahko dejavnik tveganja za pojav znakov in simptomov srčnega popuščanja. Bolnike z dejavniki tveganja za srčno bolezen ali z obstoječo srčno boleznijo je treba skrbno spremljati.

Elektrokardiogram (EKG)

V kliničnih preskušanjih so poročali o posameznih primerih podaljšanja QT intervala. Vzroka za podaljšanje QT intervala niso ugotovili.

Bolezni pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli borteomib so redko poročali o akutni difuzni infiltracijski pljučni bolezni neznane etiologije, kot je pnevmonitis, intersticijska pljučnica, infiltracija pljuč in sindrom akutne respiratorne stiske (SARS) (glejte poglavje 4.8). Nekateri izmed teh dogodkov so se končali s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem je priporočljivo opraviti rentgensko slikanje prsnega koša za oceno potencialnih pljučnih sprememb po zdravljenju.

V primeru pojava novih ali poslabšanja obstoječih pljučnih simptomov (npr.: kašelj, dispneja) je potrebna takojšnja diagnostična ocena in uvedba ustreznega zdravljenja bolnika. Pred nadaljevanjem zdravljenja z borteomibom je potrebno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so ponovni pojav akutne mielogene levkemije zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) skupaj z daunorubicinom in borteomibom, umrla zaradi SARS na začetku zdravljenja in študijo so zaključili. Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) ni priporočljiv.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom so pogosti ledvični zapleti. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Borteomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je izpostavljenost borteomibu povečana. Zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki borteomiba in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih z obstoječimi resnimi boleznimi, ki so borteomib prejeli sočasno z drugimi zdravili, so poročali o redkih primerih odpovedi jeter. Poročali so tudi o povišanju vrednosti jetrnih encimov, hiperbilirubinemiji in hepatitisu. Po prekinitvi zdravljenja z borteomibom so se spremembe lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

Bortezomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazmacitomske in MCL celice, zato lahko povzroči zaplete s sindromom tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z večjo maso tumorja pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 je treba skrbno spremljati. Previdnost je potrebna, kadar se daje bortezomib v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19 (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike je treba potrditi normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5.).

Reakcije, povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so serumska bolezen, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z bortezomibom prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da je bortezomib šibek zaviralec izoencimov citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Na osnovi majhnega deleža (7 %) encima CYP2D6 pri presnovi bortezomiba ni pričakovati, da bi fenotip slabe presnove s CYP2D6 vplival na skupno izločanje bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 12 bolnikov pokazala povprečen dvig AUC bortezomiba za 35 % (CI_{90%} (1,032 do 1,772)). Zato je potrebno bolnike, ki prejemajo bortezomib v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, ritonavirjem) skrbno spremljati.

V študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek omeprazola, močnega zaviralca encima CYP2C19, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), na osnovi podatkov 17 bolnikov, ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil, ki je ocenjevala učinek rifampicina, močnega induktorja encima CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), je na osnovi podatkov 6 bolnikov pokazala povprečno zmanjšanje AUC bortezomiba za 45 %. Ker se lahko zmanjša učinkovitost, se sočasne uporabe bortezomiba z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ne priporoča.

V isti študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je na osnovi podatkov 7 bolnikov ocenjevala učinek deksametazona, šibkega induktorja CYP3A4, na farmakokinetiko bortezomiba (danega intravensko), ni bilo pomembnega vpliva na farmakokinetiko bortezomiba.

Študija medsebojnega delovanja zdravil za učinkovini melphalan in prednizon na farmakokinetiko bortezomiba (intravensko) je pokazala 17 % zvečanje srednje vrednosti AUC bortezomiba (na osnovi podatkov 21 bolnikov). Rezultat nima kliničnega pomena.

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih z diabetesom, ki prejemajo peroralne antidiabetike, občasno poročali o hipoglikemiji in pogosto o hiperglikemiji. Pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antidiabetike in bortezomib, je potrebno skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in prilagoditi odmerek antidiabetika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med in še 3 mesece po zdravljenju.

Nosečnost

Za borteomib ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Teratogenost borteomiba še ni bila v celoti raziskana.

V nekliničnih študijah borteomib ni imel nobenih učinkov na embrionalni/fetalni razvoj pri podganah in kuncih pri največjih odmerkih, ki so jih samice še lahko prenašale. Študije na živalih za ugotavljanje učinkov borteomiba na porod in postnatalni razvoj niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Borteomiba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z borteomibom.

Če se borteomib uporablja v času nosečnosti ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, jo morate seznaniti s potencialnim tveganjem za plod.

Talidomid je učinkovina z znanim teratogenim učinkom pri ljudeh. Povzroča hude, življenjsko nevarne prirojene napake. Uporaba talidomida je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi kontraindicirana, razen če so izpolnjeni vsi pogoji programa preprečevanja nosečnosti za talidomid (Thalidomide Pregnancy Prevention Programme). Bolniki, ki prejemajo borteomib v kombinaciji s talidomidom morajo upoštevati program preprečevanja nosečnosti, kot je predpisan pri talidomidu. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila s talidomidom.

Dojenje

Ni znano, ali se borteomib izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba med zdravljenjem z borteomibom dojenje prekiniti.

Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi borteomiba niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Borteomib ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba tega zdravila je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolniki morajo biti pri vožnji ali upravljanju strojev previdni in naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z borteomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja in redko o avtonomni nevropatiji. Med zdravljenjem z borteomibom so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanim apetitu, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z borteomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5.476 bolnikov, od katerih je bilo 3.996 bolnikov zdravljenih z borteomibom z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine in so vključeni v preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je borteomib prejelo skupno 3.974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče

oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 14.1. Vključuje neželene učinke v obdobju trženja, ki se v kliničnih študijah niso pojavili.

Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z bortezomibom v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), pljučnica*, herpes simpleks*, glivična okužba*
	Občasni	okužba*, bakterijske okužbe*, virusne okužbe*, sepsa (vključno s septičnim šokom)*, bronhopnevmonija, okužba s herpesvirusom*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakteriemija (vključno s stafilokokno), hordeol, gripa, celulitis, z uporabo katetra povezana okužba, okužba kože*, ušesne okužbe*, okužba s stafilokoki, okužbe zob*
	Redki	meningitis (vključno z bakterijskim), okužba z virusom Epstein-Barr, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom kronične utrujenosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	maligne neoplazme, plazmocitna levkemija, karcinom ledvičnih celic, masa, fungoidna mikoza, benigne neoplazme
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, nevtropenija*, anemija*
	Pogosti	levkopenija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*, febrilna nevtropenija, koagulopatija*, levkocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija [#]
	Redki	diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, hiperviskozni sindrom, bolezni trombocitov NOS, trombotična mikroangiopatija (vključno s trombocitopenično purpuro) [#] , bolezni krvi NOS, hemoragična diateza, limfocitna infiltracija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem [#] , preobčutljivost*
	Redki	anafilaktični šok, amiloidoza, z imunskim kompleksom tipa III povzročene reakcije
Bolezni endokrinega sistema	Občasni	Cushingov sindrom*, hipertiroidizem*, motnje izločanja antidiuretičnega hormona
	Redki	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	dehidracija, hipokaliemija*, hiponatriemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi*, hipokalcemija*, encimske motnje*
	Občasni	sindrom tumorske lize, zastoj rasti*, hipomagneziemija*, hipofosfatemija*, hiperkaliemija*, hiperkalcemija*, hipernatriemija*, nenormalne koncentracije sečne kisline*, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Redki	hipermagneziemija*, acidoza, motnje ravnovesja elektrolitov*, čezmerno nabiranje tekočine, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, presnovne motnje, pomanjkanje vitaminov B kompleksa, pomanjkanje vitamina B12, protin, zvečan apetit, neprenašanje alkohola

Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje razpoloženja*, anksiozne motnje*, motnje spanja*
	Občasni	duševne motnje*, halucinacije*, psihotične motnje*, zmedenost*, nemir
	Redki	samomorilne misli*, motnje prilagajanja, delirij, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	nevropatije*, periferna senzorična nevropatija, disestezijska*, nevralgija*
	Pogosti	motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), omotica*, disgevizija*, letargija, glavobol*
	Občasni	tremor, periferna senzorična in motorična nevropatija, diskinezija*, motnje koordinacije in ravnotežja v malih možganih*, izguba spomina (brez demence)*, encefalopatija*, posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom#, nevrotoksičnost, motnje s krči*, post-herpetična nevralgija, motnje govora*, sindrom nemirnih nog, migrena, išias, motnje pozornosti, nenormalni refleksi*, parozmija
	Redki	možganska krvavitev*, znotrajlobanjska krvavitev (vključno z subarahnoidalno)*, možganski edem, tranzitorna ishemična ataka, koma, neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, avtonomna nevropatija, kranialna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom možganskega debla, možgansko-žilne bolezni, lezija živčnih korenov, psihomotorična hiperaktivnost, kompresija hrbtenjače, kognitivna motnja NOS, motorične motnje, bolezni živčevja NOS, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barrèjev sindrom#, demielinizacijska polinevropatija#
Očesne bolezni	Pogosti	zatekanje očesa*, nenormalen vid*, konjunktivitis*
	Občasni	krvavitve v očesu*, okužba veke*, halazij#, blefaritis#, vnetje očesa*, diplopija, suhe oči*, draženje očesa*, bolečina v očesu, povečano solzenje, izcedek iz očesa
	Redki	poškodba roženice*, eksoftalmus, vnetje mrežnice, skotom, očesne bolezni (vključno z vekami) NOS, pridobljen dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optična nevropatija#, različne stopnje okvare vida (vse do slepote)*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavica*
	Občasni	disakuza (vključno s tinitusom)*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo), neprijeten občutek v ušesu*
	Redki	ušesna krvavitev, vestibularni nevronitis, ušesne bolezni NOS
Srčne bolezni	Občasni	tamponada srca#, srčno-pljučni zastoj*, srčna fibrilacija (vključno z atrijsko), srčno popuščanje (vključno z levim in desnim prekatom)*, aritmija*, tahikardija*, palpitanje, angina pectoris, perikarditis (vključno s perikardialnim izlivom)*, kardiomiopatija*, disfunkcija prekata*, bradikardija
	Redki	atrijska undulacija, miokardni infarkt*, atrioventrikularni blok*, srčno-žilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom), Torsade de pointes, nestabilna angina pectoris, bolezni srčnih zaklopk*, insuficienca koronarnih arterij, sinusni zastoj
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	Občasni	cerebrovaskularni dogodek#, globoka venska tromboza*, krvavitev*, tromboflebitis (vključno s površinskim), cirkulatorni kolaps (vključno s hipovolemičnim šokom), flebitis, pordelost, hematoma (vključno s perirenalnim)*, slaba periferna prekrvavitev*, vaskulitis, hiperemija (vključno z očesno)*
	Redki	periferni embolizem, limfedem, bledica, eritromelalgija, vazodilatacija, sprememba barve ven, venska insuficienca

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispeja*, epistaksa, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, kašelj*
	Občasni	pljučni embolizem, plevralni izliv, pljučni edem (vključno z akutnim), pljučna alveolarna krvavitev#, bronhospazem, kronična obstruktivna pljučna bolezen*, hipoksemija*, kongestija dihal*, hipoksija, plevritis*, kolcanje, izcedek iz nosu, disfonija, piskanje v pljučih
	Redki	respiratorna odpoved, sindrom akutne dihalne stiske, apneja, pnevmotoraks, atelektaza, pljučna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pnevmonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, pljučna fibroza, bolezen bronhijev*, hipokapnija*, intersticijska bolezen pljuč, infiltracija pljuč, stiskanje v grlu, suho grlo, zvečana sekrecija iz zgornjih dihal, draženje žrela, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS - Upper-airway cough syndrome)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, dispepsija, stomatitis*, napetost v trebuhu, bolečina v žrelu in grlu*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezen ust*, flatulenca
	Občasni	pankreatitis (vključno s kroničnim)*, hematemeza, otekanje ustnic*, obstrukcija prebavil (vključno z obstrukcijo tankega črevesa, ileusom)*, neprijeten občutek v trebuhu, razjede v ustih*, enteritis*, gastritis*, krvavitev iz dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen*, kolitis (vključno s kolitisom, povzročeni s <i>Clostridium difficile</i>)*, ishemični kolitis#, vnetje prebavil*, disfagija, sindrom razdražljivega črevesja, bolezen prebavil NOS, obložen jezik, motnje črevesne motilitete*, motnje v delovanju žlez slinavk*
	Redki	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, inkontinenca blata, atonija analnega sfinktra, fekalom*, razjede in perforacije v prebavilih*, hipertrofija dlesni, megakolon, izcedek iz rektuma, orofaringealni mehurji*, bolečina v ustnicah, parodontitis, analna fisura, spremembe pri odvajanju blata, proktalgija, nenormalno blato
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	nenormalne koncentracije jetrnih encimov*
	Občasni	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter), hepatitis*, holestaza
	Redki	odpoved jeter, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvavitev v jetrih, holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj*, srbenje*, eritem, suha koža
	Občasni	multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza, toksični kožni izpuščaj, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, bolezen las*, petehije, ekhimoze, spremembe na koži, purpura, kožna masa*, luskavica, hiperhidroza, nočno znojenje, dekubitusna razjeda#, akne*, mehurček*, motnje pigmentacije*
	Redki	kožna reakcija, limfocitna infiltracija Jessner, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, podkožne krvavitve, livedo retikularis, zatrdlina kože, papule, fotosenzitivna reakcija, seboreja, hladen znoj, bolezen kože NOS, eritroza, kožna razjeda, bolezen nohtov

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina*
	Pogosti	mišični krči*, bolečine v udih, mišična šibkost
	Občasni	trzanje mišic, otekanje sklepov, artritis*, okorelost sklepov, miopatije*, občutek težkosti
	Redki	rabdiomioliza, sindrom temporomandibularnega sklepa, fistula, izliv v sklep, bolečina v čeljusti, boleznii kosti, okužbe in vnetja mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*, sinovialna cista
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic*
	Občasni	akutna odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic*, okužba sečil*, znaki in simptomi boleznii sečil*, hematurija*, retenca urina, težave pri uriniranju*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	Redki	draženje sečnega mehurja
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	krvavitev iz nožnice, bolečina v spolovilih*, erektilna disfunkcija
	Redki	boleznii mod*, prostatitis, boleznii dojk pri ženskah, občutljivost epididimisa, epididimitis, bolečina v medenici, razjede vulve
Prirojene in dedne genetske okvare	Redki	aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, bolečina*, oslabelost*
	Občasni	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja*, edem obraza*, reakcija na mestu injiciranja*, boleznii sluznice*, bolečina v prsnem košu, motnje hoje, občutek mrazenja, ekzavazacija*, s katetrom povezani zapleti*, spremembe občutka žeje*, občutek nelagodja v prsnem košu, občutek spreminjanja telesne temperature*, bolečina na mestu injiciranja*
	Redki	smrt (vključno z nenadno), odpoved več organov, krvavitev na mestu injiciranja*, kila (vključno s hiatusno)*, slabše celjenje*, vnetje, flebitis na mestu injiciranja*, občutljivost, razjede, razdraženost, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, bolečina na mestu katetra, občutek tujka
Preiskave	Pogosti	zmanjšana telesna masa
	Občasni	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zvečana telesna masa, nenormalni izvidi krvnih preiskav*, zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	Redki	nenormalne koncentracije plinov v krvi*, nenormalen elektrokardiogram (vključno s podaljšanjem QT intervala)*, nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*, znižan pH v želodcu, zvečana agregacija trombocitov, zvišana koncentracija troponina I, identifikacija in serologija virusov*, nenormalni izvidi analize urina*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	padci, kontuzije
	Redki	reakcije na transfuzijo, zlomi*, okorelost*, poškodbe obraza, poškodbe sklepov*, opekline, raztrganine, bolečina pri posegu, poškodbe pri obsevanju*
Kirurški in drugi medicinski posegi	Redki	aktivacija makrofagov

NOS (not otherwise specified) = ni drugače določeno

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA

neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Limfom plaščnih celic (MCL)

Varnostni profil bortezumiba pri 240 bolnikih z MCL, zdravljenih z bortezumibom v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP) v primerjavi z 242 bolniki, zdravljenimi z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom [R-CHOP], je bil relativno skladen s profilom, opaženim pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. Glavne razlike so opisane spodaj. Dodatno ugotovljena neželena učinka, povezana z uporabo kombiniranega zdravljenja (BR-CAP), sta bila okužba z virusom hepatitisa B (< 1%) in ishemija miokarda (1,3 %). Podobna pojavnost teh neželenih učinkov v obeh zdravljenih skupinah kaže, da ju ni možno pripisati samo uporabi bortezumiba. Opazne razlike v populaciji bolnikov z MCL v primerjavi z bolniki v študijah diseminiranega plazmocitoma so bile $\geq 5\%$ večja pojavnost hematoloških neželenih učinkov (nevtropenija, trombocitopenija, levkopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorična nevropatija, hipertenzija, zvišana telesna temperatura, pljučnica, stomatitis in bolezn las.

V preglednici 8 so navedeni ugotovljeni neželeni učinki s pogostnostjo $\geq 1\%$, ki je bila podobna ali večja v skupini BR-CAP in z najmanj verjetno ali možno vzročno povezanostjo s komponentami v skupini BR-CAP. Vključeni so tudi neželeni učinki, ugotovljeni v skupini BR-CAP, ki so na osnovi podatkov študij diseminiranega plazmocitoma in po mnenju raziskovalcev najmanj verjetno ali možno povezani z uporabo bortezumiba.

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena po klasifikaciji MedDRA, različica 16.

Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z BR-CAP v kliničnem preskušanju

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	pljučnica*
	Pogosti	sepsa (vključno s septičnim šokom)*, herpes zoster (vključno z diseminiranim in očesnim), okužba s herpes virusom*, bakterijske okužbe*, okužba zgornjih/spodnjih dihal*, glivična okužba *, herpes simpleks*
	Občasni	okužba z virusom hepatitisa B*, bronhopnevmonija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	trombocitopenija*, febrilna nevtropenija, nevtropenija *, levkopenija*, anemija*, limfopenija*
	Občasni	pancitopenija*
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost*
	Občasni	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	hipokaliemija*, nenormalne koncentracije glukoze v krvi *, hiponatriemija *, sladkorna bolezen*, zastajanje tekočine
	Občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	Pogosti	motnje spanja*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	periferna senzorična nevropatija, disestezija *, nevralgija*
	Pogosti	nevropatije*, motorična nevropatija*, izguba zavesti (vključno s sinkopo), encefalopatija*, periferna senzorična in motorična nevropatija, omotica*, disgevizija*, avtonomna nevropatija
	Občasni	neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja
Očesne bolezni	Pogosti	nenormalen vid *
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	disakuza (vključno s tinitusom)*
	Občasni	vertigo*, okvara sluha (vse do in vključno z gluhostjo)
Srčne bolezni	Pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*
	Občasni	srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	Občasni	sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea in bruhanje*, driska*, stomatitis*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v žrelu in grlu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*
	Občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	Občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	bolezni las*
	Pogosti	srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	Pogosti	okužba sečil *
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	povišana telesna temperatura*, izčrpanost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrzlica, reakcija na mestu injiciranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	Pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa

* združevanje več priporočenih terminov po klasifikaciji MedDRA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija virusa herpes zoster

Diseminirani plazmocitom

V B+M+P(bortezomib + melfalan + prednizon) skupini študije je protivirusna zdravila kot profilakso prejelo 26 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z B+M+P, je pri 17 % bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila kot profilakso, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3 % bolnikov.

Limfom plaščnih celic

V BR-CAP skupini študije je protivirusna zdravila prejelo 137 od 240 bolnikov (57 %). Pojavnost virusa herpes zoster v skupini BR-CAP je bila 10,7 % pri bolnikih, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila pa 3,6 % (glejte poglavje 4.4).

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Limfom plaščnih celic

Do okužbe, povzročene z HBV, s smrtnim izidom je prišlo pri 0,8 % (n = 2) bolnikov v skupini, ki ni prejela bortezomiba (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; skupina R-CHOP) in pri 0,4 % (n = 1) bolnikov v skupini, ki je prejela bortezomib v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (skupina BR-CAP). Celokupna pojavnost okužbe z virusom hepatitisa B je bila podobna pri bolnikih, zdravljenih z BR-CAP ali s R-CHOP (0,8 % v primerjavi z 1,2 %).

Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju

Diseminirani plazmocitom

Pojavnost periferne nevropatije v preskušanih bortezomiba pri uvajalnem zdravljenju v kombinaciji z deksametazonom (študija IFM-2005-01) ter deksametazonom in talidomidom (študija MMY-3010) je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 9: Pojavnost periferne nevropatije med uvajalnim zdravljenjem glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Pojavnost PN (%)				
Vse stopnje PN	3	15	12	45
≥ stopnja 2 PN	1	10	2	31
≥ stopnja 3 PN	< 1	5	0	5
Prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BDx = borteomib, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; BTDx = borteomib, talidomid, deksametazon; PN = periferna nevropatija

Opomba: periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija, periferna senzorična nevropatija, in polinevropatija.

Limfom plaščnih celic

Pojavnost periferne nevropatije pri kombiniranem zdravljenju v študiji LYM-3002 z borteomibom, skupaj z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (BR-CAP), je navedena v spodnji preglednici:

Preglednica 10: Pojavnost periferne nevropatije v študiji LYM-3002 glede na stopnjo toksičnosti in prekinitev zdravljenja zaradi periferne nevropatije

	<u>BR-CAP</u> (n = 240)	<u>R-CHOP</u> (n = 242)
Pojavnost PN (%)		
vse stopnje PN	30	29
≥ stopnja 2 PN	18	9
≥ stopnja 3 PN	8	4
prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	2	< 1

BR-CAP = borteomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin in prednizon; R-CHOP = rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; PN = periferna nevropatija

Periferna nevropatija vključuje priporočene termine: periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, periferna motorična nevropatija in periferna senzomotorična nevropatija.

Starejši bolniki z MCL

V skupini BR-CAP je bilo 42,9 % bolnikov starih 65-74 let in 10,4 % bolnikov, starih ≥ 75 let. Čeprav so bolniki, stari ≥ 75 let, slabše prenašali oba režima zdravljenja, tako BR-CAP kot R-CHOP, je bila stopnja resnih neželenih učinkov v skupini BR-CAP 68 % v primerjavi z 42 % v skupini R-CHOP.

Pomembne razlike v varnostnem profilu uporabe borteomiba v monoterapiji subkutano oz. intravensko

V študiji faze III so imeli bolniki, ki so prejeli borteomib subkutano za 13 % manjšo celokupno pojavnost neželenih učinkov zaradi uporabe zdravila, s stopnjo toksičnosti 3 ali več in za 5 % manjšo pojavnost prekinitev zdravljenja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli borteomib intravensko. Celokupna pojavnost driske, gastrointestinalne in abdominalne bolečine, asteničnih stanj, okužb zgornjih dihal in perifernih nevropatij je bila za 12 %-15 % manjša v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, kot v skupini, ki ga je prejela intravensko. Dodatno je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, pojavnost perifernih nevropatij stopnje 3 ali več za 10 % manjša in za 8 % manjša pojavnost prekinitev zdravljenja zaradi perifernih nevropatij, v primerjavi s skupino, ki je zdravilo prejela intravensko.

Šest odstotkov bolnikov je imelo lokalne reakcije na mestu subkutanega injiciranja, večinoma rdečico. Primeri so rešili v približno 6 dneh (mediana), dvema bolnikoma so morali prilagoditi odmere zdravila. Pri dveh bolnikih (1%) so se pojavile hude reakcije; en primer pruritusa in en primer rdečice.

Pojavnost primerov smrti med zdravljenjem je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 5 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 7 %. Pojavnost smrti zaradi napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je prejela zdravilo subkutano, 18 %, in v skupini, ki je prejela zdravilo intravensko, 9 %.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

V študiji so z borteomibom ponovno zdravili 130 bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma, ki so imeli vsaj delni odgovor na predhodno zdravljenje z borteomibom. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj), ki so se pojavili pri najmanj 25 % bolnikov so bili trombocitopenija (55 %), nevropatija (40 %), anemija (37 %), diareja (35 %) in zaprtje (28 %). Periferno nevropatijo (vseh stopenj) so opazili pri 40 %, periferno nevropatijo stopnje ≥ 3 pa pri 8,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih je bilo preveliko odmerjanje (odmerki so bili več kot dvakrat večji od priporočenega) povezano z akutnim pojavom simptomatične hipotenzije in trombocitopenije s smrtnimi izidi. Za predklinična farmakološka preskušanja kardiovaskularne varnosti zdravila glejte poglavje 5.3.

Specifični antidot za preveliko odmerjanje borteomiba ni znan. V primeru prevelikega odmerka borteomiba je treba spremljati bolnikove vitalne znake in uvesti ustrezne podporne ukrepe za vzdrževanje krvnega tlaka (npr.: tekočine, učinkovine, ki zvišujejo krvni tlak, in/ali inotropne učinkovine) in telesne temperature (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); oznaka ATC: L01XG01.

Mehanizem delovanja

Borteomib je zaviralec proteasoma. Izdelan je specifično za zaviranje kimotripsinske aktivnosti 26S proteasoma v sesalskih celicah. 26S proteasom je velik beljakovinski kompleks, ki razgradi ubikvitinske beljakovine. Pot prek kompleksa ubikvitin-proteasom ima pomembno vlogo pri uravnavanju presnove specifičnih beljakovin in tako ohranja homeostazo v celicah. Zavora 26S proteasoma preprečuje to ciljno proteolizo in vpliva na več signalnih kaskad v celici ter končno vodi do smrti rakave celice.

Borteomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10 μM borteomib ne zavira nobenega od številnih različnih pregledanih receptorjev in proteaz in je več kot 1.500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov drugouvrščeni prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili v pogojih *in vitro* in pri tem pokazali, da poteka disociacija borteomiba s proteasoma z razpolovnim časom $t_{1/2} = 20$ minut, kar pomeni, da je zavora proteasoma, ki jo doseže borteomib, povratna.

Zaviranje proteasoma z borteomibom vpliva na rakave celice na več načinov, vključno s spremembo regulatornih proteinov, ki nadzorujejo napredovanje celičnega cikla in aktivacijo nuklearnega faktorja kappa B (NF- κ B). Zavora proteasoma povzroči ustavitev celičnega cikla in apoptozo.

NF- κ B je transkripcijski faktor, katerega aktivacija je potrebna za mnoge stopnje nastanka tumorja, npr. za rast in preživetje celic, angiogenezo, interakcije med celicami in metastaziranje. Pri plazmocitomu borteomib vpliva na sposobnost plazmocitomskih celic za interakcijo z mikrookoljem kostnega mozga.

Raziskave so potrdile, da je borteomib citotoksičen za številne različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zavore proteasoma od normalnih. Borteomib je povzročil zmanjšanje rasti tumorja v pogojih *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z modelom diseminiranega plazmocitoma.

In vitro, *ex-vivo* in podatki iz živalskih modelov kažejo, da borteomib spodbuja diferenciacijo in aktivnost osteoblastov ter zavira osteoklaste. Te učinke so opazili pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z napredovalo osteolitično boleznijo, ki so prejeli borteomib.

Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev ali uporaba borteomiba ($1,3 \text{ mg/m}^2$ intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m^2) in prednizonom (60 mg/m^2) prispeva k podalšanju časa do napredovanja bolezni (Time To Progression-TTP) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m^2) in prednizonom (60 mg/m^2), pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1) odprto klinično študijo faze III (MMY-3002 VISTA) pri 682 bolnikih. Zdravljenje je trajalo največ 9 ciklov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 71 let, 50 % sodelujočih je bilo moških, 88 % belcev. Mediana ocene stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 %/25 %/8 %, mediano koncentracije hemoglobina 105 g/l in mediano števila trombocitov $221,5 \times 10^9/l$. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina $\leq 30 \text{ ml/min}$ (3 % v vsaki skupini študije).

Ob predhodno določenem času vmesne analize je bil dosežen primarni cilj (čas do napredovanja bolezni) in bolnikom v M+P kraku študije so ponudili zdravljenje z B+M+P. Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje. Mediana je bila 16,3 mesecev. Po 60,1 mesecih (mediana trajanja spremljanja) so posodobili podatke o končnem preživetju. Pri bolnikih v skupini B+M+P so opazili statistično značilno izboljšanje preživetja (HR - Hazard Ratio - razmerje ogroženosti) = 0,695; $p = 0,00043$), kljub kasnejšim terapijam, vključno s terapijo z borteomibom. Mediana preživetja v skupini B+M+P je bila 56,4 mesecev, v skupini M+P pa 43,1 mesecev. Podatki o učinkovitosti so navedeni v preglednici 11:

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravljenja po posodobljenih podatkih o končnem preživetju iz študije VISTA

Ocena učinkovitosti	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do napredovanja bolezni		
dogodki n (%)	101 (29)	152 (45)
mediana ^a (95% CI)	20,7 mesecev (17,6; 24,7)	15,0 mesecev (14,1; 17,9)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
dogodki n (%)	135 (39)	190 (56)
mediana ^a (95% CI)	18,3 mesecev (16,6; 21,7)	14,0 mesecev (11,1; 15,0)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Celokupno preživetje*		
dogodki (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mesecev (52,8; 60,9)	43,1 mesecev (35,3; 48,3)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stopnja odziva		
populacija ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zmanjšanje serumskega M-proteina		
populacija ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvega odziva pri CR + PR		
mediana	1,4 meseca	4,2 meseca
Mediana^a trajanja odziva		
CR ^f	24,0 mesecev	12,8 meseca
CR+PR ^f	19,9 meseca	13,1 meseca
Čas do naslednjega zdravljenja		
dogodki n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
mediana ^a (95% CI)	27 mesecev (24,7; 31,1)	19,2 mesecev (17,0; 21,0)
razmerje ogroženosti ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost ^c	< 0,000001	

^a Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti manjše kot 1 kaže prednost zdravljenja z VMP.

^c Nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β_2 -mikroglobulin, albumin in regija.

^d p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov.

^e Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.

^f CR = popolni odgovor (CR-Complete Response); PR = delni odgovor (PR-Partial Response), EBMT kriteriji.

^g Vsi randomizirani bolniki s sekrecijsko boleznijo.

* Preživetje na osnovi podatkov po 60,1 mesecih spremljanja.

CI = interval zaupanja (CI- Confidence Interval)

Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

Za potrditev varnosti in učinkovitosti uvajalnega zdravljenja z borteomibom v kombinacijah z dvema ali tremi kemoterapevtskimi učinkovinami, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s še nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom so izvedli dve randomizirani, odprti, multicentrični preskušnji faze III (IFM-2005-01, MMY-3010).

V študiji IFM-2005-01 so primerjali kombinacijo borteomiba in deksametazona [BDx, n = 240] s kombinacijo vinkristin-doksorubicin-deksametazon VDDx, n = 242]. Bolniki v skupini BDx so prejeli štiri 21-dnevne cikle zdravljenja. V vsakem ciklu so prejeli borteomib (1,3 mg/m² intravensko dvakrat na teden na 1., 4., 8. in 11. dan) in deksametazon (40 mg/dan, peroralno, 1. do 4. in 9. do 12. dan v 1. in 2. ciklu in 1. do 4. dan v 3. in 4. ciklu).

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. Mediana starost bolnikov v študiji je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. Mediana števila ciklov zdravljenja je bila 4 v obeh skupinah.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v CR+nCR v prid skupine, ki je prejela borteomib in deksametazon. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so zajemali stopnje odgovora po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: rezultati učinkovitosti študije IFM-2005-01

Ocena učinkovitosti	BDx	VDDx	OR; 95% CI; p vrednost ^a
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populacija)	n = 242 (ITT populacija)	
<i>RR (po uvedbi)</i>			
*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
<i>RR (po presaditvi)^b</i>			
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 zaupanja; CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor (nCR-near complete response); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT - Intent To Treat); RR = stopnja odgovora (RR – response rate); B = borteomib; BDx = borteomib in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odgovor (VGPR - very good partial response); PR = delni odgovor; OR = razmerje obetov (OR – odds ratio).

* Primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

^b Nanaša se na stopnjo odgovora po drugi presaditvi pri posameznikih, pri katerih je bila le-ta izvedena (42/240 [18 %] v skupini BDx in 52/242 [21 %] v skupini VDDx).

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z B.

V študiji MMY-3010 so primerjali uvajalno zdravljenje z borteomibom v kombinaciji s talidomidom in deksametazonom [BTDx, n = 130] s kombinacijo talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. Bolniki v skupini BTDx so prejeli šest 4-tedenskih ciklov zdravljenja. V vsakem ciklu so prejeli borteomib (1.3 mg/m² dvakrat na teden na 1., 4., 8., in 11. dan, ki mu sledi 17-dnevni premor od 12. do 28. dne),

deksametazon (40 mg peroralno na 1. do 4. dan in 8. do 11. dan) in talidomid (50 mg na dan peroralno na 1. do 14. dan, povečan odmerek 100 mg na 15. do 28. dan in potem povečan odmerek 200 mg na dan).

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81%) bolnikih v skupini BTDX in 78 (61%) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti. V skupini BTDX oziroma TDx je bila mediana starosti bolnikov 57 let oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BTDX je imelo 12 % bolnikov citogenetiko velikega tveganja v primerjavi s 16 % v skupini TDx. Mediana časa trajanja zdravljenja je bila 24 tednov in mediana števila ciklov zdravljenja je bila 6,0 v obeh skupinah. Primarni cilj študije glede učinkovitosti je bila stopnja odgovora po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično značilno razliko v prid kombinaciji bortezomiba z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni cilji študije glede učinkovitosti so vključevali rezultate časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - Progression-free survival) in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati so zbrani v preglednici 13.

Preglednica 13: rezultati učinkovitosti študije MMY-3010

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

CI = interval zaupanja; CR = popoln odgovor; nCR = skoraj popoln odgovor; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti; RR = stopnja odgovora; BTDX = bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odgovor; OR = razmerje obetov;

* primarni cilj študije

^a OR za stopnje odziva na osnovi Mantel-Haenszelove ocene razmerja obetov za stratificirane preglednice; p-vrednosti Cochran Mantel-Haenszelovega testa.

Opomba: OR > 1 kaže na prednost uvajalnega zdravljenja z bortezomibom.

Klinična učinkovitost pri relapsu ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost bortezomiba (injicirano intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m² so ovrednotili v dveh študijah: v randomizirani, primerjalni (primerjava z deksametazonom (Dex)) študiji faze III (APEX) pri 669 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste terapije ter v enodelni študiji faze II pri 202 bolnikih z relapsom ali z diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

Pri vseh bolnikih, tudi pri tistih, ki so pred tem že prejeli eno vrsto zdravljenja, je študija faze III zdravljenja z bortezomibom vodila do statistično značilno daljšega časa do napredovanja bolezni, statistično značilno podaljšanega preživetja in statistično značilno boljšega odziva na zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z deksametazonom (glejte preglednico 14). Kot rezultat predhodno načrtovane vmesne analize, so del preskušanja, v katerem so bolniki dobivali deksametazon zaključili v skladu s priporočilom komisije, ki je spremljala podatke. Bolnikom, ki so bili randomizirani na deksametazon so ponudili bortezomib, ne glede na status njihove bolezni. Zaradi te zgodnje zamenjave zdravila, znaša mediana trajanja spremljanja preživelih bolnikov 8,3 mesece. Tako pri bolnikih s plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, po prejšnji vrsti zdravljenja, kot pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bilo celokupno preživetje v skupini, ki je prejela bortezomib, statistično značilno daljše in odziv na zdravljenje je bil statistično značilno boljši.

245 (37%) izmed 669 vključenih bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Parametri odziva na zdravljenje, kot tudi čas do napredovanja bolezni (TTP) so bili, neodvisno od starosti, pri zdravljenju z

bortezomibom statistično značilno boljši. Ne glede na koncentracijo β_2 -mikroglobulina ob začetku zdravljenja, so se tudi vsi parametri učinkovitosti (čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje, kot tudi odziv na zdravljenje) v delu preskušanja z bortezomibom statistično značilno izboljšali.

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotavljala neodvisna komisija, ki je uporabila kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (European Bone Marrow Transplant Group). Mediana preživetja vseh bolnikov, vključenih v raziskavo je bila 17 mesecev (območje < 1 do 36+ mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečne mediane preživetja, ki jo pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32 % (10/32). Tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj pa so imeli stopnjo odziva 31 % (21/67).

Preglednica 14: Povzetek izidov bolezni v študijah faze III (APEX) in II

	faza III		faza III		faza III		faza II
	Vsi bolniki		1 predhodna vrsta zdravljenja		> 1 predhodna vrsta zdravljenja		≥ 2 predhodni vrsti zdravljenja
Časovno pogojeni dogodki	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,dnevi ([95 % CI])	189 ^b [148,211]	106 ^b [86,128]	212 ^d [188,267]	169 ^d [105,191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-letno preživetje,% [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
Najboljši odziv (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana trajanja odziva dnevi (meseči)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odziva CR + PR (dnevi)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacija oz. skupina bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)

^b p-vrednost iz stratificiranega testa log-rank; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi, p < 0,0001

^c Populacija oz. skupina bolnikov, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek raziskovalnega zdravila

^d p-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, korigiranega s faktorji stratifikacije; v analizi po vrsti zdravljenja ni bila vključena stratifikacija po terapevtski anamnezi

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

NA = ne velja za ta primer, NE = odziva ni bilo mogoče oceniti, TTP-čas do napredovanja bolezni

CI = interval zaupanja

B = bortezomib; Dex = deksametazon

CR = popolni odgovor; nCR = skoraj popolni odgovor; PR = delni odgovor; MR = minimalni odgovor (MR - Minimal response)

Bolniki v študiji faze II, ki niso dosegli optimalnega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji, so poleg bortezomiba lahko prejeli tudi deksametazon v velikih odmerkih. V skladu s protokolom so bolniki lahko prejeli deksametazon, če ni bilo pričakovanega odziva na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji. Odziv na zdravljenje so ocenili pri skupaj 74 bolnikih, ki so prejeli deksametazon v kombinaciji z bortezomibom. Pri 18 % bolnikov so dosegli odziv ali izboljšani odziv [MR (11 %) ali PR (7 %)] pri kombiniranem zdravljenju.

Klinična učinkovitost subkutanega dajanja bortezomiba bolnikom pri relapsu/diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

V odprti, randomizirani, študiji faze III na dveh enakovrednih skupinah so primerjali učinkovitost in varnost subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba. V študijo je bilo vključenih 222 bolnikov z relapsom/diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, randomiziranih 2:1 na bortezomib, z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine subkutano ali intravensko 8 ciklov zdravljenja. Bolniki, ki niso dosegli optimalnega odgovora (manj kot popolni odgovor [CR]) na zdravljenje z bortezomibom v monoterapiji po 4 ciklih zdravljenja, so prejeli 20 mg deksametazona na dan brez zdravila in po dajanju bortezomiba. Bolniki, ki so imeli na začetku študije stopnjo periferne nevropatije ≥ 2 ali število trombocitov $< 50,000/\mu\text{l}$, so bili izključeni. Skupaj so odziv na zdravljenje ocenili pri 218 bolnikih.

V študiji je bil dosežen primarni cilj, glede enakovrednosti, 42 % stopnja odziva (CR+PR) po 4 ciklih zdravljenja z bortezomibom v monoterapiji pri subkutani in intravenski uporabi. Sekundarna cilja študije glede učinkovitosti, povezana z odzivom in časom do dogodka, sta pokazala usklajene rezultate za subkutano in intravensko uporabo (preglednica 15).

Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba

	Bortezomib intravensko	Bortezomib subkutano
Odgovor preiskovane populacije	n=73	n=145
Stopnja odziva v 4. ciklu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrednost ^a	0.00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopnja odziva v 8. ciklu n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrednost ^a	0.0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili (ITT)^b	n=74	n=148
TTP, meseci	9.4	10.4
(95% CI)	(7.6, 10.6)	(8.5, 11.7)
razmerje tveganja (95% CI) ^c	0.839 (0.564, 1.249)	
p-vrednost ^d	0.38657	
Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci	8.0	10.2
(95% CI)	(6.7, 9.8)	(8.1, 10.8)
razmerje tveganja (95% CI) ^c	0.824 (0.574, 1.183)	
p-vrednost ^d	0.295	
1-letno celokupno preživetje (%)^e	76.7	72.6

(95% CI)	(64.1, 85.4)	(63.1, 80.0)
----------	--------------	--------------

^a p-vrednost podpira hipotezo glede enakovrednosti, da skupina s subkutano prejetim zdravilom zadrži najmanj 60 % stopnje odziva skupine z intravensko prejetim zdravilom

^b V študijo je bilo vključenih 222 preiskovancev; 221 preiskovancev se je zdravilo z borteomibom

^c Ocena razmerja ogroženosti temelji na modelu po Cox-u, prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

^d Log-rank test prilagojen na osnovi stratifikacijskih faktorjev: ISS razvrstitvi in številu predhodnih zdravljenj.

¹ Mediano trajanje nadaljevanja zdravljenja je 11,8 mesecev.

Bortezomib v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom (študija DOXIL-MMY-3001)

Pri 646 bolnikih je bila opravljena randomizirana, odprta, multicentrična študija faze III pri vzporednih skupinah, v kateri so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z borteomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z borteomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med zdravljenjem z antraciklini. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka pa OS in ORR (CR+PR). S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve študije kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45 % (95 % CI; od 29 do 57 %, $p < 0,0001$) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo z borteomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo borteomib, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z borteomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili končni, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo. Končna analiza OS po mediani spremljanja bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljene samo z borteomibom je bila mediana OS 30,8 mesecev (95 % CI; 25,2-36,5 mesecev), za bolnike, zdravljene z borteomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 mesecev (95 % CI; 28,9-37,1 meseca).

Bortezomib v kombinaciji z deksametazonom

Pri bolnikih z napredujočim diseminiranim plazmocitomom ne obstaja neposredna primerjava med zdravljenjem z borteomibom v monoterapiji in zdravljenjem z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom. Zato je bila opravljena statistična analiza izenačenih parov, ki je primerjala rezultate nerandomizirane skupine zdravljene z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom (odprta študija faze II; MMY-2045) z rezultati zdravljenja z borteomibom v različnih študijah faze III (M34101-039 [APEX] in DOXIL MMY-3001) za enako indikacijo.

Analiza izenačenih parov je statistični postopek v katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. borteomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo borteomib) po parih tako, da na osnovi nerandomiziranih podatkov izločimo moteče dejavnike, ki lahko vplivajo na oceno učinkov zdravljenja.

Definiranih je bilo stosedemindvajset izenačenih parov bolnikov. Analiza je dokazala izboljššan ORR (CR+PR) (razmerje obojev 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (razmerje ogroženosti 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (razmerje ogroženosti 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pri zdravljenju z borteomibom v kombinaciji z deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem z borteomibom v monoterapiji.

Na voljo so le omejeni podatki o ponovnem zdravljenju z borteomibom pri bolnikih s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma.

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z borteomibom so izvedli odprto študijo faze II MMY-2036 (RETRIEVE) z eno skupino pri stotrideset bolnikih (starih ≥ 18 let) z diseminiranim plazmocitomom. Bolnike, ki so predhodno imeli vsaj delni odgovor na režim zdravljenja z borteomibom so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju, so borteomib uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, 1,3 mg/m² (n = 93) ali $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan

vsake tri tedne, največ 8 ciklov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. ciklu zdravljenja je skupaj z bortezumibom prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih ciklih zdravljenja z bortezumibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarna ocena učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odgovor na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odgovora (CR+PR) 38,5 % (95% CI: 30,1; 47,4).

Klinična učinkovitost zdravila pri bolnikih s predhodno nezdravljenim limfomom plaščnih celic (MCL)

V randomizirani, odprti študiji faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost bortezumiba v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (BR-CAP; n = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; n = 244). Bolniki v skupini BR-CAP so prejeli bortezumib (1,3 mg/m² na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina intravensko na 1. dan in 100 mg/m² prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z bortezumibom. Bolniki, ki so dosegli odgovor šele v 6. ciklu, so prejeli dva dodatna cikla zdravljenja.

Primarna ocena učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (Independent Review Committee - IRC). Sekundarna ocena je vključevala čas do napredovanja bolezni (TTP), čas do naslednjega zdravljenja limfoma (time to next anti-lymphoma treatment - TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (duration of treatment free interval - TFI), celokupno stopnjo odziva (overall response rate - ORR) in stopnjo popolnega odziva (complete response - CR/CRu), celokupno preživetje (overall survival - OS) in trajanje odziva.

Bolniki v obeh skupinah so na splošno imeli podobne demografske in bolezenske značilnosti: mediana starost bolnikov je bila 66 let, 74 % je bilo moških, 66 % je bilo belcev in 32 % azijcev, 69 % bolnikov je imelo pozitivno aspiracijo kostnega mozga in/ali pozitivno biopsijo kostnega mozga za MCL, 54 % bolnikov je imelo vrednost mednarodnega prognostičnega indeksa (International Prognostic Index-IPI) ≥ 3 in 76 % bolnikov je bilo v IV stadiju bolezni. Trajanje zdravljenja (mediana = 17 tednov) in trajanje nadaljnega spremljanja bolnikov (mediana = 40 mesecev) sta bila primerljiva v obeh zdravljenih skupinah. Bolniki so prejeli mediano 6 ciklov zdravljenja v obeh skupinah. 14 % preiskovancev iz skupine BR-CAP in 17% bolnikov iz skupine R-CHOP je prejelo 2 dodatna cikla zdravljenja. Večina bolnikov v obeh skupinah je zdravljenje zaključila, 80 % v skupini BR-CAP in 82 % v skupini R-CHOP. Rezultati učinkovitosti so podani v preglednici 16:

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti zdravlila v študiji LYM-3002

Učinkovitost	BR-CAP	R-CHOP	
n: bolniki (ITT)	243	244	
Preživetje brez napredovanja bolezni (IRC)^a			
dogodki n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63
mediana ^c (95 % CI) (meseči)	24,7 (19,8;31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) p-vrednost ^d < 0,001
Stopnja odziva			
n: odgovor preiskovanih bolnikov	229	228	
Celokupni popolni odgovor (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost ^g = 0,007
Celokupni odgovor (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost ^g = 0,275

^a Na osnovi ocene neodvisnega odbora (Independent Review Committee-IRC) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).

^b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^c Ocena po metodi Kaplan-Meier.

^d Na osnovi Log rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^e Uporabljen je Mantel-Haenszelova ocena razmerja obov za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obov (odds ratio-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.

^f Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.

^g vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.

^h Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDH.

CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor; PR = delni odgovor; CI = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje obov; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51; p < 0,001). Opazili so statistično značilno korist (p < 0,001) v skupini BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediana trajanja popolnega odgovora je bila 42,1 meseca v skupini BR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odgovora je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini BR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končna analiza OS je bila izvedena po sledenju, ki je mediano trajalo 82 mesecev. Mediana OS je bila v skupini BR-CAP 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 mesecev v skupini R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Opažena končna mediana razlika v OS med dvema zdravljema skupinama je bila 35 mesecev.

Bolniki, s predhodno zdravljeno amiloidozo lahkih verig (AL amiloidoza)

V odprti, ne-randomizirani študiji faze I/II so ugotavljali varnost in učinkovitost borteomiba pri bolnikih, s predhodno zdravljeno AL amiloidozo. Med študijo se niso pokazali dodatni varnostni pomisleki o varnosti zdravljenja. Uporaba borteomiba ni povečala poškodb tarčnih organov (srce, ledvice, jetra). Pri analizi učinkovitosti, merjene s hematološkim odzivom (M-protein), pri 49 bolnikih, pri katerih je bila mogoča ocena in so prejeli največje dovoljene odmerke 1,6 mg/m² na teden in 1,3 mg/m² dvakrat na teden, je bila stopnja odziva 67,3 % (vključno z deležem CR 28,6 %). Skupna stopnja 1-letnega preživetja za skupino bolnikov, ki sta prejeli ta dva odmerka, je bila 88,1 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z borteomibom za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom plaščnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V preskušanju varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike faze II z eno skupino, ki jo je izvedla Skupina za otroško onkologijo (COG - Children's Oncology Group) so ocenili delovanje bortezomiba, ki so ga dodali k ponovno uvedeni indukcijski kemoterapiji z več zdravili pri pediatričnih in mladih odraslih bolnikih z limfatičnimi malignomi (s pre-B-celično akutno limfoblastno levkemijo [ALL], T-celično ALL in T-celičnim limfoblastnim limfomom [LL]). Bolnikom so ponovno uvedli učinkovito indukcijsko kemoterapijo z več zdravili v 3 sklopih. Bolniki so prejeli bortezomib le v 1. in 2. sklopu zdravljenja, da so se izognili prekrivanju toksičnih učinkov z drugimi, sočasno danimi zdravili v 3. sklopu zdravljenja.

Popolni odgovor (CR-Complete Response) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom v manj kot 18 mesecih po diagnozi (n = 27) je bil delež popolnih odgovorov 67 % (95 % CI: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44 % (95 % CI: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in relapsom po 18-36 mesecev po diagnozi (n = 33) je bil delež popolnih odgovorov 79 % (95 % CI: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73 % (95 % CI: 54, 85). Delež popolnih odgovorov pri bolnikih s prvo ponovitvijo s T-celično ALL (n = 22) je bil 68 % (95 % CI: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67 % (95 % CI: 42, 83). Poročani podatki ne dovoljujejo dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starosti 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku bortezomiba standardni pediatrični pre B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z dodanim bortezomibom so se naslednji neželeni učinki (stopnje ≥ 3) pojavili pogosteje kot v predhodni kontrolni študiji, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3 % proti 0 %), ileus (2,1 % proti 0 %), hipoksija (8 % proti 2 %). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tej študiji ni na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje ≥ 3 (24 % proti 19 % v 1. sklopu in 22 % proti 11 % v 2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17 % proti 8 % v 2. sklopu), hipokaliemije (18 % proti 6 % v 1. sklopu in 21 % proti 12 % v 2. sklopu) in hiponatriemije (12 % proti 5 % v 1. sklopu in 4 % proti 0 v 2. sklopu).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,0 mg/m² in 1,3 mg/m² 11 bolnikom z diseminiranim plazmocitomom in očistkom kreatinina večjim kot 50 ml/min, sta bili povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij bortezomiba po prvem odmerku 57 in 112 ng/ml. Pri ponovljenih odmerkih so bile povprečne vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij v razponu 67 do 106 ng/ml pri odmerku 1,0 mg/m² in 89 do 120 ng/ml pri odmerku 1,3 mg/m².

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom se po intravenski bolusni ali subkutani injekciji pri odmerku 1,3 mg/m² (n = 14 pri skupini, ki je prejela zdravilo intravensko in n=17 pri skupini, ki je prejela zdravilo subkutano) je bila skupna sistemska izpostavljenost po ponovljenem odmerku (AUC_{zadnji}) ekvivalentna pri subkutanem in intravenskem dajanju. C_{max} je bila po subkutanem dajanju (20,4 ng/ml) nižja kot pri intravenskem (223 ng/ml). Stopnja geometrične sredine AUC_{zadnji} je bila 0,99 in 90 % intervali zaupanja 80,18 %-122,80 %.

Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem dajanju odmerkov 1,0 mg/m² ali 1,3 mg/m² bolnikom z diseminiranim plazmocitomom je bil povprečni volumen porazdelitve (Vd) 1,659 l do 3,294 l. To nakazuje, da se bortezomib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine povprečno 82,9 % v človeški plazmi. Delež bortezomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

Biotransformacija

In vitro študije na človeških jetrnih mikrosomih in izocimih citokroma P450 z izraženo človeško cDNA kažejo, da se bortezomib v prvi vrsti oksidativno presnovi z encimi citokroma P450, 3A4, 2C19 in 1A2. Najpomembnejša pot presnove je odcepitev bora, pri čemer nastaneta dva presnovka, ki se nato hidroksilirata do številnih presnovkov. Presnovka, ki nastaneta po odcepitvi bora ne delujeta kot zaviralca 26S proteasoma.

Izločanje

Po ponavljajočih odmerkih je bil razpon razpolovnih časov ($t_{1/2}$) bortezomiba 40-193 ur. V primerjavi s ponovljenimi odmerki, se bortezomib po prvem odmerku hitreje izloči iz telesa. Po odmerku 1,0 mg/m² je povprečni celotni očistek telesa po prvem odmerku znašal 102 l/h in 112 l/h po odmerku 1,3 mg/m². Po ponovljenih odmerkih je bil razpon 15 do 32 l/h za odmerek 1,0 mg/m² in 18 do 32 l/h za odmerek 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Okvara jeter

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetiko bortezomiba v odmerkih od 0,5 do 1,3 mg/m² so ocenjevali v študiji faze I med prvim ciklom zdravljenja, ki je vključevala 61 bolnikov s primarno solidnimi tumorji in različnimi stopnjami jetrne okvare.

Ob primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni bilo sprememb v povprečnem, na odmerek normaliziranem AUC bortezomiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so se vrednosti povprečnega, na odmerek normaliziranega AUC povečale za 60 %. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro so priporočeni manjši začetni odmerki. Te bolnike je potrebno tudi skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so izvedli študijo farmakokinetike. Bolnike so glede na vrednost očistka kreatinina (CrCL) razdelili v naslednje skupine: normalno delovanje ledvic (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m², n = 12), blaga okvara ledvic (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), zmerna okvara ledvic (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9), resna okvara ledvic (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). V študijo je bila vključena tudi skupina bolnikov na dializi, ki so prejeli zdravilo po dializi (n = 8). Bolniki so dvakrat na teden prejeli intravenske odmerke bortezomiba v odmerku od 0,7 do 1,3 mg/m². Izpostavljenost bortezomibu (AUC in C_{max} normalizirana glede na odmerek) je bila primerljiva med vsemi skupinami (glejte poglavje 4.2).

Starost

Farmakokinetiko bortezomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m² dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2-16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) ali z akutno mieloidno levkemijo (AML - Acute Myeloid Leukemia). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek bortezomiba zveča z zvečanjem telesne površine (BSA - Body Surface Area). Geometrični povprečni očistek (%CV) je bil 7,79 l/h/m² (25 %), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju 834 l/m² (39 %), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44 %). Po prilagoditvi glede na BSA, drugi demografski dejavniki kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek bortezomiba. Očistek bortezomiba normaliziran na BSA je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, ki so ga opazili pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij z uporabo ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO celic) je bil bortezomib v koncentraciji le 3,125 µg/ml, ki je bila najmanjša ovrednotena koncentracija, pozitiven na klastogeno aktivnost (strukturne kromosomske aberacije). Bortezomib se ni izkazal za genotoksičnega v *in vitro* preskusu mutagenosti (Amesov preskus) in v *in vivo* mikronukleusnem preskusu pri miših.

Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za samice, vendar ni bilo neposredne embriofetalne toksičnosti pri odmerkih, manjših od tistih, ki so bili toksični za mater. Študije plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje

reproduktivnih tkiv v študijah splošne toksičnosti. V 6-mesečni študiji na podganah so opažali degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi bortezomib lahko vplival na plodnost samic ali samcev. Študije peri- in postnatalnega obdobja niso opravili.

V študijah splošne toksičnosti z več cikli zdravljenja na podganah in opicah so bili poglavitni tarčni organi prebavila s posledičnim bruhanjem in/ali drisko, ter krvotvorna in limfatična tkiva s posledičnim zmanjšanjem števila krvnih celic v periferni krvi, zmanjšanjem limfatičnega tkiva ter hipocelularnostjo kostnega mozga, periferno nevropatijo (ki so jo opažali pri opicah, miših in psih) s prizadetostjo senzoričnih živčnih končičev in blagimi spremembami ledvic. Po ukinitvi zdravljenja so ugotavljali delno do popolno okrevanje vseh navedenih tarčnih organov.

Na osnovi rezultatov študij na živalih je prehajanje bortezomiba preko krvnomožganske pregrade majhno oz zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti zdravila pri opicah in psih kažejo povezavo med intravenskimi odmerki, ki so bili dva- do trikrat večji od priporočenega kliničnega odmerka (v mg/m²), in povišanem srčne frekvenca, zmanjšanjem kontraktibilnosti srca, hipotenzijo in smrtjo. Psi z zmanjšano kontraktibilnostjo srca in hipotenzijo so se odzvali na učinkovine s pozitivnim inotropnim ali presorskim delovanjem. Pri psih so zaznali tudi majhno povečanje v korigiranem QT intervalu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirana raztopina:

Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml ter 2,5 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

10 ml, prozorna, steklena viala, steklo tipa I, s sivim zamaškom iz klorobutilne gume in rumeno aluminijasto zaporko, ki vsebuje 2,5 mg bortezomiba.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

10 ml, prozorna, steklena viala, steklo tipa I, s sivim zamaškom iz klorobutilne gume in modro aluminijasto zaporko, ki vsebuje 3,5 mg bortezomiba.

Viala je v pladnju, zaprtem s folijo. Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Bortezomib je citotoksičen, zato je potrebna previdnost med njegovo pripravo in ravnanjem. Priporočamo uporabo rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečimo stik zdravila s kožo.

Pri delu z bortezomibom morate ves čas strogo upoštevati **aseptično pripravo**, ker zdravilo ne vsebuje konzervansov.

Nenamerno intratekalno dajanje bortezomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje se daje samo intravensko, zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje pa intravensko ali subkutano. Bortezomiba se ne sme dajati intratekalno.

Navodila za rekonstitucijo raztopine

Bortezomib mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Intravensko injiciranje

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 2,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji, 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati s 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji, 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Subkutano injiciranje

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji, vsak ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji, vsak ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite če vsebuje morebitne delce in če je spremenila barvo. Če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce v raztopini, jo morate zavreči.

Odlaganje

Bortezomib je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14. november 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Nemčija

Ali

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poljska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E 421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po rekonstituciji.

Za enkratno uporabo.

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

Intravenska uporaba: dodajte 1 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO

Rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXPSIR

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1397/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
Za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično.
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E 421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za subkutano ali intravensko uporabo po rekonstituciji.

Za enkratno uporabo.

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

Subkutana uporaba: dodajte 1 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 2,5 mg/ml.

Intravenska uporaba: dodajte 2,5 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO

Rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1397/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
Za subkutano ali intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično.
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in boronske kisline).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E 421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za subkutano ali intravensko uporabo po rekonstituciji.

Za enkratno uporabo.

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

Subkutana uporaba: dodajte 1,4 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 2,5 mg/ml.

Intravenska uporaba: dodajte 3,5 ml sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida za končno koncentracijo 1 mg/ml.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO

Rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli, zaščiteno pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/19/1397/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
Za subkutano ali intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3,5 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično.
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje bortezomib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bortezomib Fresenius Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje učinkovino bortezomib, ki je zaviralec proteasomov. Proteasomi imajo pomembno vlogo pri nadzoru delovanja in rasti celic. Z zaviranjem njihovega delovanja lahko bortezomib uniči rakave celice.

Bortezomib se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (rak kostnega mozga) pri bolnikih, starejših od 18 let:

- samostojno ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali deksametazonom pri bolnikih, pri katerih se je bolezen poslabšala (je napredovala) po tem, ko so prejeli vsaj eno predhodno vrsto zdravljenja in presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni bila uspešna ali ni primerna.
- v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri njih kemoterapija v velikih odmerkih, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic ni primerna.
- v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom skupaj s talidomidom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pred kemoterapijo v velikih odmerkih in pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje).

Bortezomib se uporablja za zdravljenje limfoma plaščnih celic (redka oblika raka, ki prizadene bezgavke) pri bolnikih, starih 18 let in več, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni primerna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

Ne uporabljajte bortezomiba

- če ste alergični na bortezomib, bor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določene hude težave s pljuči ali srcem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku povejte, če:

- imate majhno število rdečih (eritrocitov) ali belih (levkocitov) krvnih celic,
- imate težave s krvavitvami in/ali majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi,
- imate drisko, ste zaprti, vam je slabo ali bruha,

- ste v preteklosti kdaj izgubljali zavest, bili omotični ali ste imeli vrtoglavico,
- imate težave z ledvicami,
- imate zmerne do hude težave z jetri,
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave z odrevenelostjo, mravljinca ali bolečino v dlaneh ali stopalih (nevropatija),
- imate težave s srcem ali s krvnim tlakom,
- ste zasopli ali kašljate,
- imate epileptične napade,
- opazite pasasti izpuščaj (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu),
- imate simptome sindroma razpada tumorja kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida ali ste zasopli,
- doživite izgubo spomina, imate težave z razmišljanjem, s hojo ali se vam poslabša vid. To so lahko znaki resne okužbe možganov. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in vas podrobno spremljal.

Pred in med zdravljenjem z borteomibom vam bodo redno pregledovali kri, in tako spremljali število krvnih celic.

Če imate limfom pljučnih celic in prejimate rituksimab skupaj z borteomibom, zdravniku povejte če:

- menite, da imate ali ste kdaj že imeli okužbo z virusom hepatitisa. Pri bolnikih, ki so bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko bolezen ponovno izbruhne, kar je lahko v redkih primerih smrtno. Če ste preboleli okužbo z virusom hepatitisa B, vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov aktivnega hepatitisa B.

Preden začnete zdravljenje z borteomibom preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete skupaj z borteomibom. Če jemljete talidomid, morate biti še posebej pozorni na zahteve po testiranju in preprečevanju nosečnosti (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Otroci in mladostniki

Borteomiba se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker njegovega vpliva nanje ne poznamo.

Druga zdravila in borteomib

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno morate svojega zdravnika obvestiti, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero izmed naslednjih učinkovin:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- ritonavir, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja pri depresiji ali drugih stanjih
- peroralne antidiabetike

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči zdravila Borteomib Fresenius Kabi ne smete prejeti, razen, če je to nujno potrebno.

Moški in ženske, ki prejema borteomib, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in do 3 mesece po zdravljenju. Če kljub tem ukrepom zanosite, takoj obvestite zdravnika.

Med uporabo borteomiba ne smete dojiti. Ko zaključite zdravljenje se z zdravnikom pogovorite o tem, kdaj je varno ponovno začeti z dojenjem.

Talidomid povzroča prirojene poškodbe in smrt ploda. Če jemljete bortezomib v kombinaciji s talidomidom, morate upoštevati program za preprečevanje nosečnosti, ki velja za talidomid (glejte navodilo za uporabo talidomida).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bortezomib lahko povzroči utrujenost, omotičnost, omedlevico ali zamegljen vid. Če imate navedene neželene učinke ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev, pa tudi če neželenih učinkov nimate morate, vseeno biti previdni.

3. Kako uporabljati zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi vaše telesne višine in mase (telesne površine). Običajni začetni odmerek bortezomiba je 1,3 mg/m² telesne površine dvakrat na teden. Glede na vaš odziv na zdravljenje, pojavnost določenih neželenih učinkov in morebitne druge bolezni (npr. težave z jetri) lahko zdravnik spremeni odmerek in število ciklov zdravljenja.

Napredovali disseminirani plazmocitom

Kadar se bortezomib uporablja samostojno, boste prejeli 4 odmerke tega zdravila. Odmerke vam bodo injicirali intravensko (v veno) 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil 10-dnevni premor zdravljenja. To 21-dnevno obdobje (3 tedne) je en cikel zdravljenja. Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Lahko pa boste bortezomib prejeli skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta pegilirani liposomski doksorubicin ali deksametazon.

Ko boste prejeli bortezomib skupaj s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, boste prejeli bortezomib intravensko v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Pegilirani liposomski doksorubicin boste prejeli v odmerku 30 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije na 4. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja, po injekciji bortezomiba.

Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Če boste prejeli bortezomib skupaj z deksametazonom, boste prejeli bortezomib intravensko v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Odmerek 20 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Diseminirani plazmocitom, ki še ni bil zdravljen

Če vam diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in presaditev krvotvornih matičnih celic za vas ni primerna, boste prejeli bortezomib intravensko skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta melfalan in prednizon.

V tem primeru traja en cikel 42 dni (6 tednov). Prejeli boste do 9 ciklov zdravljenja (54 tednov).

- V ciklih 1 do 4 se bortezomib daje dvakrat na teden, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan.

- V ciklih 5 do 9 se bortezomib daje enkrat na teden, 1., 8., 22. in 29. dan.

Melfalan (v odmerku 9 mg/m²) in prednizon (v odmerku 60 mg/m²) se dajeta peroralno na 1., 2., 3 in 4 dan prvega tedna vsakega cikla zdravljenja.

Če pri vas diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in je presaditev krvotvornih matičnih celic za vas primerna, boste kot uvajalno zdravljenje prejeli bortezomib intravensko v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom in talidomidom.

Če boste prejeli bortezomib skupaj z deksametazonom, boste prejeli bortezomib intravensko v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Odmerek 40 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom. Prejeli boste 4 cikle zdravljenja (12 tednov).

Če jemljete bortezomib skupaj z talidomidom in deksametazonom, traja en cikel zdravljenja

28 dni (4 tedne). Deksametazon boste prejeli peroralno v odmerku 40 mg na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja z borteomibom. Talidomid boste prejeli peroralno vsak dan v odmerku 50 mg na dan do 14. dneva prvega cikla zdravljenja. Če boste odmerek dobro prenašali, se ga lahko poveča na 100 mg na dan od 15. do 28. dneva in od drugega cikla zdravljenja naprej še na 200 mg na dan. Lahko boste prejeli do 6 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Limfom plaščnih celic, ki še ni bil zdravljen

Če vam limfoma plaščnih celic še niso zdravili, boste borteomib prejeli intravensko, skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom. Borteomib boste prejeli intravensko na 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil premor brez zdravljenja. Trajanje enega cikla zdravljenja je 21 dni (3 tedne). Prejeli boste lahko do največ 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Naslednja zdravila boste prejeli 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla zdravljenja z borteomibom v obliki intravenske infuzije:

375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosamida in 50 mg/m² doksorubicina.

Prednizon boste prejeli peroralno v odmerku 100 mg/m² na 1., 2., 3., 4. in 5. dan cikla zdravljenja z borteomibom.

Kako boste prejeli borteomib

To zdravilo se daje samo v veno (intravensko). Borteomib vam bo injiciral zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo citotoksičnih zdravil.

Borteomib je v obliki praška, ki ga je potrebno raztopiti pred injiciranjem. To bo naredil zdravstveni delavec. Nastalo raztopino se nato injicira v veno. Injiciranje v veno je hitro in traja 3 do 5 sekund.

Če ste prejeli večji odmerek borteomiba, kot bi smeli

To zdravilo vam bo injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra zato ni verjetno, da bi ga lahko prejeli preveč. V primeru prevelikega odmerjanja vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava neželenih učinkov.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh učinkov so lahko resni.

Če prejimate borteomib za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma ali limfoma plaščnih celic, takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- mišični krči, mišična šibkost
- zmedenost, izguba ali motnje vida, slepota, epileptični napadi, glavoboli
- zasoplost, otekanje nog ali spremembe srčnega utripa, visok krvni tlak, utrujenost, omedlevica
- kašelj in težave z dihanjem ali tiščanje v prsnem košu

Zdravljenje z borteomibom lahko zelo pogosto povzroči zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic. Zato vam bodo pred in med zdravljenjem z borteomibom, redno pregledovali kri in tako preverjali število vaših krvnih celic. Lahko boste imeli zmanjšanje števila:

- krvnih ploščic, zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za podplutbe ali krvavitve brez očitnih poškodb (npr.: krvavitve v črevesju, želodcu, ustih in dlesnih ali krvavitve v možganih ali jetrih).
- rdečih krvnih celic, kar lahko vodi v anemijo, s simptomi kot sta utrujenost in bledica.
- belih krvnih celic in boste tako bolj dovzetni za okužbe ali gripi podobne simptome.

Če prejimate borteomib za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh
in stopalih, zaradi poškodbe živca
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic (glejte zgoraj)
- zvišana telesna temperatura
- slabost (navzea) ali bruhanje, izguba apetita
- zaprtje z napenjanjem ali brez (lahko hujša oblika)
- driska: če se to zgodi, morate piti več vode kot običajno. Vaš zdravnik vam bo morda dal tudi zdravilo za obvladovanje driske.
- utrujenost, občutek šibkosti
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizek krvni tlak, nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko povzroči omedlevico
- visok krvni tlak
- zmanjšano delovanje ledvic
- glavobol
- splošno slabo počutje, bolečina, vrtoglavica, omotičnost, občutek šibkosti ali izguba zavesti
- drgetanje
- okužbe, vključno s pljučnico, okužbo dihal, bronhitisom, glivičnimi okužbami, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- bolečine v prsnem košu, zasoplost pri telesnem naporu
- različne oblike izpuščaja
- srbenje kože, otekline na koži ali suha koža
- rdečica obraza ali pokanje drobnih kapilar
- pordelost kože
- dehidracija
- zgaga, napenjanje, spahovanje, vetrovi, bolečine v trebuhu, krvavitev v črevesju ali želodcu
- spremembe v delovanju jeter
- vnetje ust ali ustnic, suha usta, razjede v ustih ali bolečine v grlu
- izguba telesne mase, izguba okusa
- mišični krči, oslabelost mišic, bolečine v okončinah
- zamegljen vid
- okužba veznice (zunanje plasti) očesa in vek (konjunktivitis)
- krvavitve iz nosu
- težave s spanjem, znojenje, tesnoba, nihanje razpoloženja, depresivno razpoloženje, nemir ali vznemirjenost, spremembe v vašem duševnem stanju, dezorientiranost
- otekanje telesa, vključno z otekanjem okoli oči in ostalih delov telesa

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- ledvična odpoved
- vnetje ven, krvni strdki v venah in pljučih
- motnje v strjevanju krvi
- nezadostna cirkulacija
- vnetje srčne ovojnice ali nabiranje tekočine okoli srca
- okužbe, vključno z okužbo sečil, gripa, okužba s herpes virusom, ušesne okužbe in celulitis
- krvavo blato, krvavitve iz sluznic, npr. v ustih, nožnici
- možganskožilne bolezni
- paraliza, krči, padci, motnje gibanja, nenormalen, spremenjen ali zmanjšan občutek (otip, sluh, okus, vonj), motnje pozornosti, tresenje, trzanje

- vnetje sklepov (artritis), vključno z vnetjem sklepov prstov na roki in nogi ter čeljusti
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje
- kolcanje, motnje govora
- povečano ali zmanjšano nastajanje urina (zaradi poškodbe ledvic), boleče odvajanje urina ali kri/proteini v urinu, zadrževanje tekočine
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost, poslabšanje ali izguba spomina
- preobčutljivost
- poslabšanje sluha, gluhost ali zvenenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- hormonske motnje, ki lahko vplivajo na absorpcijo soli in vode
- preveč aktivna žleza ščitnica
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- draženje ali vnetje oči, prekomerno solzne oči, boleče oči, suhe oči, okužbe oči, zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekale veke, izcedek iz oči, motnje vida, krvavitve v očesu
- otekale bezgavke
- okorelost sklepov ali mišic, občutek težkosti, bolečine v dimljah
- izpadanje las ali nenormalna tekstura las
- alergijske reakcije
- pordelost ali bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v ustih
- okužbe ali vnetja v ustih, razjede v ustih, požiralniku, želodcu in črevesju, ki jih včasih spremlja bolečina ali krvavitve, počasno gibanje črevesja (vključno z zaporo), nelagodje v trebuhu ali požiralniku, oteženo požiranje, bruhanje krvi
- okužbe kože
- bakterijske in virusne okužbe
- okužba zob
- vnetje trebušne slinavke, zapora žolčevoda
- bolečina v spolovilih, motnje pri doseganju erekcije
- zvečanje telesne mase
- žeja
- vnetje jeter (hepatitis)
- zapleti na mestu injiciranja ali zapleti, povezani z uporabo katetra
- kožne reakcije in bolezni (ki so lahko hude in življenjsko nevarne), kožne razjede
- modrice, padci in poškodbe
- vnetje krvnih žil ali krvavitve iz krvnih žil, ki se lahko kaže z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi pikami (najpogosteje na nogah) do velikimi, modricam podobnimi podkožnimi ali tkivnimi lisami
- nerakave ciste
- hudo reverzibilno stanje možganov s krči, visokim krvnim tlakom, glavoboli, utrujenostjo, zmedenostjo, slepoto in drugimi težavami z vidom.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- težave s srcem, ki vključujejo srčni infarkt, angino pectoris (stiskanje v prsnem košu)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)
- rdečica
- sprememba barve ven
- vnetje hrbtenjačnega živca
- težave z ušesi, krvavitve iz ušesa
- premalo aktivna ščitnica
- Budd-Chiarjev sindrom (klinični simptomi, ki jih povzroča blokada jetrnih ven)
- spremembe v delovanju ali nenormalno delovanje črevesja
- krvavitve v možganih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)

- znaki resne alergijske reakcije (anafilaktični šok), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje in kolaps
- bolezni dojk
- poškodbe nožnice
- otekanje spolovil
- nezmožnost prenašanja alkohola
- hiranje ali izguba telesne mase
- zvečan apetit
- fistula
- nabiranje tekočine v sklepih
- cista sklepne ovojnice (sinovialna cista)
- zlomi
- razkroj mišičnih vlaken, ki vodi do drugih zapletov
- otekanje jeter, krvavitev v jetrih
- rak ledvic
- luskavici podobno obolenje kože
- kožni rak
- bledica kože
- povečanje števila krvnih ploščic ali plazmatk v krvi (vrsta belih krvnih celic)
- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- nenormalna reakcija na transfuzijo krvi
- delna ali popolna izguba vida
- zmanjšana želja po spolnosti
- slinjenje
- izbuljene oči
- občutljivost na svetlobo
- hitro dihanje
- bolečina v danki
- žolčni kamni
- kila
- poškodbe
- krhki ali lomljivi nohti
- nenormalno kopičenje beljakovin v vitalnih organih
- koma
- razjede v črevesju
- odpoved več organov
- smrt

Če prejimate borteomib skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje limfoma plaščnih celic, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pljučnica
- izguba apetita
- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh ali stopalih, zaradi poškodbe živca
- slabost (navzea) ali bruhanje
- driska
- razjede v ustih
- zaprtje
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh
- izpadanje las in nenormalna tekstura las
- utrujenost, občutek šibkosti

- zvišana telesna temperatura

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- okužbe z virusom herpesa
- bakterijske in virusne okužbe
- okužbe dihal, bronhitis, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- glivične okužbe
- preobčutljivost (alergijske reakcije)
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- zadrževanje tekočine
- težave s spanjem
- izguba zavesti
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost
- občutek omotičnosti
- zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, potenje
- nenormalen, zamegljen vid
- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnjjen srčni utrip
- visok ali nizek krvni tlak
- nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko vodi do omedlevice
- zasoplost pri telesnem naporu
- kašelj
- kolcanje
- zvenenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- krvavitev v črevesju ali želodcu
- zgaga
- bolečine v trebuhu, napenjanje
- oteženo požiranje
- okužba ali vnetje želodca in črevesja
- bolečina v želodcu
- vnetje ust ali ustnic, bolečina v žrelu
- spremembe v delovanju jeter
- srbenje kože
- pordelost kože
- izpuščaj
- mišični krči
- okužba sečil
- bolečine v udih
- otekanje telesa, vključno z očmi in drugimi deli telesa
- drgetanje
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje jeter (hepatitis)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje, kolaps

- motnje gibanja, paraliza, trzanje
- vrtoglavica
- okvara sluha, gluhost
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje.
- krvni strdki v pljučih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekle veke

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barrèjev sindrom).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bortezomib Fresenius Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

Bortezomib je namenjen samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

- Učinkovina je bortezomib. Ena viala vsebuje 1 mg bortezomiba (kot ester manitola in boronske kisline). Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za intravensko injiciranje 1 mg bortezomiba.
- Druga sestavina zdravila je manitol (E421).

Izgled zdravila Bortezomib Fresenius Kabi in vsebina pakiranja

Bortezomib prašek za raztopino za injiciranje je bel do belkast liofiliziran prašek ali pogača.

Ena škatla zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 5 ml, prozorno, stekleno vialo, s sivim zamaškom in zeleno aluminijasto zaporko, ki vsebuje 1 mg bortezomiba.

Viala je v pladnju, zaprtem s folijo. Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Nemčija

ali

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. REKONSTITUCIJA ZA INTRAVENSKO INJICIRANJE

Opozorilo: bortezomib je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z BORTEZOMIBOM MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

1.1 **Priprava 1 mg vial:** previdno dodajte 1,0 ml sterilne 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek bortezomib. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z vialo. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Koncentracija dobljene raztopine je 1 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za intravensko dajanje zdravila (1 mg/ml).

- 1.3. Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (preprijčajte se, da je na brizgi oznaka za intravensko dajanje).
- Raztopino injicirajte v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije skozi periferni ali centralni intravenski kateter v veno.
- Izperite periferni ali intravenski kateter s sterilno raztopino 9 mg/ml (0,9%) natrijevega klorida.

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg prašek za raztopino za injiciranje je SAMO ZA INTRAVENSKO UPORABO. Ne dajajte po drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje **Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje** bortezomib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi
3. Kako uporabljati zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bortezomib Fresenius Kabi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo vsebuje učinkovino bortezomib, ki je zaviralec proteasomov. Proteasomi imajo pomembno vlogo pri nadzoru delovanja in rasti celic. Z zaviranjem njihovega delovanja lahko bortezomib uniči rakave celice.

Bortezomib se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma (rak kostnega mozga) pri bolnikih, starejših od 18 let:

- samostojno ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali deksametazonom pri bolnikih, pri katerih se je bolezen poslabšala (je napredovala) po tem, ko so prejeli vsaj eno predhodno vrsto zdravljenja in presaditev krvotvornih matičnih celic pri njih ni bila uspešna ali ni primerna.
- v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri njih kemoterapija v velikih odmerkih, pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic ni primerna.
- v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom skupaj s talidomidom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pred kemoterapijo v velikih odmerkih in pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (uvajalno zdravljenje).

Bortezomib se uporablja za zdravljenje limfoma plaščnih celic (redka oblika raka, ki prizadene bezgavke) pri bolnikih, starih 18 let in več, v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom, pri bolnikih, pri katerih bolezen še nismo zdravili in pri katerih presaditev krvotvornih matičnih celic ni primerna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

Ne uporabljajte bortezomiba

- če ste alergični na bortezomib, bor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate določene hude težave s pljuči ali srcem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku povejte, če:

- imate majhno število rdečih (eritrocitov) ali belih (levkocitov) krvnih celic,
- imate težave s krvavitvami in/ali majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi,
- imate drisko, ste zaprti, vam je slabo ali bruha,
- ste v preteklosti kdaj izgubljali zavest, bili omotični ali ste imeli vrtoglavico,
- imate težave z ledvicami,
- imate zmerne do hude težave z jetri,
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave z odrevenelostjo, mravljinca ali bolečino v dlaneh ali stopalih (nevropatija),
- imate težave s srcem ali s krvnim tlakom,
- ste zasopli ali kašljate,
- imate epileptične napade,
- opazite pasasti izpuščaji (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu),
- imate simptome sindroma razpada tumorja kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida ali ste zasopli,
- doživite izgubo spomina, imate težave z razmišljanjem, s hojo ali se vam poslabša vid. To so lahko znaki resne okužbe možganov. Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in vas podrobno spremljal.

Pred in med zdravljenjem z borteomibom vam bodo redno pregledovali kri, in tako spremljali število krvnih celic.

Če imate limfom plaščnih celic in prejimate rituksimab skupaj z borteomibom, zdravniku povejte če:

- menite, da imate ali ste kdaj že imeli okužbo z virusom hepatitisa. Pri bolnikih, ki so bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko bolezen ponovno izbruhne, kar je lahko v redkih primerih smrtno. Če ste preboleli okužbo z virusom hepatitisa B, vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov aktivnega hepatitisa B.

Preden začnete zdravljenje z borteomibom preberite tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih jemljete skupaj z borteomibom. Če jemljete talidomid, morate biti še posebej pozorni na zahteve po testiranju in preprečevanju nosečnosti (glejte poglavje Nosečnost in dojenje).

Otroci in mladostniki

Borteomiba se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker njegovega vpliva nanje ne poznamo.

Druga zdravila in borteomib

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno morate svojega zdravnika obvestiti, če jemljete zdravila, ki vsebujejo katero izmed naslednjih učinkovin:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb
- ritonavir, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja pri depresiji ali drugih stanjih
- peroralne antidiabetike

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči zdravila Borteomib Fresenius Kabi ne smete prejeti, razen, če je to nujno potrebno.

Moški in ženske, ki prejema borteomib, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med in do 3 mesece po zdravljenju. Če kljub tem ukrepom zanosite, takoj obvestite zdravnika.

Med uporabo bortezomiba ne smete dojeti. Ko zaključite zdravljenje se z zdravnikom pogovorite o tem, kdaj je varno ponovno začeti z dojenjem.

Talidomid povzroča prirojene poškodbe in smrt ploda. Če jemljete bortezomib v kombinaciji s talidomidom, morate upoštevati program za preprečevanje nosečnosti, ki velja za talidomid (glejte navodilo za uporabo talidomida).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bortezomib lahko povzroči utrujenost, omotičnost, omedlevico ali zamegljen vid. Če imate navedene neželene učinke ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev, pa tudi če neželenih učinkov nimate, morate vseeno biti previdni.

3. Kako uporabljati zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

Zdravnik bo določil odmerek na osnovi vaše telesne višine in mase (telesne površine). Običajni začetni odmerek bortezomiba je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine dvakrat na teden. Glede na vaš odziv na zdravljenje, pojavnost določenih neželenih učinkov in morebitne druge bolezni (npr. težave z jetri) lahko zdravnik spremeni odmerek in število ciklov zdravljenja.

Napredovali diseminirani plazmocitom

Kadar se bortezomib uporablja samostojno, boste prejeli 4 odmerke tega zdravila. Odmerke vam bodo injicirali intravensko (v veno) ali subkutano (podkožno) 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil 10- dnevni premor zdravljenja. To 21-dnevno obdobje (3 tedne) je en cikel zdravljenja. Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Lahko pa boste bortezomib prejeli skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta pegilirani liposomski doksorubicin ali deksametazon.

Ko boste prejeli bortezomib skupaj s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, boste prejeli bortezomib intravensko ali subkutano v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Pegilirani liposomski doksorubicin boste prejeli v odmerku 30 mg/m^2 v obliki enourne intravenske infuzije na 4. dan 21- dnevnega cikla zdravljenja, po injekciji bortezomiba. Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Če boste prejeli bortezomib skupaj z deksametazonom, boste prejeli bortezomib intravensko ali subkutano v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Odmerek 20 mg deksametazona boste prejeli peroralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan cikla zdravljenja z bortezomibom. Prejeli boste lahko do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Diseminirani plazmocitom, ki še ni bil zdravljen

Če vam diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in presaditev krvotvornih matičnih celic za vas ni primerna, boste prejeli bortezomib intravensko skupaj z zdraviloma, ki vsebujeta melfalan in prednizon.

V tem primeru traja en cikel 42 dni (6 tednov). Prejeli boste 9 ciklov zdravljenja (54 tednov).

- V ciklih 1 do 4 se bortezomib daje dvakrat na teden, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan.
- V ciklih 5 do 9 se bortezomib daje enkrat na teden, 1., 8., 22. in 29. dan.

Melfalan (v odmerku 9 mg/m^2) in prednizon (v odmerku 60 mg/m^2) se dajeta peroralno na 1., 2., 3., in 4. dan prvega tedna vsakega cikla zdravljenja.

Če pri vas diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in je presaditev krvotvornih matičnih celic za vas primerna, boste kot uvajalno zdravljenje prejeli bortezomib intravensko ali subkutano v kombinaciji z deksametazonom ali z deksametazonom in talidomidom.

Če boste prejeli bortezomib skupaj z deksametazonom boste prejeli bortezomib intravensko ali subkutano v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. Odmerek 40 mg deksametazona boste prejeli peroralno na

1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z borteomibom. Prejeli boste 4 cikle zdravljenja (12 tednov).

Če jemljete borteomib skupaj z talidomidom in deksametazonom, traja en cikel zdravljenja 28 dni (4 tedne). Deksametazon boste prejeli peroralno v odmerku 40 mg na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan 28- dnevnega cikla zdravljenja z borteomibom. Talidomid boste prejeli peroralno vsak dan v odmerku 50 mg na dan do 14. dneva prvega cikla zdravljenja. Če boste odmerek dobro prenašali, se ga lahko poveča na 100 mg na dan od 15. do 28. dneva in od drugega cikla zdravljenja naprej še na 200 mg na dan. Lahko boste prejeli do 6 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Limfom plaščnih celic, ki še ni bil zdravljen

Če vam limfoma plaščnih celic še niso zdravili, boste borteomib prejeli intravensko ali subkutano, skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednisonom. Borteomib boste prejeli intravensko ali subkutano na 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil premor brez zdravljenja. Trajanje enega cikla zdravljenja je 21 dni (3 tedne). Lahko boste prejeli do največ 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Naslednja zdravila boste prejeli 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla zdravljenja z borteomibom v obliki intravenske infuzije:

375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosamida in 50 mg/m² doksorubicina. Prednison boste prejeli peroralno v odmerku 100 mg/m² na 1., 2., 3., 4. in 5. dan cikla zdravljenja z borteomibom.

Kako boste prejeli borteomib

To zdravilo se daje v veno ali v podkožje. Borteomib vam bo injiciral zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo citotoksičnih zdravil. Borteomib je v obliki praška, ki ga je potrebno raztopiti pred injiciranjem. To bo naredil zdravstveni delavec. Nastalo raztopino se nato injicira v veno ali v podkožje. Injiciranje v veno je hitro in traja 3 do 5 sekund. V podkožje se injicira v predelu stegna ali trebuha.

Če ste prejeli večji odmerek borteomiba, kot bismeli

To zdravilo vam bo injiciral vaš zdravnik ali medicinska sestra zato ni verjetno, da bi ga lahko prejeli preveč. V primeru prevelikega odmerjanja vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojavnosti neželenih učinkov.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh učinkov so lahko resni.

Če prejimate borteomib za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma ali limfoma plaščnih celic, takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- mišični krči, mišična šibkost
- zmedenost, izguba ali motnje vida, slepota, epileptični napadi, glavoboli
- zasoplost, otekanje nog ali spremembe srčnega utripa, visok krvni tlak, utrujenost, omedlevica
- kašelj in težave z dihanjem ali tiščanje v prsnem košu

Zdravljenje z borteomibom lahko zelo pogosto povzroči zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic. Zato vam bodo pred in med zdravljenjem z borteomibom, redno pregledovali kri in tako preverjali število vaših krvnih celic. Lahko boste imeli zmanjšanje števila:

- krvnih ploščic, zaradi česar ste lahko bolj dovzetni za podplutbe ali krvavitve brez očitnih poškodb (npr.: krvavitve v črevesju, želodcu, ustih in dlesnih ali krvavitve v možganih ali jetrih).
- rdečih krvnih celic, kar lahko vodi v anemijo, s simptomi kot sta utrujenost in bledica
- belih krvnih celic in boste tako bolj dovzetni za okužbe ali gripi podobne simptome.

Če prejimate borteomib za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh in stopalih, zaradi poškodbe živca
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic (glejte zgoraj)
- zvišana telesna temperatura
- slabost (navzea) ali bruhanje, izguba apetita
- zaprtje z napenjanjem ali brez (lahko hujša oblika)
- driska: če se to zgodi, morate piti več vode kot običajno. Vaš zdravnik vam bo lahko dal tudi zdravilo za obvladovanje driske.
- utrujenost, občutek šibkosti
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizek krvni tlak, nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko povzroči omedlevico
- visok krvni tlak
- zmanjšano delovanje ledvic
- glavobol
- splošno slabo počutje, bolečina, vrtoglavica, omotičnost, občutek šibkosti ali izgubazavesti
- drgetanje
- okužbe, vključno s pljučnico, okužbo dihal, bronhitisom, glivičnimi okužbami, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči, ali razširjen po telesu))
- bolečine v prsnem košu, zasoplost pri telesnem naporu
- različne oblike izpuščaja
- srbenje kože, otekline na koži ali suha koža
- rdečica obraza ali pokanje drobnih kapilar
- pordelost kože
- dehidracija
- zgaga, napenjanje, spahovanje, vetrovi, bolečine v trebuhu, krvavitev v črevesju ali želodcu
- spremembe v delovanju jeter
- vnetje ust ali ustnic, suha usta, razjede v ustih ali bolečine v grlu
- izguba telesne mase, izguba okusa
- mišični krči, oslabeledlost mišic, bolečine v okončinah
- zamegljen vid
- okužba veznice (zunanje plasti) očesa in vek (konjunktivitis)
- krvavitve iz nosu
- težave s spanjem, znojenje, tesnoba, nihanje razpoloženja, depresivno razpoloženje, nemir ali vznemirjenost, spremembe v vašem duševnem stanju, dezorientiranost
- otekanje telesa, vključno z otekanjem okoli oči in ostalih delov telesa

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- ledvična odpoved
- vnetje ven, krvni strdki v venah in pljučih
- motnje v strjevanju krvi
- nezadostna cirkulacija
- vnetje srčne ovojnice ali nabiranje tekočine okoli srca
- okužbe, vključno z okužbo sečil, gripa, okužba s herpes virusom, ušesne okužbe in celulitis
- krvavo blato, krvavitve iz sluznic, npr. v ustih, nožnici
- možganskožilne bolezni
- paraliza, krči, padci, motnje gibanja, nenormalen, spremenjen ali zmanjšan občutek (otip, sluh, okus, vonj), motnje pozornosti, tresenje, trzanje
- vnetje sklepov (artritis), vključno z vnetjem sklepov prstov na roki in nogi ter čeljusti

- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje
- kolcanje, motnje govora
- povečano ali zmanjšano nastajanje urina (zaradi poškodbe ledvic), boleče odvajanje urina ali kri/proteini v urinu, zadrževanje tekočine
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost, poslabšanje ali izguba spomina
- preobčutljivost
- poslabšanje sluha, gluhost ali zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- hormonske motnje, ki lahko vplivajo na absorpcijo soli in vode
- preveč aktivna žleza ščitnica
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- draženje ali vnetje oči, prekomerno solzne oči, boleče oči, suhe oči, okužbe oči, zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekle veke, izcedek iz oči, motnje vida, krvavitve v očesu
- otekle bezgavke
- okorelost sklepov ali mišic, občutek težkosti, bolečine v dimljah
- izpadanje las ali nenormalna tekstura las
- alergijske reakcije
- pordelost ali bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v ustih
- okužbe ali vnetja v ustih, razjede v ustih, požiralniku, želodcu in črevesju, ki jih včasih spremlja bolečina ali krvavitev, počasno gibanje črevesja (vključno z zaporo), nelagodje v trebuhu ali požiralniku, oteženo požiranje, bruhanje krvi
- okužbe kože
- bakterijske in virusne okužbe
- okužba zob
- vnetje trebušne slinavke, zapora žolčevoda
- bolečina v spolovilih, motnje pri doseganju erekcije
- zvečanje telesne mase
- žeja
- vnetje jeter (hepatitis)
- zapleti na mestu injiciranja ali zapleti, povezani z uporabo katetra
- kožne reakcije in bolezni (ki so lahko hude in življenjsko nevarne), kožne razjede
- modrice, padci in poškodbe
- vnetje krvnih žil ali krvavitev iz krvnih žil, ki se lahko kaže z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi pikami (najpogosteje na nogah) do velikimi, modricam podobnimi podkožnimi ali tkivnimi lisami
- nerakave ciste
- hudo reverzibilno stanje možganov s krči, visokim krvnim tlakom, glavoboli, utrujenostjo, zmedenostjo, slepoto in drugimi težavami z vidom.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- težave s srcem, ki vključujejo srčni infarkt, angino pectoris (stiskanje v prsnem košu)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)
- rdečica
- sprememba barve ven
- vnetje hrbtenjačnega živca
- težave z ušesi, krvavitev iz ušesa
- premalo aktivna ščitnica
- Budd-Chiarjev sindrom (klinični simptomi, ki jih povzroča blokada jetrnih ven)
- spremembe v delovanju ali nenormalno delovanje črevesja
- krvavitve v možganih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)

- znaki resne alergijske reakcije (anafilaktični šok), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje in kolaps
- bolezni dojk
- poškodbe nožnice
- otekanje spolovil
- nezmožnost prenašanja alkohola
- hiranje ali izguba telesne mase
- zvečan apetit
- fistula
- nabiranje tekočine v sklepkih
- cista sklepne ovojnice (sinovialna cista)
- zlomi
- razkroj mišičnih vlaken, ki vodi do drugih zapletov
- otekanje jeter, krvavitev v jetrih
- rak ledvic
- luskavici podobno obolenje kože
- kožni rak
- bledica kože
- povečanje števila krvnih ploščic ali plazmatk v krvi (vrsta belih krvnih celic)
- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- nenormalna reakcija na transfuzijo krvi
- delna ali popolna izguba vida
- zmanjšana želja po spolnosti
- slinjenje
- izbuljene oči
- občutljivost na svetlobo
- hitro dihanje
- bolečina v danki
- žolčni kamni
- kila
- poškodbe
- krhki ali lomljivi nohti
- nenormalno kopičenje beljakovin v vitalnih organih
- koma
- razjede v črevesju
- odpoved več organov
- smrt

Če prejemate borteomib skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje limfoma pljučnih celic, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pljučnica
- izguba apetita
- povečana občutljivost, odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži ali bolečine v dlaneh ali stopalih, zaradi poškodbe živca
- slabost (navzea) ali bruhanje
- driska
- razjede v ustih
- zaprtje
- bolečine v mišicah, bolečine v kosteh
- izpadanje las in nenormalna tekstura las
- utrujenost, občutek šibkosti

- zvišana telesna temperatura

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- pasasti izpuščaj (pasovec (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu))
- okužbe z virusom herpesa
- bakterijske in virusne okužbe
- okužbe dihal, bronhitis, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- glivične okužbe
- preobčutljivost (alergijske reakcije)
- nezmožnost tvorbe dovolj insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- zadrževanje tekočine
- težave s spanjem
- izguba zavesti
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost
- občutek omotičnosti
- zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, potenje
- nenormalen, zamegljen vid
- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsnem košu, občutek nelagodja v prsnem košu, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- visok ali nizek krvni tlak
- nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko vodi do omedlevice
- zasoplost pri telesnem naporu
- kašelj
- kolcanje
- zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- krvavitev v črevesju ali želodcu
- zgaga
- bolečine v trebuhu, napenjanje
- oteženo požiranje
- okužba ali vnetje želodca in črevesja
- bolečina v želodcu
- vnetje ust ali ustnic, bolečina v žrelu
- spremembe v delovanju jeter
- srbenje kože
- pordelost kože
- izpuščaj
- mišični krči
- okužba sečil
- bolečine v udih
- otekanje telesa, vključno z očmi in drugimi deli telesa
- drgetanje
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje jeter (hepatitis)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsnem košu in/ali omotico/omedlevice, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje, kolaps
- motnje gibanja, paraliza, trzanje
- vrtoglavica

- okvara sluha, gluhost
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje.
- krvni strdki v pljučih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- zatrdlina na vekci (halazij), rdeče in otekline veke

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- krvni strdek v malih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barrèjev sindrom).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bortezomib Fresenius Kabi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml ter 2,5 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

Bortezomib je namenjen samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi

- Učinkovina je bortezomib.
- Druga sestavina zdravila je manitol (E421).
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje 2,5 mg bortezomiba (kot ester manitola in boronske kisline).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
Ena viala vsebuje 3,5 mg bortezomiba (kot ester manitola in boronske kisline).

Intravenska rekonstitucija:

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za intravensko injiciranje 1 mg bortezomiba.

Subkutana rekonstitucija:

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine za subkutano injiciranje 2,5 mg borteomiba.

Izgled zdravila Bortezomib Fresenius Kabi in vsebina pakiranja

Bortezomib prašek za raztopino za injiciranje je bel do belkast liofiliziran prašek ali pogača.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena škatla zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 10 ml, prozorno, stekleno vialo, s sivim zamaškom in rumeno aluminijasto zaporko, ki vsebuje 2,5 mg borteomiba.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena škatla zdravila Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje vsebuje 10 ml, prozorno, stekleno vialo, s sivim zamaškom in modro aluminijasto zaporko, ki vsebuje 3,5 mg borteomiba.

Viala je v pladnju, zaprtem s folijo. Ena škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Nemčija

ali

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. REKONSTITUCIJA ZA INTRAVENSKO INJICIRANJE

Opozorilo: Bortezomib je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z BORTEZOMIBOM MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

- 1.1 **Priprava 2,5 mg vial:** previdno dodajte 2,5 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek bortezomib. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 3,5 mg vial: previdno dodajte 3,5 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek bortezomib. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Koncentracija dobljene raztopine je 1 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

- 1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za intravensko dajanje zdravila (1 mg/ml).
- 1.3. Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml ter 2,5 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za intravensko dajanje).
- Raztopino injicirajte v obliki 3-5 sekund trajajoče bolusne intravenske injekcije skozi periferni ali centralni intravenski kateter v veno.
- Izperite periferni ali intravenski kateter s sterilno raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevegaklorida.

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kot navedeno spodaj, se lahko daje subkutano le 2,5 in 3,5 mg viala.

1. REKONSTITUCIJA ZA SUBKUTANO INJICIRANJE

Opozorilo: Bortezomib je citotoksično zdravilo, zato je med pripravo in ravnanjem z njim potrebna previdnost. Za preprečevanje stika s kožo morate uporabljati rokavice in druga zaščitna oblačila.

MED RAVNANJEM Z BORTEZOMIBOM MORATE VES ČAS STROGO UPOŠTEVATI ASEPTIČNO PRIPRAVO, SAJ ZDRAVILO NE VSEBUJE KONZERVANSA.

1.1 **Priprava 2,5 mg vial:** previdno dodajte 1 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek bortezomib. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viale. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah

Priprava 3,5 mg vial: previdno dodajte 1,4 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo, ki vsebuje prašek bortezomib. Za rekonstitucijo uporabite primerno brizgo, pri tem ne odstranite zamaška z viale. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah

Koncentracija dobljene raztopine je 2,5 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. Vrednosti pH raztopine ni treba preverjati.

1.2. Pred dajanjem vizualno preverite, da raztopina ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Če opazite delce ali spremembo barve, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za **subkutano dajanje** zdravila (2,5 mg/ml).

1.3 Rekonstituirana raztopina je v koncentraciji 1 mg/ml ter 2,5 mg/ml kemično in fizikalno stabilna 96 ur pri temperaturi do 25°C ter 8 dni pri temperaturi od 2-8°C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi.

Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano raztopino treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 96 ur (če se shranjuje pri 25°C) ter 8 dni (če se shranjuje pri 2-8°C).

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemite ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za subkutano dajanje).
- Raztopino injicirajte subkutano, pod kotom 45-90 °.
- Rekonstituirano raztopino injiciramo subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (desna ali leva stran).

- Pri naslednjem injiciranju je treba mesto injiciranja menjati.
- Če se po subkutanem injiciranju bortezomiba na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino bortezomiba (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

Zdravilo Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg in 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje je ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti uporabe. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bortezomib je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke.

Glede na razpoložljive podatke iz literature in spontanih poročil, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno začasno povezavo z neželenimi učinki, ki so izzveneli po prenehanju zdravljenja in glede na verjeten mehanizem delovanja, ki podpira znano nevrotoksičnost bortezomiba, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med bortezomibom in Guillain-Barrèjevim sindromom ter demielizacijsko polinevropatijo vsaj možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo bortezomib ustrezno posodobiti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bortezomib odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebujejo bortezomib nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.