PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).

Jedna bočica s 1 ml otopine za injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.
Jedna bočica s 1,4 ml otopine za injekciju sadrži 3,5 mg bortezomiba.

Nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra bezbojna otopina s pH vrijednošću od 4,0 do 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bortezomib Accord je indiciran kao monoterapija ili u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije, i već su prošli transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili ona za njih nije bila prikladna.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje nije prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s deksametazonom ili s deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica za koje nije prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Bortezomib Accord se mora započeti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju bolesnika s rakom, međutim Bortezomib Accord može primijeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primjeni kemoterapije. Bortezomib Accord mora pripremiti zdravstveni radnik (vidjeti dio 6.6).

<u>Doziranje pri liječenju progresivnog multiplog mijeloma (bolesnici koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja)</u>
Monoterapija

Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije uz preporučenu dozu od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. To razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se da bolesnici prime još 2 ciklusa liječenja bortezomibom nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Također se preporučuje da bolesnici u kojih postoji terapijski odgovor, ali nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 ciklusa terapije s bortezomibom. Između dvije uzastopne doze bortezomiba mora proći najmanje 72 sata.

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja monoterapije
Liječenje bortezomibom mora se prekinuti po javljanju svake nehematološke toksičnosti 3. stupnja ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stupnja, isključujući neuropatiju, kako je objašnjeno u daljnjem tekstu (vidjeti također dio 4.4). Kad se simptomi toksičnosti povuku, može se ponovno uvesti liječenje bortezomibom uz dozu smanjenu za 25% (1,3 mg/m^2 smanjeno na 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 smanjeno na 0,7 mg/m^2). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovno pojavi pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prestanak primjene bortezomiba, osim ako je korist od liječenja neupitno veća od rizika.

Neuropatska bol i/ili periferna neuropatija
Bolesnici kod kojih se razvije neuropatska bol povezana s bortezomibom i/ili periferna neuropatija liječit će se prema uputama u tablici 1 (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s već prisutnom teškom neuropatijom mogu se liječiti bortezomibom samo nakon pomne procjene omjera rizika i koristi.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doziranja kod neuropatije povezane s lijekom Bortezomib Accord*

Težina neuropatije	**Prilagodba doziranja**
1. stupanj (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bolova ili gubitka funkcije	Nema
1. stupanj s bolovima ili 2. stupanj (umjereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL, engl. *Activities of Daily Living***)	Smanjiti dozu lijeka Bortezomib Accord na 1,0 mg/m^2 ili Promijeniti raspored primjene lijeka Bortezomib Accord na 1,3 mg/m^2 jedanput tjedno
2. stupanj s bolovima ili 3. stupanj (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti samozbrinjavanja u svakodnevnom životu***)	Prekinuti liječenje lijekom Bortezomib Accord dok se simptomi toksičnosti ne povuku. Kad se toksičnost povuče, ponovno uvesti liječenje lijekom Bortezomib Accord i smanjiti dozu na 0,7 mg/m^2 jedanput tjedno.
4. stupanj (po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primjenu lijeka Bortezomib Accord

* Prema prilagodbama doziranja u ispitivanjima liječenja multiplog mijeloma faze II i III i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Stupnjevanje prema Zajedničkim mjerilima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).

** *Instrumentalni ADL*: odnosi se na pripremu obroka, kupnju namirnica ili odjeće, korištenje telefona, rukovanje novcem, itd;

*** *ADL samozbrinjavanja*: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, hranjenje, odlazak na toalet, uzimanje lijekova i ne odnosi se na bolesnike koji leže nepokretni u krevetu.

Kombinirano liječenje s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom
Bortezomib Accord primjenjuje se putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovo 3-tjedno razdoblje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.
Pegilirani liposomalni doksorubicin se primjenjuje u dozi od 30 mg/m^2 na 4. dan ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord, putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata, nakon primjene injekcije lijeka Bortezomib Accord.
Može se primijeniti do 8 ciklusa ovog kombiniranog liječenja sve dok bolesnik ne doživi progresiju i dok podnosi liječenje. Bolesnici koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti liječenje tijekom

najmanje 2 ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ako to zahtjeva liječenje u više od 8 ciklusa. Bolesnici čije razine paraproteina nastave padati nakon 8 ciklusa, također mogu nastaviti liječenje sve dok ga podnose i dok imaju odgovor.
Za dodatne informacije vezane uz pegilirani liposomalni doksorubicin, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s deksametazonom
Bortezomib Accord primjenjuje se putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 danaa. Ovo 3-tjedno razdoblje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proteći najmanje 72 sata.
Deksametazon od 20 mg se primijenjuje peroralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Bolesnici koji postignu odgovor ili stabilnu bolest nakon 4 ciklusa tijekom ovog kombiniranog liječenja mogu nastaviti primati istu kombinaciju tijekom maksimalno 4 dodatna ciklusa.
Za dodatne informacije vezane uz deksametazon, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilagodbe doza u kombiniranom liječenju za bolesnike s progresivnim multiplim mijelomom
Za prilagodbu doze lijeka Bortezomib Accord u kombiniranom liječenju slijedite smjernice za prilagodbu doze opisane u tekstu iznad, pod monoterapija.

<u>Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje transplantacija hematopoetskih matičnih stanica nije prikladna</u>

Kombinirano liječenje uz melfalan i prednizon
Bortezomib Accord primjenjuje se u obliku intravenske ili supkutane injekcije, u kombinaciji s oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kao što je prikazano u tablici 2. Period od 6 tjedana predstavlja ciklus liječenja. Tijekom 1. do 4. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje dva puta tjedno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana. Od 5. do 9. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje jednom tjedno, 1., 8., 22. i 29. dana. Između dvije uzastopne doze lijeka Bortezomib Accord, mora proteći najmanje 72 sata.
Melfalan i prednizon trebaju se primijeniti peroralno 1., 2., 3. i 4. dana prvog tjedna svakog ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Primjenjuje se devet ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Tablica 2: Preporučeno doziranje lijeka Bortezomib Accord kada se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Bortezomib Accord dva puta tjedno (1.-4. ciklus)												
Tjedan	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	1. dan	--	--	4. dan	8. dan	11. dan	period odmora	22. dan	25. dan	29. dan	32. dan	period odmora
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--	--	period odmora	--	--	--	--	period odmora
Bortezomib Accord jednom tjedno (5.-9. ciklus)												
Tjedan	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	1. dan	--	--	--	8. dan		period odmora	22. dan		29. dan		period odmora
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--		period odmora	--				period odmora

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalan, P = prednizon

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja kombiniranog liječenja s melfalanom i prednizonom
Prije početka novog ciklusa liječenja:

- Broj trombocita mora biti ≥ 70 x 10^9/l, a apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1,0 x 10^9/l.
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početnu težinu.

Tablica 3: Prilagodbe doziranja tijekom sljedećih ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Toksičnost	**Prilagodba ili odgađanje doziranja**
Hematološka toksičnost tijekom ciklusa ● Ako se primijetilo produljeno trajanje neutropenije 4. stupnja ili trombocitopenije ili trombocitopenija s krvarenjem u prethodnom ciklusu	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu.
● Ako je broj trombocita ≤ 30 × 10^9/l ili apsolutni broj neutrofila (ABN) ≤ 0,75 × 10^9/l na dan primjene doze lijeka Bortezomib Accord (osim 1. dana)	Bortezomib Accord se mora prekinuti
● Ako se prekine primijena nekoliko doza lijeka Bortezomib Accord u jednom ciklusu (≥ 3 doze tijekom primjene dva puta tjedno ili ≥ 2 doze tijekom primjene jedanput na tjedan)	Doza lijeka Bortezomib Accord mora se smanjiti za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2)
≥ 3. stupanj nehematoloških toksičnosti	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na 1. stupanj ili početnu težinu. Potom se ponovno može uvesti liječenje lijekom Bortezomib Accord u dozi smanjenoj za jednu razinu (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu lijeka Bortezomib Accord kako je prikazano u Tablici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu, vidjeti odgovarajuće sažetke opisa svojstava tih lijekova.

<u>Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (uvodno liječenje)</u>

Kombinirano liječenje uz deksametazon
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovo razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.
Deksametazon od 40 mg se primijenjuje peroralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Primjenjuju se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Kombinirano liječenje uz deksametazon i talidomid
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 28 dana. Ovo razdoblje od 4 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.
Deksametazon od 40 mg se primijenjuje peroralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.

Talidomid se primijenjuje peroralno, 50 mg dnevno, od 1. do 14. dana i, u slučaju da se podnosi, doza se povisuje na 100 mg tijekom 15.-28. dana, a potom se može dalje povisiti na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (vidjeti Tablicu 4).
Primjenjuje se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja. Preporučeno je da bolesnici s najmanje parcijalnim odgovorom prime 2 dodatna ciklusa.

Tablica 4: Doziranje za kombinirano liječenje lijekom Bortezomib Accord za bolesnike s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica prikladna

Bz+ Dx	**1. do 4. Ciklus**			
	Tjedan	**1**	**2**	**3**
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-

Bz+ Dx+T	**1. ciklus**				
	Tjedan	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4.[b] ciklus				
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 200 mg[a]	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-

Bz=Bortezomib Accord; Dx=deksametazon; T=talidomid

[a] Doza talidomida se povisuje na 100 mg od 3. tjedna 1. ciklusa samo ako se podnosi doza od 50 mg, a na 200 mg od 2. ciklusa nadalje ako se podnosi doza od 100 mg.

[b] Bolesnicima koji nakon 4 ciklusa postignu najmanje parcijalni odgovor, može se dati do 6 ciklusa

Prilagodbe doze za bolesnike za koje je prikladna transplantacija
Za prilagodbe doziranja lijeka Bortezomib Accord potrebno je slijediti smjernice za promjenu doze opisane za monoterapiju.
Dodatno, kad se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s ostalim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladne redukcije doza tih lijekova, u skladu s preporukama iz sažetka opisa svojstava lijeka.

Doziranje za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (MCL, engl. *mantle cell lymphoma*)
Kombinirano liječenje s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP)
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi period odmora od 10 dana tijekom 12.-21. dana. Ovo razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se šest ciklusa liječenja bortezomibom, iako se bolesnicima za koje je odgovor prvi put zabilježen u 6. ciklusu, mogu dati dva dodatna ciklusa liječenja bortezomibom. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.

Sljedeći lijekovi primjenjuju se 1. dan svakog 3-tjednog ciklusa liječenja bortezomibom kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m^2, ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doksorubicin 50 mg/m^2. Prednizon se primjenjuje peroralno, 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. i 5. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom.

Prilagodbe doza tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica
Prije započinjanja novog ciklusa liječenja:
- Broj trombocita mora biti ≥ 100 000 stanica/µL i apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1500 stanica/µL
- Broj trombocita mora biti ≥ 75 000 stanica/µL u bolesnika s infiltracijom koštane srži i sa sekvestracijom u slezeni
- Hemoglobin ≥ 8 g/dL

- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početno stanje.

Liječenje bortezomibom mora se prekinuti u slučaju nastupa bilo koje nehematološke toksičnosti ≥ stupnja 3 povezane s bortezomibom (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti ≥ stupnja 3 (također vidjeti dio 4.4). Za prilagodbe doza, vidjeti Tablicu 5 ispod.
Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa. Kada je klinički prikladna za liječenje trombocitopenije u obzir se mora uzeti transfuzija trombocita.

Tablica 5: Prilagodbe doza tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica

Toksičnost	**Prilagodba ili odgađanje doziranja**
Hematološka toksičnost	
• neutropenija ≥ stupnja 3 s vrućicom, neutropenija stupnja 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10 000 stanica/µL	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti do 2 tjedna, dok bolesnik ne dostigne apsolutni broj neutrofila ≥ 750 stanica/µL i broj trombocita ≥ 25 000 stanica/µL. • Ako se, nakon prestanka primjene lijeka Bortezomib Accord, toksičnost ne povuče, kako je definirano iznad, Bortezomib Accord se mora prestati primjenjivati. • Ako se toksičnost povuče, tj. bolesnik ima apsolutni broj neutrofila ≥ 750 stanica/µL i broj trombocita ≥ 25 000 stanica/µL, Bortezomib Accord se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2).
• Ako je broj trombocita < 25 000 stanica/µL. ili apsolutni broj neutrofila < 750 stanica/µL na dan primjene doze lijeka Bortezomib Accord (osim 1. dana svakog ciklusa)	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti
Nehematološke toksičnosti stupnja ≥ 3 za koje se smatra da su povezane s lijekom Bortezomib Accord	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stupnja 2 ili manjeg. Nakon toga, Bortezomib Accord se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu lijeka Bortezomib Accord kako je prikazano u Tablici 1.

Dodatno, kada se bortezomib daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladna smanjenja doza tih lijekova, sukladno preporukama u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

Posebne populacije

Stariji
Nema dokaza koji ukazuju da je neophodna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina s multiplim mijelomom ili s limfomom plaštenih stanica.
Ne postoje ispitivanja o primjeni bortezomiba u starijih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama, s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Stoga se ne mogu dati preporuke za dozu u ovoj populaciji.

U ispitivanju kod bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica, 42,9% i 10,4% bolesnika izloženih bortezomibu bilo je dobi unutar raspona 65-74 godine odnosno ≥ 75 godina starosti. Bolesnici u dobi ≥ 75 godina, su oba režima, BzR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje jetre
Bolesnicima s blagim oštećenjem jetre prilagodba doze nije potrebna i treba ih liječiti preporučenim dozama. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre liječenje lijekom Bortezomib Accord treba započeti smanjenom dozom od 0,7 mg/m^2 po injekciji tijekom prvog ciklusa liječenja, a naknadno povećanje doze na 1,0 mg/m^2 ili daljnje smanjenje doze na 0,5 mg/m^2 može se razmotriti na temelju podnošljivosti liječenja za bolesnika (vidjeti Tablicu 6 i dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 6: Preporučena prilagodba početne doze lijeka Bortezomib Accord u bolesnika s oštećenjem jetre

Stupanj oštećenja jetre*	**Razina bilirubina**	**Razine SGOT (AST)**	**Prilagodba početne doze**
Blago	≤ 1,0x GGN	> GGN	Nema
	> 1,0x–1,5x GGN	bilo koja	Nema
Umjereno	> 1,5x–3x GGN	bilo koja	U prvom ciklusu liječenja smanjiti dozu lijeka Bortezomib Accord na 0,7 mg/m^2. Razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m^2 ili daljnje smanjenje doze na 0,5 mg/m^2 u sljedećim ciklusima na temelju bolesnikova podnošenja liječenja.
Teško	> 3x GGN	bilo koja	

Kratice: SGOT = serumska glutamat oksaloacetat transaminaza;
AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalnog raspona.
* Prema klasifikaciji Radne skupine za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umjereno, teško).

Oštećenje bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2) farmakokinetika bortezomiba nije promijenjena, stoga prilagodbe doze u ovih bolesnika nisu potrebne. Nije poznato je li farmakokinetika bortezomiba promijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji nisu na dijalizi (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2). Budući da dijaliza može smanjiti koncentracije bortezomiba, Bortezomib Accord treba primijeniti nakon postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost bortezomiba u djece do 18 godina starosti nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju namijenjena je za supkutanu primjenu i, nakon razrjeđivanja, za intravensku primjenu.

Bortezomib Accord se ne smije primijeniti drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

Intravenska injekcija
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju prvo se razrjeđuje na 1 mg/ml (vidjeti dio 6.6) i, nakon razrjeđivanja, primjenjuje se intravenskom bolus injekcijom u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter. Potom se kateter mora isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju. Između dvije uzastopne doze lijeka Bortezomib Accord, mora proći najmanje 72 sata.

Supkutana injekcija
Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju se primjenjuje supkutano u bedro (desno ili lijevo) ili abdomen (desnu ili lijevu stranu). Otopina se mora injicirati supkutano, pod kutom od 45°-90°. Mjesto primjene injekcije treba mijenjati kod svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon supkutane injekcije lijeka Bortezomib Accord pojave reakcije na mjestu primjene, supkutano se može primijeniti otopina lijeka Bortezomib Accord manje koncentracije (1 mg/ml umjesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prijeći na intravensku injekciju.

Kada se Bortezomib Accord daje u kombinaciji s drugim lijekovima, za upute o primjeni tih lijekova pogledajte njihov sažetak opisa svojstava lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Akutna difuzna infiltrativna plućna i perikardijalna bolest.

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, za dodatne kontraindikacije pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije započinjanja liječenja lijekom Bortezomib Accord morate pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih lijekova. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezano uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

Intratekalna primjena
Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba rezultirala je smrtnim slučajevima. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju namijenjena je za intravensku ili supkutanu primjenu. Bortezomib se ne smije primijeniti intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost
Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, proljev, povraćanje i zatvor, vrlo su česti kod liječenja bortezomibom. Manje često su prijavljeni slučajevi ileusa (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike kod kojih se pojavi zatvor treba pomno pratiti.

Hematološka toksičnost
Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U ispitivanjima s bolesnicima s relapsom multiplog mijeloma liječenih s bortezomibom i s bolesnicima s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica liječenih s bortezomibom u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija. Trombociti su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli do početnog stanja do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza kumulativne trombocitopenije. U ispitivanjima multiplog mijeloma s jednim lijekom najniža izmjerena srednja vrijednost broja trombocita bila je približno 40% početne vrijednosti a 50% u ispitivanju limfoma plaštenih stanica. U bolesnika s uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana s brojem trombocita prije liječenja: kod početnog broja trombocita < 75 000/µl, 90% od 21 bolesnika imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja, uključujući njih 14% s < 10 000/µl; nasuprot tome, kod početnog broja trombocita > 75 000/µl, samo 14% od 309 bolesnika imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja.

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), postojala je viša incidencija (56,7% naspram 5,8%) trombocitopenije stupnja ≥ 3 u skupini liječenoj bortezomibom (BzR-CAP) u usporedbi sa skupinom koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin,

vinkristin i prednizon [R-CHOP]). Dvije liječene skupine imale su sličnu ukupnu incidenciju događaja krvarenja svih stupnjeva (6,3% u BzR-CAP skupini i 5,0% u R-CHOP skupini) kao i stupnja 3 i višeg za događaje krvarenja (BzR-CAP: 4 bolesnika [1.7%]; R-CHOP: 3 bolesnika [1,2%]). U BzR-CAP skupini, 22,5% bolesnika primilo je transfuzije trombocita u usporedbi s 2,9% bolesnika u R-CHOP skupini.

Gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje bilo je prijavljeno u vezi s liječenjem bortezomibom. Stoga, broj trombocita potrebno je odrediti prije svake doze bortezomiba. Liječenje bortezomibom mora se prekinuti kad je broj trombocita < 25 000/µl, a u slučaju kombinacije s melfalanom i prednizonom kad je broj trombocita ≤ 30 000/µl (vidjeti dio 4.2). Moguću korist od liječenja treba pažljivo ocijeniti u odnosu na rizik, osobito u slučaju umjerene do teške trombocitopenije i čimbenika rizika za krvarenje.

Za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je često određivati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku (KKS), uključujući broj trombocita. Transfuzija trombocita mora se uzeti u obzir kada je klinički prikladna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica, zabilježena je prolazna reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza kumulativne neutropenije. Neutrofili su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli na početnu vrijednost do sljedećeg ciklusa. U ispitivanju LYM-3002, potpora u vidu faktora stimulacije kolonija primijenjena je na 78% bolesnika u BzR-CAP skupini te na 61% bolesnika u R-CHOP skupini. Budući da bolesnici s neutropenijom imaju povećan rizik od infekcija, oni se moraju nadzirati na znakove i simptome infekcije, te što prije liječiti. Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa (vidjeti dio 4.2).

<u>Reaktivacija virusa herpes zoster</u>
U bolesnika koji se liječe bortezomibom preporučuje se antivirusna profilaksa.
U ispitivanju faze III kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidencija reaktivacije virusa herpes zoster bila je češća u bolesnika koji su primali bortezomib+melfalan+prednizon nego u onih koji su primali melfalan+prednizon (14% naspram 4%). U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), incidencija infekcije virusom herpes zoster bila je 6,7% u BzR-CAP skupini i 1,2% u R-CHOP skupini (vidjeti dio 4.8).

<u>Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija</u>
Kada se rituksimab koristi u kombinaciji s bortezomibom, u bolesnika koji imaju rizik od infekcije s HBV-om, prije početka liječenja uvijek se mora provoditi probir na HBV. Nositelji hepatitisa B i bolesnici s hepatitisom B u anamnezi, moraju se strogo nadzirati na kliničke i laboratorijske znakove aktivne infekcije HBV-om tijekom i nakon kombiniranog liječenja rituksimabom i bortezomibom. Mora se uzeti u obzir antivirusna profilaksa. Za više informacija pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za rituksimab.

<u>Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)</u>
Vrlo rijetko su bili zabilježeni slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije nepoznate uzročnosti, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću kod bolesnika liječenih bortezomibom. Bolesnici kojima je dijagnosticirana PML, prethodno ili konkomitantno su uzimali imunosupresivnu terapiju. Većina slučajeva PML-a bila je dijagnosticirana unutar 12 mjeseci od primjene prve doze bortezomiba. Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao dio diferencijalne dijagnoze problema SŽS-a. Ako se sumnja na PML, bolesnika je potrebno uputiti na specijalistički pregled, te započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ukoliko je dijagnosticiran PML, liječenje bortezomibom treba prekinuti.

<u>Periferna neuropatija</u>
Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s perifernom neuropatijom, koja je pretežno senzorna. Međutim, prijavljeni su slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije.

Incidencija periferne neuropatije povećava se u početku liječenja, a primijećeno je da je najveća tijekom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog simptoma neuropatije kao što su osjećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagoda, neuropatska bol ili slabost.

U ispitivanju faze III uspoređena je intravenska primjena bortezomiba u odnosu na supkutanu primjenu, incidencija periferne neuropatije stupnja ≥ 2 bila je 24% u skupini sa supkutanom primjenom injekcije i 41% u intravenskoj skupini (p=0,0124). Periferna neuropatija stupnja ≥ 3 pojavila se kod 6% bolesnika u skupini liječenoj supkutano, u usporedbi sa 16% u skupini liječenoj intravenski (p=0,0264). Incidencija periferene neuropatije svih stupnjeva uz intravensku primjenu bortezomiba bila je niža u prethodnim ispitivanjima s bortezomibom primjenjenim intravenski, nego u ispitivanju MMY-3021.

Bolesnike kod kojih se pojavi nova ili im se pogorša postojeća periferna neuropatija mora se neurološki pregledati, a po potrebi im treba promijeniti dozu, vremenski raspored primjene ili promijeniti put primjene na supkutani (vidjeti dio 4.2). Neuropatiju se liječilo potpornim mjerama i drugim terapijama.

U bolesnika koji primaju bortezomib u kombinaciji s lijekovima za koje je poznato da su povezani s neuropatijom (npr. talidomidom), mora se razmotriti rano i redovito praćenje, neurološkom procjenom, simptoma neuropatije proizašlih tijekom liječenja, te se u obzir mora uzeti prikladno smanjenje doze ili prekid liječenja.

Uz perifernu neuropatiju, nekim nuspojavama može pridonijeti i autonomna neuropatija, kao što je posturalna hipotenzija i teški zatvor s ileusom. Podaci o autonomnoj neuropatiji i njezinom doprinosu tim nuspojavama su ograničeni.

Napadaji
Epileptički napadaji su manje često prijavljeni u bolesnika bez prethodnih epileptičkih napadaja ili epilepsije u anamnezi. Poseban nadzor je potreban u liječenju bolesnika s nekim od čimbenika rizika za nastanak epileptičkih napadaja.

Hipotenzija
Liječenje bortezomibom često je povezano s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. Većina nuspojava je blage do umjerene naravi i bilježe se tijekom cijelog liječenja. Bolesnici koji su razvili ortostatsku hipotenziju za vrijeme liječenja bortezomibom (injiciran intravenski) nisu imali znakove ortostatske hipotenzije prije liječenja bortezomibom. U većine je bolesnika bilo potrebno liječiti ortostatsku hipotenziju. Manjina bolesnika s ortostatskom hipotenzijom doživjela je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila akutno povezana s bolus infuzijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, premda djelomično može biti posljedica autonomne neuropatije. Autonomna neuropatija može biti povezana s bortezomibom ili bortezomib može pogoršati postojeće stanje kao što su dijabetička neuropatija ili neuropatija kod amiloidoze. Savjetuje se oprez kad se liječe bolesnici koji imaju sinkopu u anamnezi i primaju lijekove za koje se zna da su povezani s hipotenzijom ili koji su dehidrirani zbog rekurentnog proljeva ili povraćanja. Liječenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagodbu antihipertenzivnih lijekova, rehidraciju ili primjenu mineralokortikoida i/ili simpatomimetika. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječnički savjet ako osjete simptome omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)
Bili su prijavljeni slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod bolesnika koji su primali bortezomib. PRES je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a može biti predstavljeno napadajima, hipertenzijom, glavoboljom, letargijom, smetenošću, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Za potvrdu dijagnoze koristi se prikaz mozga, po mogućnosti magnetska rezonanca (MRI, engl. *Magnetic Resonance Imaging*). U bolesnika u kojih se razvije PRES, mora se prekinuti primjena bortezomiba.

Zatajenje srca
Tijekom liječenja bortezomibom prijavljen je akutni razvoj ili egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca i/ili novonastalo smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula. Zadržavanje tekućine može biti predisponirajući čimbenik za pojavu znakova i simptoma zatajenja srca. Bolesnike s čimbenicima rizika za razvoj ili s postojećom bolešću srca mora se pomno pratiti.

Elektrokardiogramske pretrage
U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolirani slučajevi produljenja QT intervala, ali uzročno posljedična povezanost nije ustanovljena.

Plućni poremećaji
U rijetkim slučajevima prijavljena je akutna difuzna infiltrativna bolest pluća nepoznate etiologije, kao što je pneumonitis, intersticijska pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) u bolesnika koji su primali bortezomib (vidjeti dio 4.8). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Preporučuje se napraviti rendgenogram pluća prije liječenja, da posluži kao početni nalaz u slučaju mogućih plućnih promjena nakon liječenja.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), bolesnicima se mora napraviti brza dijagnostička obrada, te ih je potrebno liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika prije nastavka liječenja bortezomibom.

Tijekom kliničkog ispitivanja, dvoje bolesnika (od 2) koji su primali visoku dozu citarabina (2 g/m^2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata s daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsa akutne mijeloične leukemije umrla su od ARDS na početku liječenja, a ispitivanje je bilo prekinuto. Stoga se ne preporučuje ovaj kombinirani režim s istodobnom primjenom visokih doza citarabina (2g/m^2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata.

Oštećenje bubrega
Bubrežne komplikacije česte su u bolesnika s multiplim mijelomom. Bolesnike s oštećenjem bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre
Bortezomib metaboliziraju enzimi jetre. Izloženost bortezomibu povećana je u bolesnika s umjereno ili teško oštećenom jetrom; te bolesnike treba liječiti smanjenim dozama bortezomiba i pomno ih pratiti na znakove toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Jetrene reakcije
U rijetkim je slučajevima zabilježeno zatajenje jetre u bolesnika s ozbiljnim podležećim zdravstvenim stanjem koji su istodobno primali bortezomib i konkomitantne lijekove. Druge prijavljene jetrene reakcije uključuju povišenje jetrenih enzima, hiperbilirubinemiju i hepatitis. Takve promjene mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja bortezomibom (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora
Budući da je bortezomib citotoksično sredstvo i može brzo uništiti zloćudne plazma stanice i stanice limfoma plaštenih stanica, mogu se pojaviti komplikacije zbog sindroma lize tumora. Rizik od sindroma lize tumora postoji u bolesnika s velikom tumorskom masom prije liječenja. Te je bolesnike potrebno pomno pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Istodobno primijenjeni lijekovi
Bolesnike treba pomno pratiti kada primaju bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Potreban je oprez kad se bortezomib kombinira sa supstratima enzima CYP3A4- ili CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je potvrditi normalnu funkciju jetre i s oprezom pristupiti bolesnicima koji uzimaju oralne hipoglikemike (vidjeti dio 4.5).

Reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima
Manje su često prijavljene reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis s osipom i proliferativni glomerulonefritis. Primjena bortezomiba mora se prekinuti ako se pojave ozbiljne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazuju da je bortezomib slabi inhibitor izoenzima citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovi ograničenog doprinosa (7%) enzima CYP2D6 metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da će fenotip slabog CYP2D6 metabolizatora utjecati na cjelokupnu raspoloživost bortezomiba.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak ketokonazola, jakog CYP3A4 inhibitora na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno povećanje AUC bortezomiba za 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 do 1,772]) na temelju podataka o 12 bolesnika. Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike kad im se daje bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

U ispitivanju interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak omeprazola, jakog inhibitora CYP2C19 na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku bortezomiba na temelju podataka o 17 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak rifampicina, jakog CYP3A4 induktora, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno smanjenje AUC bortezomiba za 45% na temelju podataka o 6 bolesnika. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena bortezomiba i jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i Gospine trave), jer djelotvornost može biti smanjena.

U istom ispitivanju interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak deksametazoma, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku bortezomiba na temelju podataka o 7 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak melfalana i prednizona na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je srednje povećanje AUC bortezomiba od 17% na temelju podataka o 21 bolesniku. To se ne smatra klinički značajnim.

Tijekom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija je bila manje često, a hiperglikemija često zabilježena u bolesnika s dijabetesom koji su primali oralne hipoglikemike. U bolesnika na terapiji oralnim antidijabeticima koji se liječe bortezomibom može biti potrebno pomno praćenje razine glukoze u krvi i prilagodba doze antidijabetika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena
Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Bortezomib Accord i još 8 mjeseci nakon završetka liječenja. Muški bolesnici trebaju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju Bortezomib Accord i još 5 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

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

U nekliničkim ispitivanjima bortezomib nije imao učinke na embrionalni/fetalni razvoj štakora i kunića pri najvišim dozama koje su ženke mogle podnijeti. Nisu provedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila učinak bortezomiba na porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Bortezomib se ne

smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje bortezomibom. Ako se bortezomib primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme primanja ovog lijeka, bolesnicu se mora upozoriti na mogući rizik za fetus.

Talidomid je poznata teratogena djelatna tvar za ljude koja uzrokuje teška po život opasna oštećenja po rođenju. Talidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena s reproduktivnim potencijalom osim ako nisu postignuti svi uvjeti talidomidskog programa prevencije trudnoće Celgene. Bolesnici koji primaju bortezomib u kombinaciji s talidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za talidomid.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se bortezomib u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja bortezomiba na plodnost (vidjeti dio 5.3). Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (vidjeti dio 5.3), muški bolesnici trebaju zatražiti savjet u vezi pohrane sperme, a žene reproduktivne dobi trebaju se posavjetovati o zamrzavanju jajnih stanica prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bortezomib može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bortezomib može vrlo često biti povezan s umorom, često s omaglicom, manje često sa sinkopom i često s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom ili zamagljenim vidom. Stoga bolesnici moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima i potrebno im je savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima ako dožive te simptome (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Ozbiljne nuspojave koje su manje često bile prijavljene tijekom liječenja bortezomibom uključuju zatajenje srca, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i rijetku autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bortezomibom jesu mučnina, proljev, zatvor, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjeni apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mialgija.

Tablični popis nuspojava
Multipli mijelom
Za nuspojave u Tablici 7 ispitivači su smatrali da postoji barem mogućnost ili vjerojatnost uzročno-posljedične povezanosti s bortezomibom. Ove nuspojave temelje se na integriranom setu podataka od 5476 bolesnika od kojih je 3996 bilo liječeno bortezomibom u dozi 1,3 mg/m^2 te je uvršteno u Tablicu 7.
Sveukupno, bortezomib je primijenjen za liječenje multiplog mijeloma u 3974 bolesnika.

Nuspojave u daljnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 7 bila je verzija 14.1 MedDRAe.
Također su uključene nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 7: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih bortezomibom u kliničkim ispitivanjima i nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji[#]

Klasifikacija organskih sustava	**Incidencija**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Često	Herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija*
	Manje često	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije *, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, infekcija virusom herpesa*, herpetični meningoencefalitis[#], bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (ječmenac), influenca, celulitis, infekcija povezana s proizvodom, kožna infekcija*, infekcija uha*, infekcija stafilokokom, infekcija zuba*
	Rijetko	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barrovim virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom umora nakon virusa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Zloćudna novotvorina, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih stanica, izraslina, Mycosis fungoides, dobroćudna novotvorina*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija *, neutropenija *, anemija*
	Često	Leukopenija*, limfopenija *
	Manje često	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija[#]
	Rijetko	Diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecificirani poremećaj trombocita, trombotička mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru)[#], nespecificirani poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Angioedem[#], preosjetljivost*
	Rijetko	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija tipa III posredovana imunokompleksima
Endokrini poremećaji	Manje često	Cushingov sindrom*, hipertireoza*, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona
	Rijetko	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Dehidracija, hipokalijemija*, hiponatrijemija*, abnormalna glukoza u krvi*, hipokalcijemija*, abnormalni enzimi*,
	Manje često	Sindrom lize tumora, izostanak uspješnog rasta*, hipomagenzijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcijemija*, hipernatrijemija*, abnormalna mokraćna kiselina*, dijabetes melitus*,zadržavanje tekućine
	Rijetko	Hipermagnezijemija*, acidoza, neravnoteža elektrolita*, preopterećenje tekućinom, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, poremećaj metabolizma, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht, pojačani apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje raspoloženja *, anksiozni poremećaj*, poremećaji i smetnje spavanja*
	Manje često	Mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, konfuzija*, nemir
	Rijetko	Suicidne misli*, poremećaj prilagodbe, delirij, smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*

	Često	Motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), omaglica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Manje često	tremor, periferna senzoričko-motorna neuropatija, diskinezija*, smetnje koordinacije i ravnoteže u malom mozgu *, gubitak pamćenja (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije[#], neurotoksičnost, poremećaji s epileptičkim napadajima*, postherpetička neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pozornosti, abnormalni refleksi*, parosmija
	Rijetko	Cerebralno krvarenje *, intrakranijalno krvarenje (uključujući subarahnoidalno)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski napadaj, koma, neravnoteža autonomnog živčanog sustava, autonomna neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog debla, cerebrovaskularni poremećaj, lezije korjena živca, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kralježnične moždine, nespecificirani kognitivni poremećaj, motorna disfunkcija, nespecificirani poremećaj živčanog sustava, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréov sindrom[#], demijelinizirajuća polineuropatija[#]
Poremećaji oka	Često	Oticanje oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis*
	Manje često	Krvarenje u oku*, infekcija kapka*, halacion[#] , blefaritis[#], upala oka*, diplopija, suho oko*, iritacija oka*, bolno oko, pojačano suzenje, iscjedak iz oka
	Rijetko	Kornelane lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecificirani poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija[#], različiti stupnjevi oštećenja vida (do sljepoće)*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo*
	Manje često	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću), nelagoda uha*
	Rijetko	Krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecificirani poremećaj uha
Srčani poremećaji		
	Manje često	Tamponada srca[#], kardiopulmonalni arest *, fibrilacija srca (uključujući atrijsku), srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pektoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izljev)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija
	Rijetko	Undulacija atrija, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok), *Torsade de pointes*, nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija *
	Manje često	Cerebrovaskularni događaj[#], duboka venska tromboza*, krvarenje*, tromboflebitis (uključujući površinski), kolaps cirkulacije (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine*, hematomi (uključujući perirenalne)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularna)*
	Rijetko	Periferna embolija, limfedem, bljedoća, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
	Često	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, kašalj*

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Plućna embolija, pleuralni izljev, plućni edem (uključujući akutni), plućno alveolarno krvarenje#, bronhospazam, kronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija dišnih puteva*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, piskanje
	Rijetko	Respiracijska insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkaloza, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*, hipokapnija*, intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suhoća grla, povećana sekrecija gornjih dišnih puteva, iritacija grla, sindrom gornjih dišnih puteva koji je uzrok kašlja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev*, konstipacija,
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, dispepsija, stomatitis*, distenzija abdomena, orofaringealna bol*, bolovi u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)*, poremećaj u ustima*, flatulencija
	Manje često	Pankreatitis (uključujući kronični) *, hematemeza, oticanje usnica*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog crijeva, ileus)*, nelagoda u abdomenu, ulceracije u ustima*, enteritis*, gastritis*, krvarenje desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući clostridium difficile)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna upala*, disfagija, sindrom iritabilnog crijeva, nespecificirani gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti*, poremećaj žlijezda slinovnica*
	Rijetko	Akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, nemogućnost kontroliranja stolice, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscjedak, orofaringealni mjehurići*, bol usnica, periodontitis, analna fisura, promjene uobičajenog rada crijeva, proktalgija, abnormalna stolica
Poremećaji jetre i žuči	Često	Abnormalni jetreni enzimi*
	Manje često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis*, kolestaza
	Rijetko	Zatajenje jetre, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvarenje jetre, kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip*, pruritus*, eritem, suha koža
	Manje često	Multriformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, poremećaj dlake*, petehije, ekhimoza, lezije kože, purpura, kožna masa*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, mjehur*, poremećaj pigmentacije*
	Rijetko	Kožna reakcija, Jessnerova limfocitna infiltracija, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka stopalo), potkožno krvarenje, Livedo reticularis, kožna induracija, papule, reakcija fotoosjetljivosti, seboreja, hladan znoj, nespecificirani kožni poremećaj, eritroza, kožni čirevi, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol*
	Često	Mišićni spazmi*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Manje često	Mišićni trzaji, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osjećaj težine

	Rijetko	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, izljev u zglobovima, bol u čeljusti, poremećaj kostiju, infekcije i upale mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Oštećenje bubrega *
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega, kronično zatajenje bubrega*, infekcija mokraćnog sustava*, znakovi i simptomi mokraćnog sustava*, hematurija*, retencija mokraće, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakizurija
	Rijetko	Iritacija mjehura
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Vaginalno krvarenje, genitalna bol*, erektilna disfunkcija
	Rijetko	Poremećaj testisa*, prostatitis, poremećaj dojki u žena, osjetljivost epididimisa, epididimitis, bol u zdjelici, ulceracija na vulvi
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	Rijetko	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija*, umor, astenija
	Često	Edemi (uključujući periferne), zimica, bol*, malaksalost*
	Manje često	Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja*, edem lica*, reakcija na mjestu injiciranja*, poremećaj sluznice*, bol u prsištu, poremećaj hodanja, osjećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane s kateterom*, promjene žeđi*, nelagoda u prsištu, osjećaj promjene temperature tijela*, bol na mjestu injiciranja*
	Rijetko	Smrt (uključujući iznenadnu), multiorgansko zatajenje, krvarenje na mjestu injiciranja*, hernija (uključujući hijatus)*, poremećaj cijeljenja*, upala, flebitis na mjestu injiciranja*, osjetljivost, ulkus, iritabilnost, bol u prsištu ne-srčanog porijekla, bol na mjestu katetera, osjećaj stranog tijela
Pretrage	Često	Smanjena težina
	Manje često	Hiperbilirubinemija*, abnormalan nalaz proteina*, povećana težina, abnormalan krvni nalaz*, povišen C-reaktivni protein
	Rijetko	Abnormalni plinovi u krvi*, abnormalnosti elektrokardiograma (uključujući QT produljenje)*, abnormalan međunarodni normalizirani omjer (INR)*, snižen pH želuca, povećana agregacija trombocita, povišen troponin I, identifikacija virusa i serologija*, abnormalan nalaz urina*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Pad, kontuzija
	Rijetko	Reakcije transfuzije, lomovi*, tresavica*, ozljeda lica, ozljeda zgloba*, opekline, laceracija, proceduralna bol, radijacijske ozljede*
Operativni i medicinski postupci	Rijetko	Aktivacija makrofaga

* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.
\# Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji

Limfom plaštenih stanica (MCL)
Sigurnosni profil bortezomiba u 240 bolesnika s MCLom liječenih s 1,3 mg/m^2 bortezomiba u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP), naspram 242 bolesnika liječenih s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] bio je relativno sukladan onom zapaženom u bolesnika s multiplim mijelomom s glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne identificirane nuspojave povezane s primjenom kombiniranog liječenja (BzR-CAP) bile su infekcija hepatitisom B (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidencije ovih događaja u obje skupine, ukazale su na to da se ove

nuspojave ne mogu pripisati samom bortezomibu. Značajne razlike u populaciji bolesnika s limfomom plaštenih stanica kada se usporede s ispitivanjima s bolesnicima s multiplim mijelomom bile su ≥ 5% viša incidencija hematoloških nuspojava (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlakavosti.
Nuspojave identificirane poput onih s incidencijom ≥ 1%, slične ili veće incidencije u BzR-CAP skupini s barem mogućom ili vjerojatnom uzročnom povezanošću s komponentama skupine BzR-CAP, navedene su u Tablici 8 ispod. Također su uključene nuspojave identificirane u skupini BzR-CAP za koje su ispitivači smatrali da imaju barem moguću ili vjerojatnu uzročnu povezanost s bortezomibom na temelju na povijesnih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Nuspojave u daljnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 8 bila je verzija 16 MedDRAe.

Tablica 8: Nuspojave u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih s BzR-CAP u kliničkom ispitivanju

Klasifikacija organskih sustava	**Incidencija**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija*
	Često	Sepsa (uključujući septički šok)*, herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), infekcija virusom herpesa*, bakterijske infeckcije*, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, gljivična infekcija*, herpes simpleks*
	Manje često	Hepatitis B, infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Manje često	Pancitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost*
	Manje često	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Hipokalijemija *, abnormalna vrijednost glukoze u krvi *, hiponatrijemija*, dijabetes melitus*, retencija tekućine
	Manje često	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje spavanja*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzorno-motorna neuropatija, omaglica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Manje često	Neravnoteža autonomnog živčanog sustava
Poremećaji oka	Često	Abnormalan vid*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Manje često	Vertigo*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću)
Srčani poremećaji	Često	Fibrilacija srca (uključujući atrijsku), aritmija*, srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	Manje često	Kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok)
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Akutni respiratorni distres sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev *, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealna bol *, gastritis*, ulceracije u ustima*, nelagoda u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna upala*, bol u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol u slezeni)*, poremećaj u ustima*
	Manje često	Kolitis (uključujući clostridium difficile)*
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre)
	Manje često	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Poremećaj dlakavosti*
	Često	Pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazmi*, mišićno-koštana bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Infekcija mokraćnog sustava*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija*, umor, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni), zimica, reakcija na mjestu injekcije*, malaksalost*
Pretrage	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalan nalaz analize proteina*, smanjena težina, povećana težina

* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.

Opis odabranih nuspojava

Reaktivacija virusa herpes zoster
Multipli mijelom
Antivirusna profilaksa se primijenila u 26% bolesnika u skupini koja je primala Bz+M+P. Incidencija herpes zostera u skupini bolesnika koja je primala Bz+M+P bila je 17% u onih kojima se nije primijenila antivirusna profilaksa, u usporedbi s 3% bolesnika kojima se primijenila antivirusna profilaksa.

Limfom plaštenih stanica
Antivirusna profilaksa bila je primijenjena u 137 od 240 bolesnika (57%) u BzR-CAP skupini. Incidencija herpes zostera među bolesnicima u BzR-CAP skupini bila je 10,7% za bolesnike kojima nije bila primijenjena antivirusna profilaksa u usporedbi s 3,6% za bolesnike kojima je primijenjena antivirusna profilaksa (vidjeti dio 4.4).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija
Limfom plaštenih stanica
Infekcija HBV-om sa smrtonosnim ishodima pojavila se kod 0,8% (n=2) bolesnika u skupini koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; R-CHOP) i u 0,4% (n=1) bolesnika koji su primali bortezomib u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP). Ukupna incidencija infekcija hepatitisom B bila je slična u bolesnika liječenih s BzR-CAP i liječenih s R-CHOP (0,8% odnosno 12%).

Periferna neuropatija u kombiniranim režimima
Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je bortezomib bio primijenjen kao uvodno liječenje u kombinaciji s deksametazonom (ispitivanje IFM-2005-01), i deksametazonom-talidomidom (ispitivanje MMY-3010), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici dolje:

Tablica 9: Incidencija periferne neuropatije tijekom uvodnog liječenja u odnosu na toksičnost i prekid liječenja radi periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Incidencija PN (%)				
Svi stupnjevi PN	3	15	12	45
≥ Stupanj 2 PN	1	10	2	31
≥ Stupanj 3 PN	< 1	5	0	5
Prekid radi PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BzDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BzTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija
Napomena: Periferna neuropatija je uključila preferirane termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Limfom plaštenih stanica
U ispitivanju LYM-3002 u kojem je bortezomib primijenjen s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici ispod:

Tablica 10: Incidencija periferne neuropatije u ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu liječenja radi periferne neuropatije

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidencija PN (%)		
Svi stupnjevi PN	30	29
≥ Stupanj 2 PN	18	9
≥ Stupanj 3 PN	8	4
Prekid radi PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP= rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija
Periferna neuropatija uključila je preporučene izraze: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzorno-motorna neuropatija

Stariji bolesnici s MCL-om
42,9% i 10,4% bolesnika u BzR-CAP skupini bilo je u dobi unutar raspona 65-74 godina odnosno ≥ 75 godina starosti. Iako su bolesnici u dobi od ≥ 75 godina, podnosili lošije i BzR-CAP i R-CHOP, stopa ozbiljnih nuspojava u BzR-CAP skupini bila je 68%, u usporedbi s 42% u R-CHOP skupini.

Primjetne razlike sigurnosnog profila bortezomiba primijenjenog kao monoterapija supkutano u odnosu na intravensku primjenu
U ispitivanju faze III bolesnici koji su primili bortezomib supkutano u odnosu na intravensku primjenu, ukupno su imali 13% manju incidenciju nuspojava stupnja toksičnosti 3 ili više, koje su proizašle iz liječenja i 5% manju incidenciju prekida primjene bortezomiba. Ukupna incidencija proljeva, gastrointestinalne i abdominalne boli, astenijskih stanja, infekcija gornjih dišnih putova i perifernih neuropatija, bila je 12%-15% niža u skupini supkutane primjene nego u intravenskoj skupini. Dodatno, incidencija perifernih neuropatija stupnja 3 ili više bila je 10% niža, a stopa prekida primjene zbog perifernih neuropatija bila je 8% niža za supkutanu skupinu u usporedbi s intravenskom skupinom.

Šest posto bolesnika imalo je nuspojave na mjestu supkutane primjene, uglavnom crvenilo. Medijan od 6 dana bio je potreban za prolazak nuspojave, a kod dvoje bolesnika bila je potrebna promjena doze. Dvoje (1%) bolesnika imalo je teške reakcije; 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidencija smrti za vrijeme liječenja bila je 5% u skupini liječenoj supkutano a 7% u skupini liječenoj intravenski. Incidencija smrti od "Progresije bolesti" bila je 18% u supkutanoj skupini i 9% u intravenskoj skupini.

Ponavljanje liječenja u bolesnika s relapsom multiplog mijeloma
U ispitivanju u kojem se liječenje bortezomibom primijenilo ponovno kod 130 bolesnika s relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režim liječenja koji je uključivao bortezomib, najčešći štetni događaji svih stupnjeva, koji su se pojavili u barem 25% bolesnika bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), proljev (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stupnjeva i periferna neuropatija stupnja ≥ 3 bile su uočene u 40% odnosno 8,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U bolesnika je predoziranje dozom koja je više od dvostruko veća od preporučene bilo povezano s akutnim početkom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa smrtnim ishodima. Za neklinička ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije, vidjeti dio 5.3.

Specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom nije poznat. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znakove bolesnika te im pružiti odgovarajuće potporne mjere za održavanje krvnog tlaka (kao što je tekućina, presorni lijekovi i/ili inotropni lijekovi) i tjelesne temperature (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XG01.

Mehanizam djelovanja
Bortezomib je inhibitor proteasoma. On je posebno oblikovan da inhibira aktivnost poput kimotripsina 26S proteasoma u stanicama sisavaca. 26S proteasom je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinirane proteine. Put ubikvitin - proteasom igra ključnu ulogu u regulaciji prometa specifičnih proteina i tako održava homeostazu unutar stanica. Inhibicijom 26S proteasoma sprječava se ova ciljana proteoliza i utječe na višestruku kaskadu signala unutar stanica, što naposljetku rezultira smrću stanica raka.

Bortezomib je visoko selektivan za proteasome. U koncentraciji od 10 μM, bortezomib ne inhibira niti jedan od probranih raznih receptora i proteaza i pokazuje više nego 1500 puta veću selektivnost prema proteasomima nego sljedećem enzimu prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteasoma ocjenjivala se *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib razdvaja od proteasoma uz $t_{½}$ od 20 minuta, pokazujući tako da je inhibicija proteasoma bortezomibom reverzibilna.

Bortezomibom posredovana inhibicija proteasoma utječe na stanice raka na više načina, uključujući između ostaloga, iako to nije jedini način, i promjenu regulacijskih proteina koji kontroliraju odvijanje staničnog ciklusa i aktivaciju nuklearnog faktora kappa B (NF-kB). Inhibicija proteasoma rezultira zastojem staničnog ciklusa i apoptozom. NF-kB je transkripcijski čimbenik čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorigeneze, uključujući rast i preživljenje stanica, angiogenezu, interakcije između stanica i metastaze. Kod mijeloma, bortezomib utječe na sposobnost interakcije stanica mijeloma s mikrookolišem koštane srži.

Pokusi su pokazali da je bortezomib citotoksičan za razne vrste stanica raka i da su stanice raka osjetljivije od normalnih stanica na proapoptotičke učinke inhibicije proteasoma. Bortezomib smanjuje rast tumora *in vivo* u mnogim nekliničkim modelima tumora, uključujući multipli mijelom.

Podaci ispitivanja *in vitro*, *ex-vivo* i na životinjskim modelima pokazuju da bortezomib povećava diferencijaciju i aktivnost osteoblasta i inhibira funkciju osteoklasta. Ovi su učinci bili primijećeni u bolesnika s multiplim mijelomom koji su imali uznapredovalu osteolitičku bolest i liječili su se bortezomibom.

Klinička djelotvornost u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom
Prospektivno, međunarodno, randomizirano (1:1) kliničko ispitivanje faze III otvorenog tipa (MMY-3002 VISTA) koje je uključivalo 682 bolesnika, provedeno je da bi se utvrdilo hoće li bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji s melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) rezultirati boljim vremenom do progresije bolesti (TTP engl. *time to progression*) u usporedbi s melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Liječenje se primjenjivalo tijekom najviše 9 ciklusa (približno 54 tjedna) i prekinuto je u početnoj fazi zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 71 godina, 50% bili su muškarci, 88% bili su bijele rase a medijan rezultata funkcionalnog stanja po Karnofskom za bolesnike je bio 80. Bolesnici su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, medijan hemoglobina od 105 g/l, i medijan broja trombocita od 221,5 x 10^9/l. Slični udjeli bolesnika imali su klirens kreatinina ≤ 30 ml/min (3% u svakoj skupini).
U vrijeme unaprijed planirane privremene analize postigla se primarna mjera ishoda, vrijeme do progresije te je bolesnicima u M+P kraku studije bilo ponuđeno liječenje Bz+M+P. Medijan praćenja iznosio je 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljenju napravilo se uz medijan praćenja od 60,1 mjeseci. Primijećeno je statistički značajno veće preživljenje u skupini liječenoj s Bz+M+P (HR=0,695; p=0,00043) usprkos naknadnim terapijama koje uključuju liječenje bortezomibom. Medijan preživljenja za skupinu koja je primala Bz+M+P bio je 56,4 mjeseci u odnosu na 43,1 za skupinu koja je primala M+P. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti nakon finalnog ažuriranja podataka o preživljenju u ispitivanju VISTA

Ishod djelotvornosti	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Vrijeme do progresije		
događaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijan[a] (95% CI)	20,7 mjeseci (17,6, 24,7)	15,0 mjeseci (14,1, 17,9)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-vrijednost[c]	0,000002	
Preživljenje bez progresije bolesti		
događaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijan[a] (95% CI)	18,3 mjeseca (16,6, 21,7)	14,0 mjeseci (11,1, 15,0)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-vrijednost[c]	0,00001	
Ukupno preživljenje*		
događaji (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijan[a] (95% CI)	56,4 mjeseca (52,8; 60,9)	43,1 mjesec (35,3; 48,3)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrijednost[c]	0,00043	

Stopa odgovora populacija[e] n = 668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrijednost[d]	$< 10^{-10}$	
Smanjenje serumskog M proteina populacija[g] n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vrijeme do prvog odgovora u CR + PR		
Medijan	1,4 mjeseca	4,2 mjeseca
Medijan[a] trajanja odgovora		
CR[f]	24,0 mjeseca	12,8 mjeseci
CR+PR[f]	19,9 mjeseci	13,1 mjesec
Vrijeme do sljedeće terapije događaji n (%)	224 (61,5)	260 (76,9)
Medijan[a] (95% CI)	27,0 mjeseci (24,7; 31,1)	19,2 mjeseci (17,0; 21,0)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrijednost	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meierova analiza.
[b] Procjena omjera hazarda (HR) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: β_2-mikroglobulinu, albuminu i regiji. Omjer hazarda manji od 1 pokazuje da VMP ima prednost.
[c] Nominalna p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rank testu prilagođenom za čimbenike stratifikacije: β_2-mikroglobulina, albumina i regije.
[d] p-vrijednost za stopu odgovora (CR+PR) iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođenog za čimbenike stratifikacije.
[e] Populacija s odgovorom uključuje bolesnike koji imaju mjerljivu bolest na početku ispitivanja.
[f] CR=Kompletni odgovor; PR=Parcijalni odgovor. EBMT kriteriji
[g] Svi randomizirani bolesnici sa sekrecijskom bolešću.
* Ažurirano preživljenje na temelju medijana trajanja praćenja od 60,1 mjesec
CI=Interval pouzdanosti

Bolesnici kod kojih je transplantacija matičnih stanica prikladna
Dva randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) bila su provedena radi utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti bortezomiba u dvostrukoj ili trostrukoj kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, kao uvodno liječenje prije transplantacije matičnih stanica u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01 bortezomib u kombinaciji s deksametazonom [BzDx, n=240] bio je uspoređen s vinkristinom-doksorubicinom-deksametazonom [VDDx, n=242]. Bolesnici u BzDx skupini primili su četiri 21 dnevna ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen intravenski dva puta na tjedan 1., 4., 8. i 11. dana), i oralni deksametazon (40 mg/dan od 1. do 4. i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, te 1. do 4. dana u 3. i 4. ciklusu).
Autologne transplantate matičnih stanica primilo je 198 (82%) bolesnika odnosno 208 (87%) bolesnika u VDDx i BzDx skupinama; većina bolesnika prošla je jednu transplantaciju. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 57 godina, 55% bili su muškarci i 48% bolesnika imalo je citogenetiku visokog rizika. Medijan trajanja liječenja bio je 13 tjedana za skupinu VDDx i 11 tjedana za BzDx skupinu. Medijan broja ciklusa koje su primile obje skupine bio je 4 ciklusa.
Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bio je post-indukcijska stopa odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine koja je primala bortezomib u kombinaciji s deksametazonom. Sekundarni ishod djelotvornosti uključio je posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja IFM-2005-01

Mjere ishoda	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; P vrijednost[a]
IFM-2005-01	N=240 (ITT populacija)	N=242 (ITT populacija)	
RR (Postindukcijska) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	 6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	 2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (Posttransplantacijska)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=Populacija bolesnika s namjerom liječenja; RR=stopa odgovora; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VGPR=vrlo dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda.

* Primarni ishod

[a] OR za stope odgovora temeljeno na Mantel-Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel-Haenszelovog testa.

[b] Odnosi se na stope odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike koji su prošl drugu transplantaciju (42/240 [18%] u BzDx skupini i 52/242 [21%] u VDDx skupini).

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži Bz.

U ispitivanju MMY-3010 uvodno liječenje bortezomibom u kombinaciji s talidomidom i deksametazonom [BzTDx, n=130] bilo je uspoređeno s liječenjem talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Bolesnici u BzTDx skupini primili su šest 4-tjedna ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen dva puta na tjedan 1., 4., 8.i 11. dana, nakon čega je uslijedio 17-dnevni period odmora od 12. do 28. dana), deksametazon (40 mg primijenjeno peroralno 1. do 4. i 8. do 11. dana), i talidomid (primijenjen peroralno 50 mg na dan 1.-14. dan, doza povišena na 100 mg 15.-28. dana a nakon toga na 200 mg na dan).
Jednu autolognu transplantaciju matičnih stanica primilo je 105 (81%) bolesnika odnosno 78 (61%) bolesnika u BzTDx i TDx skupini. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u BzTDx odnosno TDx skupini, bio je 57 naspram 56 godina, 99% naspram 98% bolesnika bili su bijele rase, a 58% naspram 54% bili su muškarci. U BzTDx skupini 12% bolesnika bili su citogenetički svrstani u skupinu visokog rizika naspram 16% bolesnika u TDx skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 24,0 tjedna, i medijan broja primljenih ciklusa liječenja bio je 6,0, te je bio dosljedan unutar liječenih skupina. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su postindukcijske i posttransplantcijske stope odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine s bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom i talidomidom. Sekundarne mjere ishoda uključile su preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY-3010

Mjere ishoda	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P vrijednost[a]
MMY-3010	N=130 (ITT populacija)	N=127 (ITT populacija)	
**RR (Postindukcijska)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	 17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	 4,63 (2,61, 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001[a]
**RR (Posttransplantacijska)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001[a]

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=populacija bolesnika uključenih u ispitivanje; RR=stopa odgovora; Bz=bortezomib; BzTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda;

[*] Primarna mjera ishoda

[a] OR za stope odgovora temeljeno na Mantel Haenszel procjeni zajedničkog omjera izlgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel Haenszelovog testa.

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži Bz

<u>Klinička djelotvornost kod relapsa ili refraktornog multiplog mijeloma</u>

Sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba (primjenjenog intravenskom injekcijom) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 procjenjivale su se u 2 ispitivanja: randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u usporedbi s deksametazonom (Dex) u 669 bolesnika s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno bili primili 1-3 linije terapije te ispitivanju faze II u jednoj skupini od 202 bolesnika s relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje 2 linije terapije i u kojih je bolest napredovala za vrijeme posljednje terapije.

U ispitivanju faze III, liječenje bortezomibom značajno je produljilo vrijeme do progresije bolesti i dovelo do značajno produljenog preživljenja te značajno veće stope odgovora u usporedbi s liječenjem deksametazonom (vidjeti tablicu 14) u svih bolesnika, kao i u bolesnika koji su prethodno primili 1 liniju terapije. Kao posljedica unaprijed planirane privremene analize, skupini koja je primala deksametazon liječenje je zaustavljeno na preporuku radne skupine koja je pratila ispitivanja i svim je bolesnicima nakon toga ponuđeno liječenje bortezomibom bez obzira na stanje bolesti. Zbog ovog ranog prelaska na drugi lijek, medijan trajanja praćenja preživjelih bolesnika bio je 8,3 mjeseca. I u bolesnika koji su bili refraktorni na zadnje prethodno liječenje i onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljenje bilo je značajno dulje i stopa odgovora bila je značajno viša u skupini koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih bolesnika, 245 (37%) bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Parametri odgovora kao i TTP ostali su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib neovisno o dobi. Bez obzira na razine β_2-mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri djelotvornosti (vrijeme do progresije i ukupno preživljenje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib.

U populaciji s refraktornom bolešću u ispitivanju faze II, odgovore na liječenje je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo, a odgovor se procjenjivao prema kriterijima Europske skupine za presađivanje koštane srži. Medijan preživljenja svih uključenih bolesnika bio je 17 mjeseci (raspon <1 do 36+ mjeseci). Ovo je preživljenje bilo veće od medijana preživljenja od šest do devet mjeseci koje su očekivali ispitivači savjetnici kod populacije sličnih bolesnika. Prema multivarijantnoj analizi, stopa odgovora nije ovisila o vrsti mijeloma, funkcionalnom stanju, deleciji kromosoma 13 ili broju i vrsti prethodnih liječenja. Bolesnici koji su prethodno primili 2 do 3 terapijske sheme imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a bolesnici koji su prethodno primili više od 7 terapijskih shema imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

Tablica 14: Sažetak ishoda bolesti u ispitivanjima faze III (APEX) i faze II

	Faza III		**Faza III**		**Faza III**		**Faza II**
	Svi bolesnici		**1 linija prethodnog liječenja**		**> 1 linije prethodnog liječenja**		**≥ 2 prethodne linije**
Odnos događaja i vremena	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bz n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz n=202[a]**
TTP, dani [95% CI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 godina preživljenja, % [95% CI]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najbolji odgovor (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz 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)**
Medijan trajanja dani (mjeseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*

Vrijeme do odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Populacija bolesnika s namjerom liječenja (ITT od eng. Intent to treat).
[b] p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa; analiza po liniji liječenja isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima; p < 0,0001
[c] Populacija s terapijskim odgovorom uključuje bolesnike koji su imali mjerljivu bolesti na početku liječenja i primili su najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.
[d] p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za čimbenike stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima
*CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
TTP-Vrijeme do progresije bolesti
CI=Interval pouzdanosti
Bz=bortezomib; Dex=deksametazon
CR=Kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora
PR=Parcijalni odgovor; MR=Minimalni odgovor

U ispitivanju faze II, bolesnici koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor kod liječenja samo bortezomibom mogli su primiti visoku dozu deksametazona zajedno s bortezomibom. Prema planu ispitivanja, bolesnici su mogli primiti deksametazon ako je njihov odgovor na liječenje samo bortezomibom bio slabiji od optimalnog. Ukupno je 74 bolesnika, koje se moglo procijeniti, primilo deksametazon u kombinaciji s bortezomibom. Osamnaest posto bolesnika postiglo je ili je imalo poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] uz kombinirano liječenje.

Klinička djelotvornost uz supkutanu primjenu bortezomiba u bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom
U otvorenom, randomiziranom ispitivanju neinferiornosti, faze III uspoređena je djelotvornost i sigurnost supkutane primjene bortezomiba, u odnosu na intravensku primjenu. U ispitivanje su uključena 222 bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1, kako bi primili bortezomib 1,3 mg/m^2 bilo supkutano ili intravenski u 8 ciklusa. Bolesnicima koji nisu dostigli optimalni odgovor (manje od potpunog terapijskog odgovora [CR, engl. *Complete Response*]) na liječenje samo bortezomibom, nakon 4 ciklusa, bilo je dozvoljeno primanje 20 mg deksametazona dnevno, na dan primjene i dan poslije primjene bortezomiba. Bolesnici s osnovnom perifernom neuropatijom stupnja ≥ 2 ili s brojem trombocita < 50 000/µl bili su isključeni. U ukupno 218 bolesnika bila je moguća procjena odgovora.

Ovo ispitivanje doseglo je svoj primarni cilj, neinferiornost u stopi odgovora (CR+PR) nakon 4 ciklusa samostalno primijenjenog bortezomiba za oba puta primjene, i supkutano i intravenski, 42% u obje skupine. Dodatno, ishodi djelotvornosti povezani sa sekundarnim odgovorom i vremenom do događaja pokazali su dosljedne rezultate za supkutanu i intravensku primjenu (tablica 15).

Tablica 15: Sažetak analize djelotvornosti usporedbe supkutane i intravenske primjene bortezomiba

	bortezomib intravenska skupina		**bortezomib supkutana skupina**
Populacija procjenjiva na odgovor	**n=73**		**n=145**
Stopa odgovora u 4 ciklusa n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-vrijednost		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Stopa odgovora u 8 ciklusa n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-vrijednost[a]		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)

PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija uključena u ispitivanje[b]	**n=74**	**n=148**
TTP, mjeseci	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-vrijednost	0,38657	
Preživljenje bez progresije, mjeseci	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrijednost [d]	0,295	
1-godišnje opće preživljenje (%)[e]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-vrijednost za hipotezu neinferiornosti u skupni liječenoj supkutanom primjenom ostaje na najmanje 60% stope odgovora u skupini liječenoj intravenskom primjenom.

[b] 222 ispitanika bilo je uključeno u ispitivanje; 221 ispitanik bio je liječen s bortezomibom

[c] Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

[d] Log rank test prilagođen za čimbenike stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

[e] Medijan trajanja praćenja je 11,8 mjeseci

Kombinirano liječenje bortezomibom s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL-MMY-3001)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III, usporednih skupina, bilo je provedeno sa 646 bolesnika kod kojih se uspoređivala sigurnost i djelotvornost bortezomiba plus pegilirani liposomalni doksorubicin naspram monoterapija bortezomibom, u bolesnika s multiplim mijelomom koji su barem jednom prethodno liječeni, te kod kojih nije došlo do progresije dok su primali antraciklinsko liječenje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je TTP dok su sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile OS ili ORR (CR+PR), prema kriterijima Europske Skupine za Krv i Transplantaciju Srži (EBMT).

Planom ispitivanja definirana prijevremena analiza (temeljeno na 249 TTP događaja) bila je okidač za prijevremeni završetak ispitivanja djelotvornosti. Ova prijevremena analiza je pokazala redukciju TTP rizika za 45 % (95 % CI; 29-57 %, p < 0,0001) za bolesnike koji su liječeni kombinacijskom terapijom bortezomiba i pegiliranog liposomalnog doksorubicina. Medijan TTP-a bio je 6,5 mjeseci za bolesnike na monoterapiji bortezomibom u usporedbi s 9,3 mjeseci za bolesnike na kombiniranoj terapiji bortezomibom plus pegilirani liposomalni doksorubicin. Ovi rezultati, iako nisu zreli, sačinjavali su planom ispitivanja definiranu konačnu analizu.

Konačna analiza za OS koja je provedena nakon medijana praćenja od 8,6 godina nije pokazala značajnu razliku u OS-u između dvije liječene skupine. Medijan OS iznosio je 30,8 mjeseci (95 % CI, 25,2-36,5 mjeseci) za pacijente koji su primali monoterapiju bortezomib om i 33,0 mjeseci (95 % CI; 28,9-37,1 mjesec) za pacijente koji su primali bortezomib u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

Kombinirano liječenje bortezomibom s deksametazonom

Radi nepostojanja bilo kakve izravne usporedbe između bortezomiba i bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom u bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom, provedena je statistička analiza odgovarajućih parova, radi usporedbe rezultata nerandomizirane skupine bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045), s rezultatima koji su dobiveni u skupini na monoterapiji bortezomibom iz različitih ispitivanja faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.

Analiza odgovarajućih parova je statistička metoda u kojoj se bolesnici u liječenoj skupini (npr. bortezomib u kombinaciji s deksametazonom) i bolesnici u usporednoj skupini (npr. bortezomib) učine usporedivima s obzirom na zbunjujuće čimbenike, tako da se individualno uparuju ispitanici u ispitivanju. Ovo umanjuje učinke uočenih zbunjujućih čimbenika kada se procjenjuje učinak liječenja koristeći nerandomizirane podatke.

Identificirano je 127 odgovarajućih parova. Analiza je pokazala poboljšani ORR (CR+PR) (omjer izgleda 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p < 0,001), PFS (omjer hazarda 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (omjer hazarda 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) za bortezomib u kombinaciji s deksametazonom nad monoterapijom bortezomibom.

Dostupni su ograničeni podaci o ponovljenom liječenju bortezomibom pri relapsu mulitiplog mijeloma. Otvoreno isptivanje faze II s jednom skupinom, MMY-2036 (RETRIEVE), bilo je provedeno kako bi se utvrdile djelotvornost i sigurnost ponovljenog liječenja bortezomibom na stotinu i trideset bolesnika (≥ 18 godina starosti) s multiplim mijelomom koji su prethodno imali barem parcijalan odgovor na režim koji je uključivao bortezomib bili su ponovno liječeni nakon progresije. Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započela je primjena bortezomiba uz zadnju toleriranu dozu od 1,3 mg/m^2 (n=93) ili ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) te je primijenjen 1., 4., 8. i 11. dana svaka 3 tjedna do maksimalno 8 ciklusa, bilo kao jedini lijek ili u kombinaciji s deksametazonom u skladu sa standardnim liječenjem. Deksametazon je bio primijenjen u kombinaciji s bortezomibom u 83 bolesnika u 1. ciklusu, te u dodatnih 11 bolesnika koji su deksametazon primili tijekom ponovnog liječenja bortezomibom.
Primarna mjera ishoda bio je najbolje potvrđen odgovor na liječenje procijenjen prema EBMT kriterijima. Ukupna najbolja stopa odgovora (CR + PR), na ponovljeno liječenje u 130 bolesnika, bila je 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Klinička djelotvornost kod prethodno neliječenog limfoma plaštenih stanica (MCL)
Ispitivanje LYM 3002 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost kombinacije bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina i prednizona (BzR-CAP; n=243) s onima kombinacije rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina, i prednizona (R-CHOP; n=244) u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (Stadij II, III ili IV). Bolesnici u skupini liječenoj sBzR-CAP primili su bortezomib (1,3 mg/m^2; 1., 4., 8., 11. dana, dani perioda odmora 12-21), rituksimab 375 mg/m^2 intravenski 1. dan; ciklofosfamid 750 mg/m^2 intravenski 1. dan; doksorubicin 50 mg/m^2 intravenski 1. dan i prednizon 100 mg/m^2 peroralno 1. do 5. dana 21-dnevnog ciklusa liječenja bortezomibom. Bolesnicima za koje je odgovor na liječenje prvi put zabilježen u 6. ciklusu, primijenjena su dva dodatna ciklusa liječenja. Primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije na temelju ocjene Nezavisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni ishodi su uključili, vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma (engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), trajanje intervala bez liječenja (engl. *treatment free interval,* TFI), ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stopu kompletnog odgovora (engl. *complete response*, CR/CRu), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i karakteristike bolesti na početku ispitivanja općenito su bile dobro izbalansirane unutar dvije liječene skupine: medijan dobi bolesnika bio je 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bijele rase, a 32% azijskog porijekla, 69% bolesnika imalo je pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na limfom plaštenih stanica, 54% bolesnika imalo je skor Internacionalnog indeksa prognoze (engl. *International Prognostic Index*, IPI) ≥ 3, i 76% imalo je stadij IV bolesti. Trajanje liječenja (medijan=17 tjedana) i trajanje praćenja (medijan=40 mjeseci) bili su usporedivi u obje liječene skupine. Medijan od 6 ciklusa primili su bolesnici u obje liječene skupine, a 14% ispitanika u BzR-CAP skupini i 17% bolesnika u R-CHOP skupini primilo je 2 dodatna ciklusa. Većina bolesnika u obje skupine završilo je liječenje, 80% u BzR-CAP skupini i 82% u R-CHOP skupini. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 16:

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja LYM-3002

Ishod djelotvornosti	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT bolesnici	243	244	
Preživljenje bez progresije (IRC)[a]			
Događaji n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medijan[c](95% CI) (mjeseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-vrijednost[d] < 0,001
Stopa odgovora			

n: bolesnici procjenjivi na odgovor	229	228	
Ukupni kompletni odgovor (CR+CRu)[f] *n(%)*	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrijednost[g]=0,007
Ukupni odgovor (CR+CRu+PR)[h] *n(%)*	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrijednost[g]=0,275

[a] Temeljeno na ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci).
[b] Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu stratificiranom prema IPI riziku i stadiju bolesti. Omjer hazarda < 1 ukazuje na prednost za BzR-CAP.
[c] Temeljeno na Kaplan-Meierovim procjenama.
[d] Temeljeno na Log rank testu stratificiranom s IPI rizikom i stadijem bolesti.
[e] Koristi se Mantel-Haenszelova procjena zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice, s IPI rizikom i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Omjera izgleda (OR) > 1 ukazuje na prednost za BzR-CAP.
[f] Uključuje sve CR + CRu, prema IRC, koštanu srž i LDH.
[g] P-vrijednost Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa, s IPI i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima.
[h] Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR prema IRC neovisno o potvrdi koštanom srži i LDH.
CR=Kompletni odgovor; CRu=Nepotvrđeni kompletni odgovor; PR=Djelomični odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Omjer hazarda; OR=Omjer izgleda; ITT=Populacija namijenjena za liječenje

Medijan preživljenja bez progresije prema procjeni ispitivača bio je 30,7 mjeseci u BzR-CAP skupini i 16,1 mjeseci u R-CHOP skupini (omjer hazarda [HR]=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za BzR-CAP liječenu skupinu u odnosu na R-CHOP skupinu bila je zapažena za TTP (medijan 30,5 naspram 16,1 mjesec), TNT (medijan 44,5 naspram 24,8 mjeseci) i TFI (medijan 40,6 naspram 20,5 mjeseci). Medijan trajanja kompletnog odgovora bio je 42,1 mjesec u BzR-CAP skupini u usporedbi s 18 mjeseci u R-CHOP skupini. Trajanje ukupnog odgovora bilo je 21,4 mjeseca duže u BzR-CAP skupini (medijan 36,5 mjeseci naspram 15,1 mjeseci u R-CHOP skupini).
Konačna analiza ukupnog preživljenja bila je provedena nakon medijana praćenja od 82 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja bio je 90,7 mjeseci za BzR-CAP skupinu u usporedbi s 55,7 mjeseci za R-CHOP skupinu (HR=0,66; p=0,001). Zapažena razlika konačnih medijana ukupnog preživljenja između 2 liječene skupine bila je 35 mjeseci.

Bolesnici prethodno liječeni zbog amiloidoze lakih lanaca (AL)
Provedeno je ispitivanje otvorenog, nerandomiziranog tipa faze I/II da bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba u bolesnika prethodno liječenih zbog amiloidoze lakih lanaca (AL). Nisu bili primijećeni novi sigurnosni pokazatelji tijekom ispitivanja, a konkretno bortezomib nije pogoršao oštećenja ciljnih organa (srce, bubreg i jetra). U eksplorativnoj analizi djelotvornosti, stopa odgovora od 67,3% (uključujući CR stopu od 28,6%) prema mjerenju hematološkog odgovora (M-protein) bila je zabilježena u 49 procijenjenih bolesnika liječenih maksimalnim dopuštenim dozama od 1,6 mg/m^2 na tjedan i 1,3 mg/m^2 dvaput na tjedan. U ovim kohortama prema dozi, kombinirana stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomiba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu i limfomu plaštenih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, sigurnost i farmakokinetika u jednoj skupini bolesnika, provedeno od strane Skupine za dječju onkologiju (engl. *Childrens Oncology Group*), procijenilo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovno uvedenu kemoterapiju s više lijekova u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s limfoidnim malignim bolestima (pre-B-stanična akutna limfoblastična leukemija [ALL], T-stanična ALL i T-stanični limfoblastični limfom [LL]). Učinkovito ponovno uvođenje režima kemoterapije s više lijekova bilo je primijenjeno u 3 bloka. Bortezomib Accord je bio primijenjen samo u 1. i 2.bloku zbog izbjegavanja mogućeg preklapanja toksičnosti s istodobno primijenjenim lijekovima u bloku 3.

Kompletni odgovor (engl. *complete response*, CR) bio je procijenjen na kraju 1. bloka. U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18 mjeseci od dijagnoze (n = 27) stopa kompletnog odgovora bila je 67% (95% CI: 46, 84); stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 44% (95% CI: 26, 62). U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18-36 mjeseci od dijagnoze (n = 33) stopa

kompletnog odgovora bila je 79% (95% CI: 61, 91) i stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 73% (95% CI: 54, 85). Stopa kompletnog odgovora u bolesnika s T-staničnom ALL s prvim relapsom (n = 22) bio je 68% (95% CI: 45, 86) i stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o djelotvornosti smatraju se neuvjerljivima (vidjeti dio 4.2).

Ukupno je bilo uključeno i procijenjeno na sigurnost 140 bolesnika s ALL ili LL; medijan dobi bio je 10 godina (raspon od 1 do 26). Nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja kada je Bortezomib Accord bio dodan standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj kemoterapiji za pre-B-staničnu ALL. Sljedeće nuspojave (stupnja ≥ 3) zabilježene su u većoj incidenciji kod režima liječenja koji sadrži Bortezomib Accord u usporedbi s ispitivanjem s povijesnom kontrolom u kojem je osnovni režim davan samostalno: u 1. bloku periferna senzorna neuropatija (3% naspram 0%); ileus (2,1% naspram 0%); hipoksija (8% naspram 2%). Nisu dostupne informacije o mogućim posljedicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Također su zabilježene više incidencije za infekcije sa stupnjem ≥ 3 neutropenije (24% naspram 19% u 1. bloku i 22% naspram 11% u 2. bloku), povišen ALT (17% naspram 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% naspram 6% u 1. bloku i 21% naspram 12% u 2. bloku), te hiponatrijemija (12% naspram 5% u 1. bloku i 4% naspram 0 u 2. bloku).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon intravenske primjene bolus doze od 1,0 mg/m^2 odnosno 1,3 mg/m^2 u 11 bolesnika s multiplim mijelomom čije su vrijednosti klirensa kreatinina bile više od 50 ml/min, srednje vrijednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze iznosile su 57 odnosno 112 ng/ml. Nakon sljedećih doza, primijećene srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi bile su u rasponu od 67 do 106 ng/ml kod doze od 1,0 mg/m^2 i 89 do 120 ng/ml kod doze od 1,3 mg/m^2.

Nakon intravenske bolusne ili supkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m^2 primijenjene bolesnicima s multiplim mijelomom (n=14 u intravenskoj skupini, n=17 u supkutanoj skupini), ukupna sistemska izloženost nakon primjene ponovljenih doza ($AUC_{trajanja}$) bila je jednaka za supkutane i intravenske primjene. C_{max} nakon supkutane primjene (20,4 ng/ml) bila je niža nego kod intravenske primjene (223 ng/ml). $AUC_{trajanja}$ omjera geometrijske sredine bila je 0,99; a 90% interval pouzdanosti bio je 80,18% - 122,80%.

Distribucija
Prosječni volumen distribucije (V_d) bortezomiba kretao se u rasponu od 1659 l do 3294 l nakon jednokratne ili ponovljene intravenske primjene doze od 1,0 mg/m^2 ili 1,3 mg/m^2 bolesnicima s multiplim mijelomom. Ovi podaci ukazuju da se bortezomib znatno distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracije bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml, vezanje za proteine ljudske plazme *in vitro* u prosjeku je iznosilo 82,9%. Udio bortezomiba vezanog za proteine plazme nije ovisio o koncentraciji.

Biotransformacija
In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre i ljudskim izoenzimima citokroma P450 s ekspresijom cDNK pokazuju da se bortezomib primarno metabolizira oksidacijom putem enzima citokroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je deboronacija čime se oblikuju dva deboronirana metabolita koji se nakon toga hidroksiliraju do nekoliko metabolita. Deboronirani metaboliti bortezomiba ne djeluju kao inhibitori 26S proteasoma.

Eliminacija
Prosječno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon višekratnog doziranja kretao se u rasponu od 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminira nakon prve doze u usporedbi sa sljedećim dozama. Srednji ukupni tjelesni klirens nakon prve doze iznosio je 102 l/h kod doze od 1,0 mg/m^2 i 112 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2, a nakon sljedećih doza kretao se u rasponu od 15 to 32 l/h kod doze od 1,0 mg/m^2 i 18 do 32 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2.

Posebne populacije
Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenio se u ispitivanju faze I tijekom prvog ciklusa liječenja, uključujući primarno 61 bolesnika s primarno solidnim tumorima i raznim stupnjevima oštećenja jetre u dozama bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m^2.

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije promijenilo prema dozi normalizirani AUC bortezomiba. Međutim, srednje vrijednosti AUC normalizirane prema dozi bile su povećane za približno 60% u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre preporučuje se niža početna doza i te bolesnike treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.2, tablica 6).

Oštećenje bubrega
Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su bili podijeljeni prema vrijednostima klirensa kreatinina (CrCL) u sljedeće skupine: normalno (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), blago (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), umjereno (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) i teško (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Skupina bolesnika na dijalizi koji su primali dozu nakon dijalize također je bila uključena u ispitivanje (n=8). Bolesnicima su bile primijenjene intravenske doze od 0,7 do 1,3 mg/m^2 bortezomiba dva puta na tjedan. Izloženost bortezomibu (prema dozi normalizirani AUC i Cmax) bila je usporediva unutar svih skupina (vidjeti dio 4.2).

Dob
Farmakokinetika bortezomiba bila je okarakterizirana nakon primjene intravenske bolusne injekcije dva puta tjedno u dozi od 1,3 mg/m^2 u 104 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2-16 godina) s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize klirens bortezomiba povećava se s porastom površine tijela (engl. *body surface area*, BSA). Geometrijska sredina (%CV) klirensa bila je 7,79 (25%) l/h/m^2, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) l/m^2, i poluvijek eliminacije bio je 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA učinak, drugi demografski podaci poput dobi, tjelesne težine i spola nisu imali klinički značajne učinke na klirens bortezomiba. BSA-normalizirani klirens bortezomiba u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onim zabilježenim u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bortezomib je pokazao genotoksični potencijal. Pri koncentracijama od samo 3,125 µg/ml, što je bila najniža koncentracija koja se ispitivala, bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturalne kromosomske aberacije) u *in vitro* testu kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO, engl. *Chinese hamster ovary*). Bortezomib nije bio pozitivan kad se ispitivao *in vitro* mutagenim testom (Amesov test) i *in vivo* mikronukleusnim ispitivanjem u miševa.

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića pokazala su embrio-fetalne letalne učinke pri dozama toksičnima za majku, ali nije bilo izravne embrio-fetalne toksičnosti u dozama nižim od onih toksičnih za majku. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na plodnost, ali napravljena je procjena reproduktivnih tkiva u ispitivanjima opće toksičnosti. U šestomjesečnom ispitivanju na štakorima primijećeni su degenerativni učinci na testise i jajnike. Stoga postoji velika vjerojatnost da bi bortezomib mogao utjecati na plodnost kako u mužjaka, tako i u ženke. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na perinatalni i postnatalni razvoj.

U ispitivanjima opće toksičnosti u više ciklusa koja su provedena u štakora i majmuna, glavni ciljni organi bili su probavni sustav, što se očitovalo povraćanjem i/ili proljevom; hematopoetska i limfatična tkiva što se očitovalo citopenijama u perifernoj krvi, atrofijom limfnog tkiva i krvotvornom hipocelularnošću koštane srži; periferna neuropatija (primijećena u majmuna, miševa i pasa) koja je uključivala aksone senzornih živaca; i blage promjene na bubrezima. Svi ti ciljni organi djelomično su se ili potpuno oporavili nakon prestanka liječenja.

Na temelju ispitivanja na životinjama čini se da je prolazak bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ako uopće postoji, a važnost tog nalaza za ljude nije poznata.

Ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije u majmuna i pasa pokazala su da su intravenske doze koje su približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze izražene na temelju mg/m^2 povezane s povećanjem broja otkucaja srca, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. U pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagirale na akutnu intervenciju primjene lijekova s pozitivnim inotropnim učinkom ili presornih lijekova. Štoviše, u ispitivanjima na psima bilo je primijećeno blago povećanje korigiranog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine

Nakon razrjeđivanja
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u koncentraciji od 1 mg/ml u primjeni je 24 sata na temperaturi od 20 °C do 25 °C. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja osim ako način otvaranja/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja razrijeđene otopine odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja i nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (staklo tip I) sa sivim čepom od brombutilne gume s aluminijskim prstenom i narančastom kapicom, koja sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Prozirna staklena bočica (staklo tip I) sa sivim čepom od brombutilne gume s aluminijskim prstenom i crvenom kapicom, koja sadrži 1,4 ml otopine za injekciju.

Veličine pakiranja
1 x bočica od 1 ml
4 x 1 bočica od 1 ml
1 x bočica od 1,4 ml
4 x bočica od 1,4 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza
Bortezomib je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme lijeka Bortezomib Accord. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se spriječio dodir s kožom.

Aseptična tehnika mora se strogo poštovati tijekom cijelog postupka rukovanja lijekom Bortezomib Accord, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju namijenjena je za supkutanu primjenu i, nakon razrjeđivanja, za intravensku primjenu. Bortezomib Accord se ne smije primijeniti intratekalno.

Upute za pripremu i primjenu
Bortezomib Accord mora rekonstituirati zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija
Bočica lijeka Bortezomib Accord mora se pažljivo razrijediti pomoću 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) *uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice*. Nakon razrjeđivanja, jedan ml otopine sadrži 1 mg bortezomiba.

Svaka bočica sadrži prekomjernu dozu od 0,1 ml. Prema tome, svaka bočica od 1 ml odnosno 1,4 ml sadrži 2,75 mg odnosno 3,75 mg bortezomiba.

Bočica od 1 ml mora se razrijediti pomoću 1,6 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml).
Bočica od 1,4 ml mora se razrijediti pomoću 2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml).

Razrijeđena otopina bistra je i bezbojna.
Prije primjene razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, razrijeđena otopina se mora baciti.

Supkutana injekcija
Bočica lijeka Bortezomib Accord spremna je za primjenu kao supkutana injekcija. Jedan ml otopine sadrži 2,5 mg bortezomiba. Otopina je bistra i bezbojna, s pH vrijednošću od 4,0 do 7,0 te je prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, otopina se mora baciti.

Zbrinjavanje
Bortezomib Accord je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju
Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 1 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

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

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do gotovo bijel kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bortezomib Accord je indiciran kao monoterapija ili u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije, i već su prošli transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili ona za njih nije bila prikladna.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje nije prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s deksametazonom ili s deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Accord je indiciran u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica za koje nije prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Bortezomib Accord se mora započeti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju bolesnika s rakom, međutim Bortezomib Accord može primijeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primjeni kemoterapije. Bortezomib Accord mora rekonstituirati zdravstveni radnik (vidjeti dio 6.6).

Doziranje pri liječenju progresivnog multiplog mijeloma (bolesnici koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja)

Monoterapija

Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije uz preporučenu dozu od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dana. To razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se da bolesnici prime još 2 ciklusa liječenja bortezomibom nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Također se preporučuje da bolesnici u kojih postoji terapijski odgovor, ali nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 ciklusa terapije s bortezomibom. Između dvije uzastopne doze bortezomiba mora proći najmanje 72 sata.

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja monoterapije

Liječenje bortezomibom mora se prekinuti po javljanju svake nehematološke toksičnosti 3. stupnja ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stupnja, isključujući neuropatiju, kako je objašnjeno u daljnjem tekstu (vidjeti također dio 4.4). Kad se simptomi toksičnosti povuku, može se ponovno uvesti liječenje bortezomibom uz dozu smanjenu za 25% (1,3 mg/m^2 smanjeno na 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 smanjeno na 0,7 mg/m^2). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovno pojavi pri najnižoj dozi, mora se razmotriti prestanak primjene bortezomiba, osim ako je korist od liječenja neupitno veća od rizika.

Neuropatska bol i/ili periferna neuropatija

Bolesnici kod kojih se razvije neuropatska bol povezana s bortezomibom i/ili periferna neuropatija liječit će se prema uputama u tablici 1 (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s već prisutnom teškom neuropatijom mogu se liječiti bortezomibom samo nakon pomne procjene omjera rizika i koristi.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doziranja kod neuropatije povezane s lijekom Bortezomib Accord*

Težina neuropatije	**Prilagodba doziranja**
1. stupanj (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bolova ili gubitka funkcije	Nema
1. stupanj s bolovima ili 2. stupanj (umjereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL, engl. *Activities of Daily Living***)	Smanjiti dozu lijeka Bortezomib Accord na 1,0 mg/m^2 ili Promijeniti raspored primjene lijeka Bortezomib Accord na 1,3 mg/m^2 jedanput tjedno
2. stupanj s bolovima ili 3. stupanj (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti samozbrinjavanja u svakodnevnom životu***)	Prekinuti liječenje lijekom Bortezomib Accord dok se simptomi toksičnosti ne povuku. Kad se toksičnost povuče, ponovno uvesti liječenje lijekom Bortezomib Accord i smanjiti dozu na 0,7 mg/m^2 jedanput tjedno.
4. stupanj (po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primjenu lijeka lijeka Bortezomib Accord

* Prema prilagodbama doziranja u ispitivanjima liječenja multiplog mijeloma faze II i III i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Stupnjevanje prema Zajedničkim mjerilima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (engl. *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*).

** *Instrumentalni ADL*: odnosi se na pripremu obroka, kupnju namirnica ili odjeće, korištenje telefona, rukovanje novcem, itd;

*** *ADL samozbrinjavanja*: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, hranjenje, odlazak na toalet, uzimanje lijekova i ne odnosi se na bolesnike koji leže nepokretni u krevetu.

Kombinirano liječenje s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom

Bortezomib Accord primjenjuje se putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dana. Ovo 3 tjedno razdoblje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.

Pegilirani liposomalni doksorubicin se primjenjuje u dozi od 30 mg/m^2 na 4. dan ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord, putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata, nakon primjene injekcije lijeka Bortezomib Accord.
Može se primijeniti do 8 ciklusa ovog kombiniranog liječenja sve dok bolesnik ne doživi progresiju i dok podnosi liječenje. Bolesnici koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti liječenje tijekom najmanje 2 ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ako to zahtjeva liječenje u više od 8 ciklusa. Bolesnici čije razine paraproteina nastave padati nakon 8 ciklusa, također mogu nastaviti liječenje sve dok ga podnose i dok imaju odgovor.
Za dodatne informacije vezane uz pegilirani liposomalni doksorubicin, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s deksametazonom
Bortezomib Accord primjenjuje se putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dana. Ovo 3 tjedno razdoblje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.
Deksametazon od 20 mg se primijenjuje peroralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Bolesnici koji postignu odgovor ili stabilnu bolest nakon 4 ciklusa tijekom ovog kombiniranog liječenja mogu nastaviti primati istu kombinaciju tijekom maksimalno 4 dodatna ciklusa.
Za dodatne informacije vezane uz deksametazon, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Prilagodbe doza u kombiniranom liječenju za bolesnike s progresivnim multiplim mijelomom
Za prilagodbu doze lijeka Bortezomib Accord u kombiniranom liječenju slijedite smjernice za prilagodbu doze opisane u tekstu iznad, pod monoterapija.

Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje transplantacija hematopoetskih matičnih stanica nije prikladna
Kombinirano liječenje uz melfalan i prednizon
Bortezomib Accord primjenjuje se u obliku intravenske ili supkutane injekcije, u kombinaciji s oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kao što je prikazano u tablici 2. Period od 6 tjedana predstavlja ciklus liječenja. Tijekom 1. do 4. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje dva puta tjedno, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana. Od 5. do 9. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje jednom tjedno, 1., 8., 22. i 29. dana. Između dvije uzastopne doze lijeka Bortezomib Accord, mora proći najmanje 72 sata.
Melfalan i prednizon trebaju se primijeniti peroralno, 1., 2., 3. i 4. dana prvog tjedna svakog ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Primjenjuje se devet ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Tablica 2: Preporučeno doziranje lijeka Bortezomib Accord kada se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Bortezomib Accord dva puta tjedno (1.-4. ciklus)												
Tjedan	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	1. dan	--	--	4. dan	8. dan	11. dan	period odmora	22. dan	25. dan	29. dan	32. dan	period odmora
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--	--	period odmora	--	--	--	--	period odmora
Bortezomib Accord jednom tjedno (5.-9. ciklus)												
Tjedan	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m^2)	1. dan	--	--	--	8. dan		period odmora	22. dan		29. dan		period odmora
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--		period odmora	--				period odmora

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalan, P = prednizon

Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja kombiniranog liječenja melfalanom i prednizonom
Prije početka novog ciklusa liječenja:
- Broj trombocita mora biti ≥ 70 x 10^9/l, a apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1,0 x 10^9/l.
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početnu težinu.

Tablica 3: Prilagodbe doziranja tijekom sljedećih ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Toksičnost	**Prilagodba ili odgađanje doziranja**
Hematološka toksičnost tijekom ciklusa ● Ako se primijetilo produljeno trajanje neutropenije 4. stupnja ili trombocitopenije ili trombocitopenija s krvarenjem u prethodnom ciklusu	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu.
● Ako je broj trombocita ≤ 30 × 10^9/l ili apsolutni broj neutrofila (ABN) ≤ 0,75 × 10^9/l na dan primjene doze lijeka Bortezomib Accord (osim 1. dana)	Bortezomib Accord se mora prekinuti
● Ako se prekine primijena nekoliko doza lijeka Bortezomib Accord u jednom ciklusu (≥ 3 doze tijekom primjene dva puta tjedno ili ≥ 2 doze tijekom primjene jedanput na tjedan)	Doza lijeka Bortezomib Accord mora se smanjiti za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2)
≥ 3. stupanj nehematoloških toksičnosti	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na 1. stupnja ili početnu težinu. Potom se ponovno može uvesti liječenje lijekom Bortezomib Accord u dozi smanjenoj za jednu razinu (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2 ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu lijeka Bortezomib Accord kako je prikazano u Tablici 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu, vidjeti odgovarajuće sažetke opisa svojstava tih lijekova.

<u>Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (uvodno liječenje)</u>
Kombinirano liječenje uz deksametazon
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovo razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.
Deksametazon od 40 mg se primijenjuje peroralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Primjenjuju se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

Kombinirano liječenje uz deksametazon i talidomid
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 28 dana. Ovo razdoblje od 4 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.

Deksametazon od 40 mg se primijenjuje peroralno, 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tijekom ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.
Talidomid se primijenjuje peroralno, 50 mg dnevno, od 1. do 14. dana i, u slučaju da se podnosi, doza se povisuje na 100 mg tijekom 15.-28. dana, a potom se može dalje povisiti na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (vidjeti Tablicu 4).
Primjenjuje se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja. Preporučeno je da bolesnici s najmanje parcijalnim odgovorom prime 2 dodatna ciklusa.

Tablica 4: Doziranje za kombinirano liječenje lijekom Bortezomib Accord za bolesnike s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica prikladna

Bz+ Dx	**1. do 4. Ciklus**				
	Tjedan	**1**	**2**	**3**	
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	
Bz+ Dx+T	**1. ciklus**				
	Tjedan	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m^2)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4.[b] ciklus				
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 200 mg[a]	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-

Bz=Bortezomib Accord; Dx=deksametazon; T=talidomid
[a] Doza talidomida se povisuje na 100 mg od 3. tjedna 1. ciklusa samo ako se podnosi doza od 50 mg, a na 200 mg od 2. ciklusa nadalje ako se podnosi doza od 100 mg.
[b] Bolesnicima koji nakon 4 ciklusa postignu najmanje parcijalni odgovor, može se dati do 6 ciklusa

Prilagodbe doze za bolesnike za koje je prikladna transplantacija
Za prilagodbe doziranja lijeka Bortezomib Accord potrebno je slijediti smjernice za promjenu doze opisane za monoterapiju.
Dodatno, kad se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s ostalim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladne redukcije doza tih lijekova, u skladu s preporukama iz sažetka opisa svojstava lijeka.

Doziranje za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (MCL, engl. *mantle cell lymphoma*)
Kombinirano liječenje s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP)
Bortezomib Accord se primjenjuje putem intravenske injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno tijekom dva tjedna 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi period odmora od 10 dana tijekom 12.-21. dana. Ovo razdoblje od 3 tjedna smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se šest ciklusa liječenja bortezomibom, iako se bolesnicima za koje je odgovor prvi put zabilježen u 6. ciklusu, mogu dati dva dodatna ciklusa liječenja bortezomibom. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Accord mora proći najmanje 72 sata.

Sljedeći lijekovi primjenjuju se 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa liječenja bortezomibom kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m^2, ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doksorubicin 50 mg/m^2. Prednizon se primjenjuje peroralno, 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. i 5. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom.

Prilagodbe doza tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica
Prije započinjanja novog ciklusa liječenja:
- Broj trombocita mora biti ≥ 100 000 stanica/µL i apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1500 stanica/µL

- Broj trombocita mora biti ≥ 75 000 stanica/μL u bolesnika s infiltracijom koštane srži i sa sekvestracijom u slezeni
- Hemoglobin ≥ 8 g/dL
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stupanj ili početno stanje.

Liječenje bortezomibom mora se prekinuti u slučaju nastupa bilo koje nehematološke toksičnosti ≥ stupnja 3 povezane s bortezomibom (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti ≥ stupnja 3 (također vidjeti dio 4.4). Za prilagodbe doza, vidjeti Tablicu 5 ispod.
Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa. Kada je klinički prikladna za liječenje trombocitopenije u obzir se mora uzeti transfuzija trombocita.

Tablica 5: Prilagodbe doza tijekom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica

Toksičnost	**Prilagodba ili odgađanje doziranja**
Hematološka toksičnost	
• neutropenija ≥ stupnja 3 s vrućicom, neutropenija stupnja 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10 000 stanica/μL	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti do 2 tjedna, dok bolesnik ne dostigne apsolutni broj neutrofila ≥ 750 stanica/μL i broj trombocita ≥ 25 000 stanica/μL. • Ako se, nakon prestanka primjene lijeka Bortezomib Accord, toksičnost ne povuče, kako je definirano iznad, Bortezomib Accord se mora prestati primjenjivati. • Ako se toksičnost povuče, tj. bolesnik ima apsolutni broj neutrofila ≥ 750 stanica/μL i broj trombocita ≥ 25 000 stanica/μL, Bortezomib Accord se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2).
• Ako je broj trombocita < 25 000 stanica/μL. ili apsolutni broj neutrofila < 750 stanica/μL na dan primjene doze lijeka Bortezomib Accord (osim 1. dana svakog ciklusa)	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti
Nehematološke toksičnosti stupnja ≥ 3 za koje se smatra da su povezane s lijekom Bortezomib Accord	Liječenje lijekom Bortezomib Accord mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stupnja 2 ili manjeg. Nakon toga, Bortezomib Accord se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednu razinu doze (s 1,3 mg/m^2 na 1 mg/m^2, ili s 1 mg/m^2 na 0,7 mg/m^2). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu lijeka Bortezomib Accord kako je prikazano u Tablici 1.

Dodatno, kada se bortezomib daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladna smanjenja doza tih lijekova, sukladno preporukama u odgovarajućem sažetku opisa svojstava lijeka.

Posebne populacije

Stariji
Nema dokaza koji ukazuju da je neophodna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina s multiplim mijelomom ili s limfomom plaštenih stanica.

Ne postoje ispitivanja o primjeni bortezomiba u starijih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom za koje je prikladna kemoterapija u visokim dozama, s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Stoga se ne mogu dati preporuke za dozu u ovoj populaciji.
U ispitivanju kod bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica, 42,9% i 10,4% bolesnika izloženih bortezomibu bilo je dobi unutar raspona 65-74 godine odnosno ≥ 75 godina starosti. Bolesnici u dobi ≥ 75 godina, su oba režima, BzR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje jetre
Bolesnicima s blagim oštećenjem jetre prilagodba doze nije potrebna i treba ih liječiti preporučenim dozama. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre liječenje lijekom Bortezomib Accord treba započeti smanjenom dozom od 0,7 mg/m^2 po injekciji tijekom prvog ciklusa liječenja, a naknadno povećanje doze na 1,0 mg/m^2 ili daljnje smanjenje doze na 0,5 mg/m^2 može se razmotriti na temelju podnošljivosti liječenja za bolesnika (vidjeti Tablicu 6 i dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 6: Preporučena prilagodba početne doze lijeka Bortezomib Accord u bolesnika s oštećenjem jetre

Stupanj oštećenja jetre*	**Razina bilirubina**	**Razine SGOT (AST)**	**Prilagodba početne doze**
Blago	≤ 1,0x GGN	> GGN	Nema
	> 1,0x–1,5x GGN	bilo koja	Nema
Umjereno	> 1,5x–3x GGN	bilo koja	U prvom ciklusu liječenja smanjiti dozu lijeka Bortezomib Accord na 0,7 mg/m^2. Razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m^2 ili daljnje smanjenje doze na 0,5 mg/m^2 u sljedećim ciklusima na temelju bolesnikova podnošenja liječenja.
Teško	> 3x GGN	bilo koja	

Kratice: SGOT = serumska glutamat oksaloacetat transaminaza;
AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalnog raspona.
* Prema klasifikaciji Radne skupine za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umjereno, teško).

Oštećenje bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2) farmakokinetika bortezomiba nije promijenjena, stoga prilagodbe doze u ovih bolesnika nisu potrebne. Nije poznato je li farmakokinetika bortezomiba promijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji nisu na dijalizi (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2). Budući da dijaliza može smanjiti koncentracije bortezomiba, Bortezomib Accord treba primijeniti nakon postupka dijalize (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost bortezomiba u djece do 18 godina starosti nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen je samo za intravensku primjenu.

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen je za intravensku ili supkutanu primjenu.

Bortezomib Accord se ne smije primijeniti drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

Intravenska injekcija

Bortezomib Accord se primjenjuje intravenskom bolus injekcijom u trajanju od 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, koji se potom mora isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju. Između dvije uzastopne doze lijeka Bortezomib Accord, mora proći najmanje 72 sata.

Supkutana injekcija
Bortezomib Accord se primjenjuje supkutano u bedro (desno ili lijevo) ili abdomen (desnu ili lijevu stranu). Otopina se mora injicirati supkutano, pod kutom od 45-90°. Mjesto primjene injekcije treba mijenjati kod svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon supkutane injekcije lijeka Bortezomib Accord pojave reakcije na mjestu primjene, supkutano se može primijeniti otopina lijeka Bortezomib Accord manje koncentracije (Bortezomib Accord 3,5 mg pripremiti na 1 mg/ml umjesto na 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prijeći na intravensku injekciju.

Kada se Bortezomib Accord daje u kombinaciji s drugim lijekovima, za upute o primjeni tih lijekova pogledajte njihov sažetak opisa svojstava lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Akutna difuzna infiltrativna plućna i perikardijalna bolest.

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, za dodatne kontraindikacije pogledajte sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije započinjanja liječenja lijekom Bortezomib Accord morate pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih lijekova. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezano uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

Intratekalna primjena
Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba rezultirala je smrtnim slučajevima. Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju primjenjuje se samo intravenski, dok se Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju primjenjuje intravenski ili supkutano. Bortezomib Accord se ne smije primijeniti intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost
Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, proljev, povraćanje i zatvor, vrlo su česti kod liječenja bortezomibom. Manje često su prijavljeni slučajevi ileusa (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike kod kojih se pojavi zatvor treba pomno pratiti.

Hematološka toksičnost
Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U ispitivanjima s bolesnicima s relapsom multiplog mijeloma liječenih s bortezomibom i s bolesnicima s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica liječenih s bortezomibom u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija. Trombociti su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli do početnog stanja do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza kumulativne trombocitopenije. U ispitivanjima multiplog mijeloma s jednim lijekom najniža izmjerena srednja vrijednost broja trombocita bila je približno 40% početne vrijednosti a 50% u ispitivanju limfoma plaštenih stanica. U bolesnika s uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana s brojem trombocita prije liječenja: kod početnog broja trombocita < 75 000/µl, 90% od 21 bolesnika imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja, uključujući njih 14% s < 10 000/µl; nasuprot tome, kod početnog

broja trombocita > 75 000/µl, samo 14% od 309 bolesnika imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja.

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), postojala je viša incidencija (56,7% naspram 5,8%) trombocitopenije stupnja ≥ 3 u skupini liječenoj bortezomibom (BzR-CAP) u usporedbi sa skupinom koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). Dvije liječene skupine imale su sličnu ukupnu incidenciju događaja krvarenja svih stupnjeva (6,3% u BzR-CAP skupini i 5,0% u R-CHOP skupini) kao i stupnja 3 i višeg za događaje krvarenja (BzR-CAP: 4 bolesnika [1.7%]; R-CHOP: 3 bolesnika [1,2%]). U BzR-CAP skupini, 22,5% bolesnika primilo je transfuzije trombocita u usporedbi s 2,9% bolesnika u R-CHOP skupini.

Gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje bilo je prijavljeno u vezi s liječenjem bortezomibom. Stoga, broj trombocita potrebno je odrediti prije svake doze bortezomiba. Liječenje bortezomibom mora se prekinuti kad je broj trombocita < 25 000/µl, a u slučaju kombinacije s melfalanom i prednizonom kad je broj trombocita ≤ 30 000/µl (vidjeti dio 4.2). Moguću korist od liječenja treba pažljivo ocijeniti u odnosu na rizik, osobito u slučaju umjerene do teške trombocitopenije i čimbenika rizika za krvarenje.

Za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je često određivati kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku (KKS), uključujući broj trombocita. Transfuzija trombocita mora se uzeti u obzir kada je klinički prikladna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica, zabilježena je prolazna reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza kumulativne neutropenije. Neutrofili su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli na početnu vrijednost do sljedećeg ciklusa. U ispitivanju LYM-3002, potpora u vidu faktora stimulacije kolonija primijenjena je na 78% bolesnika u BzR-CAP skupini te na 61% bolesnika u R-CHOP skupini. Budući da bolesnici s neutropenijom imaju povećan rizik od infekcija, oni se moraju nadzirati na znakove i simptome infekcije, te što prije liječiti. Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost sukladno lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa (vidjeti dio 4.2).

<u>Reaktivacija virusa herpes zoster</u>
U bolesnika koji se liječe bortezomibom preporučuje se antivirusna profilaksa.
U ispitivanju faze III kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidencija reaktivacije virusa herpes zoster bila je češća u bolesnika koji su primali bortezomib+melfalan+prednizon nego u onih koji su primali melfalan+prednizon (14% naspram 4%). U bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), incidencija infekcije virusom herpes zoster bila je 6,7% u BzR-CAP skupini i 1,2% u R-CHOP skupini (vidjeti dio 4.8).

<u>Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija</u>
Kada se rituksimab koristi u kombinaciji s bortezomibom, u bolesnika koji imaju rizik od infekcije s HBV-om, prije početka liječenja uvijek se mora provoditi probir na HBV. Nositelji hepatitisa B i bolesnici s hepatitisom B u anamnezi, moraju se strogo nadzirati na kliničke i laboratorijske znakove aktivne infekcije HBV-om tijekom i nakon kombiniranog liječenja rituksimabom i bortezomibom. Mora se uzeti u obzir antivirusna profilaksa. Za više informacija pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za rituksimab.

<u>Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)</u>
Vrlo rijetko su bili zabilježeni slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije nepoznate uzročnosti, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću kod bolesnika liječenih bortezomibom. Bolesnici kojima je dijagnosticirana PML, prethodno ili konkomitantno su uzimali imunosupresivnu terapiju. Većina slučajeva PMLa bila je dijagnosticirana unutar 12 mjeseci od primjene prve doze bortezomiba. Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao dio diferencijalne dijagnoze problema SŽS-a. Ako se sumnja na PML,

bolesnika je potrebno uputiti na specijalistički pregled, te započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ukoliko je dijagnosticiran PML, liječenje bortezomibom treba prekinuti.

Periferna neuropatija
Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s perifernom neuropatijom, koja je pretežno senzorna. Međutim, prijavljeni su slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidencija periferne neuropatije povećava se u početku liječenja, a primijećeno je da je najveća tijekom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog simptoma neuropatije kao što su osjećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagoda, neuropatska bol ili slabost.

U ispitivanju faze III uspoređena je intravenska primjena bortezomiba u odnosu na supkutanu primjenu, incidencija periferne neuropatije stupnja ≥ 2 bila je 24% u skupini sa supkutanom primjenom injekcije i 41% u intravenskoj skupini (p=0,0124). Periferna neuropatija stupnja ≥ 3 pojavila se kod 6% bolesnika u skupini liječenoj supkutano, u usporedbi sa 16% u skupini liječenoj intravenski (p=0,0264). Incidencija periferene neuropatije svih stupnjeva uz intravensku primjenu bortezomiba bila je niža u prethodnim ispitivanjima s bortezomibom primjenjenim intravenski, nego u ispitivanju MMY-3021.

Bolesnike kod kojih se pojavi nova ili im se pogorša postojeća periferna neuropatija mora se neurološki pregledati, a po potrebi im treba promijeniti dozu, vremenski raspored primjene ili promijeniti put primjene na supkutani (vidjeti dio 4.2). Neuropatiju se liječilo potpornim mjerama i drugim terapijama.

U bolesnika koji primaju bortezomib u kombinaciji s lijekovima za koje je poznato da su povezani s neuropatijom (npr. talidomidom), mora se razmotriti rano i redovito praćenje, neurološkom procjenom, simptoma neuropatije proizašlih tijekom liječenja, te se u obzir mora uzeti prikladno smanjenje doze ili prekid liječenja.

Uz perifernu neuropatiju, nekim nuspojavama može pridonijeti i autonomna neuropatija, kao što je posturalna hipotenzija i teški zatvor s ileusom. Podaci o autonomnoj neuropatiji i njezinom doprinosu tim nuspojavama su ograničeni.

Napadaji
Epileptički napadaji su manje često prijavljeni u bolesnika bez prethodnih epileptičkih napadaja ili epilepsije u anamnezi. Poseban nadzor je potreban u liječenju bolesnika s nekim od čimbenika rizika za nastanak epileptičkih napadaja.

Hipotenzija
Liječenje bortezomibom često je povezano s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. Većina nuspojava je blage do umjerene naravi i bilježe se tijekom cijelog liječenja. Bolesnici koji su razvili ortostatsku hipotenziju za vrijeme liječenja bortezomibom (injiciran intravenski) nisu imali znakove ortostatske hipotenzije prije liječenja bortezomibom. U većine je bolesnika bilo potrebno liječiti ortostatsku hipotenziju. Manjina bolesnika s ortostatskom hipotenzijom doživjela je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila akutno povezana s bolus infuzijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, premda djelomično može biti posljedica autonomne neuropatije. Autonomna neuropatija može biti povezana s bortezomibom ili bortezomib može pogoršati postojeće stanje kao što su dijabetička neuropatija ili neuropatija kod amiloidoze. Savjetuje se oprez kad se liječe bolesnici koji imaju sinkopu u anamnezi i primaju lijekove za koje se zna da su povezani s hipotenzijom ili koji su dehidrirani zbog rekurentnog proljeva ili povraćanja. Liječenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagodbu antihipertenzivnih lijekova, rehidraciju ili primjenu mineralokortikoida i/ili simpatomimetika. Bolesnike se mora uputiti da potraže liječnički savjet ako osjete simptome omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Bili su prijavljeni slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod bolesnika koji su primali bortezomib. PRES je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a može biti predstavljeno napadajima, hipertenzijom, glavoboljom, letargijom, smetenošću, sljepoćom i drugim poremećajima vida i neurološkim poremećajima. Za potvrdu dijagnoze koristi se prikaz mozga, po mogućnosti magnetska rezonanca (MRI, engl. *Magnetic Resonance Imaging*). U bolesnika u kojih se razvije PRES, mora se prekinuti primjena bortezomiba.

Zatajenje srca
Tijekom liječenja bortezomibom prijavljen je akutni razvoj ili egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca i/ili novonastalo smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula. Zadržavanje tekućine može biti predisponirajući čimbenik za pojavu znakova i simptoma zatajenja srca. Bolesnike s čimbenicima rizika za razvoj ili s postojećom bolešću srca mora se pomno pratiti.

Elektrokardiogramske pretrage
U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolirani slučajevi produljenja QT intervala, ali uzročno posljedična povezanost nije ustanovljena.

Plućni poremećaji
U rijetkim slučajevima prijavljena je akutna difuzna infiltrativna bolest pluća nepoznate etiologije, kao što je pneumonitis, intersticijska pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) u bolesnika koji su primali bortezomib (vidjeti dio 4.8). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Preporučuje se napraviti rendgenogram pluća prije liječenja, da posluži kao početni nalaz u slučaju mogućih plućnih promjena nakon liječenja.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), bolesnicima se mora napraviti brza dijagnostička obrada, te ih je potrebno liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika prije nastavka liječenja bortezomibom.

Tijekom kliničkog ispitivanja, dvoje bolesnika (od 2) koji su primali visoku dozu citarabina (2 g/m^2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata s daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsa akutne mijeloične leukemije umrla su od ARDS na početku liječenja, a ispitivanje je bilo prekinuto. Stoga se ne preporučuje ovaj kombinirani režim s istodobnom primjenom visokih doza citarabina (2g/m^2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata.

Oštećenje bubrega
Bubrežne komplikacije česte su u bolesnika s multiplim mijelomom. Bolesnike s oštećenjem bubrega treba pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre
Bortezomib metaboliziraju enzimi jetre. Izloženost bortezomibu povećana je u bolesnika s umjereno ili teško oštećenom jetrom; te bolesnike treba liječiti smanjenim dozama bortezomiba i pomno ih pratiti na znakove toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Jetrene reakcije
U rijetkim je slučajevima zabilježeno zatajenje jetre u bolesnika s ozbiljnim podležećim zdravstvenim stanjem koji su istodobno primali bortezomib i konkomitantne lijekove. Druge prijavljene jetrene reakcije uključuju povišenje jetrenih enzima, hiperbilirubinemiju i hepatitis. Takve promjene mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja bortezomibom (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora
Budući da je bortezomib citotoksično sredstvo i može brzo uništiti zloćudne plazma stanice i stanice limfoma plaštenih stanica, mogu se pojaviti komplikacije zbog sindroma lize tumora. Rizik od sindroma lize tumora postoji u bolesnika s velikom tumorskom masom prije liječenja. Te je bolesnike potrebno pomno pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Bolesnike treba pomno pratiti kada primaju bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Potreban je oprez kad se bortezomib kombinira sa supstratima enzima CYP3A4- ili CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je potvrditi normalnu funkciju jetre i s oprezom pristupiti bolesnicima koji uzimaju oralne hipoglikemike (vidjeti dio 4.5).

Reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima
Manje su često prijavljene reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis s osipom i proliferativni glomerulonefritis. Primjena bortezomiba mora se prekinuti ako se pojave ozbiljne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazuju da je bortezomib slabi inhibitor izoenzima citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovi ograničenog doprinosa (7%) enzima CYP2D6 metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da će fenotip slabog CYP2D6 metabolizatora utjecati na cjelokupnu raspoloživost bortezomiba.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak ketokonazola, jakog CYP3A4 inhibitora na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno povećanje AUC bortezomiba za 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 do 1,772]) na temelju podataka o 12 bolesnika. Stoga je potrebno pomno pratiti bolesnike kad im se daje bortezomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

U ispitivanju interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak omeprazola, jakog inhibitora CYP2C19 na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku bortezomiba na temelju podataka o 17 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim se procjenjivao učinak rifampicina, jakog CYP3A4 induktora, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno smanjenje AUC bortezomiba za 45% na temelju podataka o 6 bolesnika. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena bortezomiba i jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i Gospine trave), jer djelotvornost može biti smanjena.

U istom ispitivanju interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak deksametazoma, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku bortezomiba na temelju podataka o 7 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova u kojem se procjenjivao učinak melfalana i prednizona na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je srednje povećanje AUC bortezomiba od 17% na temelju podataka o 21 bolesniku. To se ne smatra klinički značajnim.

Tijekom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija je bila manje često, a hiperglikemija često zabilježena u bolesnika s dijabetesom koji su primali oralne hipoglikemike. U bolesnika na terapiji oralnim antidijabeticima koji se liječe bortezomibom može biti potrebno pomno praćenje razine glukoze u krvi i prilagodba doze antidijabetika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena
Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Bortezomib Accord i još 8 mjeseci nakon završetka liječenja. Muški bolesnici trebaju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju Bortezomib Accord i još 5 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

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

U nekliničkim ispitivanjima bortezomib nije imao učinke na embrionalni/fetalni razvoj štakora i kunića pri najvišim dozama koje su ženke mogle podnijeti. Nisu provedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila učinak bortezomiba na porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Bortezomib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje bortezomibom. Ako se bortezomib primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme primanja ovog lijeka, bolesnicu se mora upozoriti na mogući rizik za fetus.

Talidomid je poznata teratogena djelatna tvar za ljude koja uzrokuje teška po život opasna oštećenja po rođenju. Talidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena s reproduktivnim potencijalom osim ako nisu postignuti svi uvjeti talidomidskog programa prevencije trudnoće Celgene. Bolesnici koji primaju bortezomib u kombinaciji s talidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za talidomid.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se bortezomib u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojene djece, za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja bortezomiba na plodnost (vidjeti dio 5.3). Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (vidjeti dio 5.3), muški bolesnici trebaju zatražiti savjet u vezi pohrane sperme, a žene reproduktivne dobi trebaju se posavjetovati o zamrzavanju jajnih stanica prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bortezomib može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bortezomib može vrlo često biti povezan s umorom, često s omaglicom, manje često sa sinkopom i često s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom ili zamagljenim vidom. Stoga bolesnici moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima i potrebno im je savjetovati da ne voze i ne upravljaju strojevima ako dožive te simptome (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Ozbiljne nuspojave koje su manje često bile prijavljene tijekom liječenja bortezomibom uključuju zatajenje srca, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i rijetku autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja bortezomibom jesu mučnina, proljev, zatvor, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjeni apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mialgija.

Tablični popis nuspojava
Multipli mijelom
Za nuspojave u Tablici 7 ispitivači su smatrali da postoji barem mogućnost ili vjerojatnost uzročno-posljedične povezanosti s bortezomibom. Ove nuspojave temelje se na integriranom setu podataka od 5476 bolesnika od kojih je 3996 bilo liječeno bortezomibom u dozi 1,3 mg/m^2 te je uvršteno u Tablicu 7.
Sveukupno, bortezomib je primijenjen za liječenje multiplog mijeloma u 3974 bolesnika.

Nuspojave u daljnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti

iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 7 bila je verzija 14.1 MedDRAe.
Također su uključene nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima.

Tablica 7: Nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih bortezomibom u kliničkim ispitivanjima i nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji[#]

Klasifikacija organskih sustava	**Incidencija**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Često	Herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija*
	Manje često	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije *, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, infekcija virusom herpesa*, herpetični meningoencefalitis[#], bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (ječmenac), influenca, celulitis, infekcija povezana s proizvodom, kožna infekcija*, infekcija uha*, infekcija stafilokokom, infekcija zuba*
	Rijetko	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barrovim virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom umora nakon virusa
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Zloćudna novotvorina, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih stanica, izraslina, Mycosis fungoides, dobroćudna novotvorina*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija *, neutropenija *, anemija*
	Često	Leukopenija*, limfopenija *
	Manje često	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija[#]
	Rijetko	Diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecificirani poremećaj trombocita, trombotička mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru)[#], nespecificirani poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Angioedem[#], preosjetljivost*
	Rijetko	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija tipa III posredovana imunokompleksima
Endokrini poremećaji	Manje često	Cushingov sindrom*, hipertireoza*, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona
	Rijetko	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Dehidracija, hipokalijemija*, hiponatrijemija*, abnormalna glukoza u krvi*, hipokalcijemija*, abnormalni enzimi*,
	Manje često	Sindrom lize tumora, izostanak uspješnog rasta*, hipomagenzijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcijemija*, hipernatrijemija*, abnormalna mokraćna kiselina*, dijabetes melitus*,zadržavanje tekućine
	Rijetko	Hipermagnezijemija*, acidoza, neravnoteža elektrolita*, preopterećenje tekućinom, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, poremećaj metabolizma, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht, pojačani apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje raspoloženja *, anksiozni poremećaj*, poremećaji i smetnje spavanja*
	Manje često	Mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, konfuzija*, nemir
	Rijetko	Suicidne misli*, poremećaj prilagodbe, delirij, smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*

	Često	Motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), omaglica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Manje često	tremor, periferna senzoričko-motorna neuropatija, diskinezija*, smetnje koordinacije i ravnoteže u malom mozgu *, gubitak pamćenja (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije[#], neurotoksičnost, poremećaji s epileptičkim napadajima*, postherpetička neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pozornosti, abnormalni refleksi*, parosmija
	Rijetko	Cerebralno krvarenje *, intrakranijalno krvarenje (uključujući subarahnoidalno)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski napadaj, koma, neravnoteža autonomnog živčanog sustava, autonomna neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog debla, cerebrovaskularni poremećaj, lezije korjena živca, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kralježnične moždine, nespecificirani kognitivni poremećaj, motorna disfunkcija, nespecificirani poremećaj živčanog sustava, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréov sindrom[#], demijelinizirajuća polineuropatija[#]
Poremećaji oka	Često	Oticanje oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis*
	Manje često	Krvarenje u oku*, infekcija kapka*, halacion[#] , blefaritis[#], upala oka*, diplopija, suho oko*, iritacija oka*, bolno oko, pojačano suzenje, iscjedak iz oka
	Rijetko	Kornelane lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecificirani poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija[#], različiti stupnjevi oštećenja vida (do sljepoće)*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo*
	Manje često	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću), nelagoda uha*
	Rijetko	Krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecificirani poremećaj uha
Srčani poremećaji		
	Manje često	Tamponada srca[#], kardiopulmonalni arest *, fibrilacija srca (uključujući atrijsku), srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pektoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izljev)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija
	Rijetko	Undulacija atrija, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok), *Torsade de pointes*, nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija *
	Manje često	Cerebrovaskularni događaj[#], duboka venska tromboza*, krvarenje*, tromboflebitis (uključujući površinski), kolaps cirkulacije (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine*, hematomi (uključujući perirenalne)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularna)*
	Rijetko	Periferna embolija, limfedem, bljedoća, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
	Često	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, kašalj*

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Plućna embolija, pleuralni izljev, plućni edem (uključujući akutni), plućno alveolarno krvarenje#, bronhospazam, kronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija dišnih puteva*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, piskanje
	Rijetko	Respiracijska insuficijencija, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkaloza, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*, hipokapnija*, intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suhoća grla, povećana sekrecija gornjih dišnih puteva, iritacija grla, sindrom gornjih dišnih puteva koji je uzrok kašlja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev*, konstipacija,
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, dispepsija, stomatitis*, distenzija abdomena, orofaringealna bol*, bolovi u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)*, poremećaj u ustima*, flatulencija
	Manje često	Pankreatitis (uključujući kronični) *, hematemeza, oticanje usnica*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog crijeva, ileus)*, nelagoda u abdomenu, ulceracije u ustima*, enteritis*, gastritis*, krvarenje desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući clostridium difficile)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna upala*, disfagija, sindrom iritabilnog crijeva, nespecificirani gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti*, poremećaj žlijezda slinovnica*
	Rijetko	Akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, nemogućnost kontroliranja stolice, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscjedak, orofaringealni mjehurići*, bol usnica, periodontitis, analna fisura, promjene uobičajenog rada crijeva, proktalgija, abnormalna stolica
Poremećaji jetre i žuči	Često	Abnormalni jetreni enzimi*
	Manje često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis*, kolestaza
	Rijetko	Zatajenje jetre, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvarenje jetre, kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip*, pruritus*, eritem, suha koža
	Manje često	Multriformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, poremećaj dlake*, petehije, ekhimoza, lezije kože, purpura, kožna masa*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, mjehur*, poremećaj pigmentacije*
	Rijetko	Kožna reakcija, Jessnerova limfocitna infiltracija, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka stopalo), potkožno krvarenje, Livedo reticularis, kožna induracija, papule, reakcija fotoosjetljivosti, seboreja, hladan znoj, nespecificirani kožni poremećaj, eritroza, kožni čirevi, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol*
	Često	Mišićni spazmi*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Manje često	Mišićni trzaji, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osjećaj težine

	Rijetko	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, izljev u zglobovima, bol u čeljusti, poremećaj kostiju, infekcije i upale mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Oštećenje bubrega *
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega, kronično zatajenje bubrega*, infekcija mokraćnog sustava*, znakovi i simptomi mokraćnog sustava*, hematurija*, retencija mokraće, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakizurija
	Rijetko	Iritacija mjehura
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Vaginalno krvarenje, genitalna bol*, erektilna disfunkcija
	Rijetko	Poremećaj testisa*, prostatitis, poremećaj dojki u žena, osjetljivost epididimisa, epididimitis, bol u zdjelici, ulceracija na vulvi
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	Rijetko	Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija*, umor, astenija
	Često	Edemi (uključujući periferne), zimica, bol*, malaksalost*
	Manje često	Pogoršanje općeg fizičkog zdravlja*, edem lica*, reakcija na mjestu injiciranja*, poremećaj sluznice*, bol u prsištu, poremećaj hodanja, osjećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane s kateterom*, promjene žeđi*, nelagoda u prsištu, osjećaj promjene temperature tijela*, bol na mjestu injiciranja*
	Rijetko	Smrt (uključujući iznenadnu), multiorgansko zatajenje, krvarenje na mjestu injiciranja*, hernija (uključujući hijatus)*, poremećaj cijeljenja*, upala, flebitis na mjestu injiciranja*, osjetljivost, ulkus, iritabilnost, bol u prsištu ne-srčanog porijekla, bol na mjestu katetera, osjećaj stranog tijela
Pretrage	Često	Smanjena težina
	Manje često	Hiperbilirubinemija*, abnormalan nalaz proteina*, povećana težina, abnormalan krvni nalaz*, povišen C-reaktivni protein
	Rijetko	Abnormalni plinovi u krvi*, abnormalnosti elektrokardiograma (uključujući QT produljenje)*, abnormalan međunarodni normalizirani omjer (INR)*, snižen pH želuca, povećana agregacija trombocita, povišen troponin I, identifikacija virusa i serologija*, abnormalan nalaz urina*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Pad, kontuzija
	Rijetko	Reakcije transfuzije, lomovi*, tresavica*, ozljeda lica, ozljeda zgloba*, opekline, laceracija, proceduralna bol, radijacijske ozljede*
Operativni i medicinski postupci	Rijetko	Aktivacija makrofaga

* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.
\# Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji

Limfom plaštenih stanica (MCL)
Sigurnosni profil bortezomiba u 240 bolesnika s MCLom liječenih s 1,3 mg/m^2 bortezomiba u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP), naspram 242 bolesnika liječenih s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] bio je relativno sukladan onom zapaženom u bolesnika s multiplim mijelomom s glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne identificirane nuspojave povezane s primjenom kombiniranog liječenja (BzR-CAP) bile su infekcija hepatitisom B (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidencije ovih događaja u obje skupine, ukazale su na to da se ove

nuspojave ne mogu pripisati samom bortezomibu. Značajne razlike u populaciji bolesnika s limfomom plaštenih stanica kada se usporede s ispitivanjima s bolesnicima s multiplim mijelomom bile su ≥ 5% viša incidencija hematoloških nuspojava (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlakavosti.
Nuspojave identificirane poput onih s incidencijom ≥ 1%, slične ili veće incidencije u BzR-CAP skupini s barem mogućom ili vjerojatnom uzročnom povezanošću s komponentama skupine BzR-CAP, navedene su u Tablici 8 ispod. Također su uključene nuspojave identificirane u skupini BzR-CAP za koje su ispitivači smatrali da imaju barem moguću ili vjerojatnu uzročnu povezanost s bortezomibom na temelju na povijesnih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Nuspojave u daljnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i skupini učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 8 bila je verzija 16 MedDRAe.

Tablica 8: Nuspojave u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih s BzR-CAP u kliničkom ispitivanju

Klasifikacija organskih sustava	**Incidencija**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Pneumonija*
	Često	Sepsa (uključujući septički šok)*, herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), infekcija virusom herpesa*, bakterijske infeckcije*, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva*, gljivična infekcija*, herpes simpleks*
	Manje često	Hepatitis B, infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Manje često	Pancitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost*
	Manje često	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Hipokalijemija *, abnormalna vrijednost glukoze u krvi *, hiponatrijemija*, dijabetes melitus*, retencija tekućine
	Manje često	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje spavanja*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	Često	Neuropatije*, motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzorno-motorna neuropatija, omaglica*, disgeuzija*, autonomna neuropatija
	Manje često	Neravnoteža autonomnog živčanog sustava
Poremećaji oka	Često	Abnormalan vid*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Disakuzija (uključujući tinitus)*
	Manje često	Vertigo*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću)
Srčani poremećaji	Često	Fibrilacija srca (uključujući atrijsku), aritmija*, srčano zatajenje (uključujući lijevo i desno ventrikularno)*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	Manje često	Kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok)
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
	Često	Dispneja*, kašalj*, štucanje

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Akutni respiratorni distres sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev *, stomatitis*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealna bol *, gastritis*, ulceracije u ustima*, nelagoda u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna upala*, bol u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol u slezeni)*, poremećaj u ustima*
	Manje često	Kolitis (uključujući clostridium difficile)*
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre)
	Manje često	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Poremećaj dlakavosti*
	Često	Pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazmi*, mišićno-koštana bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	infekcija mokraćnog sustava*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija*, umor, astenija
	Često	Edem (uključujući periferni), zimica, reakcija na mjestu injekcije*, malaksalost*
Pretrage	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalan nalaz analize proteina*, smanjena težina, povećana težina

* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.

Opis odabranih nuspojava

Reaktivacija virusa herpes zoster
Multipli mijelom
Antivirusna profilaksa se primijenila u 26% bolesnika u skupini koja je primala Bz+M+P. Incidencija herpes zostera u skupini bolesnika koja je primala Bz+M+P bila je 17% u onih kojima se nije primijenila antivirusna profilaksa, u usporedbi s 3% bolesnika kojima se primijenila antivirusna profilaksa.

Limfom plaštenih stanica
Antivirusna profilaksa bila je primijenjena u 137 od 240 bolesnika (57%) u BzR-CAP skupini. Incidencija herpes zostera među bolesnicima u BzR-CAP skupini bila je 10,7% za bolesnike kojima nije bila primijenjena antivirusna profilaksa u usporedbi s 3,6% za bolesnike kojima je primijenjena antivirusna profilaksa (vidjeti dio 4.4).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija
Limfom plaštenih stanica
Infekcija HBV-om sa smrtonosnim ishodima pojavila se kod 0,8% (n=2) bolesnika u skupini koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; R-CHOP) i u 0,4% (n=1) bolesnika koji su primali bortezomib u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BzR-CAP). Ukupna incidencija infekcija hepatitisom B bila je slična u bolesnika liječenih s BzR-CAP i liječenih s R-CHOP (0,8% odnosno 12%).

Periferna neuropatija u kombiniranim režimima
Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je bortezomib bio primijenjen kao uvodno liječenje u kombinaciji s deksametazonom (ispitivanje IFM-2005-01), i deksametazonom-talidomidom (ispitivanje MMY-3010), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici dolje:

Tablica 9: Incidencija periferne neuropatije tijekom uvodnog liječenja u odnosu na toksičnost i prekid liječenja radi periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Incidencija PN (%)				
Svi stupnjevi PN	3	15	12	45
≥ Stupanj 2 PN	1	10	2	31
≥ Stupanj 3 PN	< 1	5	0	5
Prekid radi PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BzDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BzTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija
Napomena: Periferna neuropatija je uključila preferirane termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Limfom plaštenih stanica
U ispitivanju LYM-3002 u kojem je bortezomib primijenjen s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidencija periferne neuropatije u kombiniranim režimima prikazana je u tablici ispod:

Tablica 10: Incidencija periferne neuropatije u ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu liječenja radi periferne neuropatije

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidencija PN (%)		
Svi stupnjevi PN	30	29
≥ Stupanj 2 PN	18	9
≥ Stupanj 3 PN	8	4
Prekid radi PN (%)	2	< 1

BzR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP= rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija
Periferna neuropatija uključila je preporučene izraze: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzorno-motorna neuropatija

Stariji bolesnici s MCL-om
42,9% i 10,4% bolesnika u BzR-CAP skupini bilo je u dobi unutar raspona 65-74 godina odnosno ≥ 75 godina starosti. Iako su bolesnici u dobi od ≥ 75 godina, podnosili lošije i BzR-CAP i R-CHOP, stopa ozbiljnih nuspojava u BzR-CAP skupini bila je 68%, u usporedbi s 42% u R-CHOP skupini.

Primjetne razlike sigurnosnog profila bortezomiba primijenjenog kao monoterapija supkutano u odnosu na intravensku primjenu
U ispitivanju faze III bolesnici koji su primili bortezomib supkutano u odnosu na intravensku primjenu, ukupno su imali 13% manju incidenciju nuspojava stupnja toksičnosti 3 ili više, koje su proizašle iz liječenja i 5% manju incidenciju prekida primjene bortezomiba. Ukupna incidencija proljeva, gastrointestinalne i abdominalne boli, astenijskih stanja, infekcija gornjih dišnih putova i perifernih neuropatija, bila je 12%-15% niža u skupini supkutane primjene nego u intravenskoj skupini. Dodatno, incidencija perifernih neuropatija stupnja 3 ili više bila je 10% niža, a stopa prekida primjene zbog perifernih neuropatija bila je 8% niža za supkutanu skupinu u usporedbi s intravenskom skupinom.

Šest posto bolesnika imalo je nuspojave na mjestu supkutane primjene, uglavnom crvenilo. Medijan od 6 dana bio je potreban za prolazak nuspojave, a kod dvoje bolesnika bila je potrebna promjena doze. Dvoje (1%) bolesnika imalo je teške reakcije; 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidencija smrti za vrijeme liječenja bila je 5% u skupini liječenoj supkutano a 7% u skupini liječenoj intravenski. Incidencija smrti od "Progresije bolesti" bila je 18% u supkutanoj skupini i 9% u intravenskoj skupini.

Ponavljanje liječenja u bolesnika s relapsom multiplog mijeloma
U ispitivanju u kojem se liječenje bortezomibom primijenilo ponovno kod 130 bolesnika s relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režim liječenja koji je uključivao bortezomib, najčešći štetni događaji svih stupnjeva, koji su se pojavili u barem 25% bolesnika bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), proljev (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stupnjeva i periferna neuropatija stupnja ≥ 3 bile su uočene u 40% odnosno 8,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U bolesnika je predoziranje dozom koja je više od dvostruko veća od preporučene bilo povezano s akutnim početkom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa smrtnim ishodima. Za neklinička ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije, vidjeti dio 5.3.

Specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom nije poznat. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znakove bolesnika te im pružiti odgovarajuće potporne mjere za održavanje krvnog tlaka (kao što je tekućina, presorni lijekovi i/ili inotropni lijekovi) i tjelesne temperature (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XG01.

Mehanizam djelovanja
Bortezomib je inhibitor proteasoma. On je posebno oblikovan da inhibira aktivnost poput kimotripsina 26S proteasoma u stanicama sisavaca. 26S proteasom je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinirane proteine. Put ubikvitin - proteasom igra ključnu ulogu u regulaciji prometa specifičnih proteina i tako održava homeostazu unutar stanica. Inhibicijom 26S proteasoma sprječava se ova ciljana proteoliza i utječe na višestruku kaskadu signala unutar stanica, što naposljetku rezultira smrću stanica raka.

Bortezomib je visoko selektivan za proteasome. U koncentraciji od 10 μM, bortezomib ne inhibira niti jedan od probranih raznih receptora i proteaza i pokazuje više nego 1500 puta veću selektivnost prema proteasomima nego sljedećem enzimu prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteasoma ocjenjivala se *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib razdvaja od proteasoma uz $t_{½}$ od 20 minuta, pokazujući tako da je inhibicija proteasoma bortezomibom reverzibilna.

Bortezomibom posredovana inhibicija proteasoma utječe na stanice raka na više načina, uključujući između ostaloga, iako to nije jedini način, i promjenu regulacijskih proteina koji kontroliraju odvijanje staničnog ciklusa i aktivaciju nuklearnog faktora kappa B (NF-kB). Inhibicija proteasoma rezultira zastojem staničnog ciklusa i apoptozom. NF-kB je transkripcijski čimbenik čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorigeneze, uključujući rast i preživljenje stanica, angiogenezu, interakcije

između stanica i metastaze. Kod mijeloma, bortezomib utječe na sposobnost interakcije stanica mijeloma s mikrookolišem koštane srži.

Pokusi su pokazali da je bortezomib citotoksičan za razne vrste stanica raka i da su stanice raka osjetljivije od normalnih stanica na proapoptotičke učinke inhibicije proteasoma. Bortezomib smanjuje rast tumora *in vivo* u mnogim nekliničkim modelima tumora, uključujući multipli mijelom.

Podaci ispitivanja *in vitro*, *ex-vivo* i na životinjskim modelima pokazuju da bortezomib povećava diferencijaciju i aktivnost osteoblasta i inhibira funkciju osteoklasta. Ovi su učinci bili primijećeni u bolesnika s multiplim mijelomom koji su imali uznapredovalu osteolitičku bolest i liječili su se bortezomibom.

Klinička djelotvornost u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom
Prospektivno, međunarodno, randomizirano (1:1) kliničko ispitivanje faze III otvorenog tipa (MMY-3002 VISTA) koje je uključivalo 682 bolesnika, provedeno je da bi se utvrdilo hoće li bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji s melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) rezultirati boljim vremenom do progresije bolesti (TTP engl. *time to progression*) u usporedbi s melfalanom (9 mg/m^2) i prednizonom (60 mg/m^2) u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Liječenje se primjenjivalo tijekom najviše 9 ciklusa (približno 54 tjedna) i prekinuto je u početnoj fazi zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 71 godina, 50% bili su muškarci, 88% bili su bijele rase a medijan rezultata funkcionalnog stanja po Karnofskom za bolesnike je bio 80. Bolesnici su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, medijan hemoglobina od 105 g/l, i medijan broja trombocita od 221,5 x 10^9/l. Slični udjeli bolesnika imali su klirens kreatinina ≤ 30 ml/min (3% u svakoj skupini).
U vrijeme unaprijed planirane privremene analize postigla se primarna mjera ishoda, vrijeme do progresije te je bolesnicima u M+P kraku studije bilo ponuđeno liječenje Bz+M+P. Medijan praćenja iznosio je 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljenju napravilo se uz medijan praćenja od 60,1 mjeseci. Primijećeno je statistički značajno veće preživljenje u skupini liječenoj s Bz+M+P (HR=0,695; p=0,00043) usprkos naknadnim terapijama koje uključuju liječenje bortezomibom. Medijan preživljenja za skupinu koja je primala Bz+M+P bio je 56,4 mjeseci u odnosu na 43,1 za skupinu koja je primala M+P. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti nakon finalnog ažuriranja podataka o preživljenju u ispitivanju VISTA

Ishod djelotvornosti	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Vrijeme do progresije		
događaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijan[a] (95% CI)	20,7 mjeseci (17,6, 24,7)	15,0 mjeseci (14,1, 17,9)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-vrijednost[c]	0,000002	
Preživljenje bez progresije bolesti		
događaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijan[a] (95% CI)	18,3 mjeseca (16,6, 21,7)	14,0 mjeseci (11,1, 15,0)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-vrijednost[c]	0,00001	
Ukupno preživljenje*		
događaji (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijan[a] (95% CI)	56,4 mjeseca (52,8; 60,9)	43,1 mjesec (35,3; 48,3)

Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrijednost [c]	0,00043	
Stopa odgovora populacija[e] n = 668	n=337	n=331
CR[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
PR[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrijednost[d]	$< 10^{-10}$	
Smanjenje serumskog M proteina populacija[g] n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vrijeme do prvog odgovora u CR + PR		
Medijan	1,4 mjeseca	4,2 mjeseca
Medijan[a] trajanja odgovora		
CR[f]	24,0 mjeseca	12,8 mjeseci
CR+PR[f]	19,9 mjeseci	13,1 mjesec
Vrijeme do sljedeće terapije događaji n (%)	224 (61,5)	260 (76,9)
Medijan[a] (95% CI)	27,0 mjeseci (24,7; 31,1)	19,2 mjeseci (17,0; 21,0)
Omjer hazarda[b] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrijednost	< 0,000001	

[a] Kaplan-Meierova analiza.
[b] Procjena omjera hazarda (HR) temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: β_2-mikroglobulinu, albuminu i regiji. Omjer hazarda manji od 1 pokazuje da VMP ima prednost.
[c] Nominalna p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rank testu prilagođenom za čimbenike stratifikacije: β_2-mikroglobulina, albumina i regije.
[d] p-vrijednost za stopu odgovora (CR+PR) iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođenog za čimbenike stratifikacije.
[e] Populacija s odgovorom uključuje bolesnike koji imaju mjerljivu bolest na početku ispitivanja.
[f] CR=Kompletni odgovor; PR=Parcijalni odgovor. EBMT kriteriji
[g] Svi randomizirani bolesnici sa sekrecijskom bolešću.
* Ažurirano preživljenje na temelju medijana trajanja praćenja od 60,1 mjesec
CI=Interval pouzdanosti

Bolesnici kod kojih je transplantacija matičnih stanica prikladna
Dva randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) bila su provedena radi utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti bortezomiba u dvostrukoj ili trostrukoj kombinaciji s drugim kemoterapeuticima, kao uvodno liječenje prije transplantacije matičnih stanica u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01 bortezomib u kombinaciji s deksametazonom [BzDx, n=240] bio je uspoređen s vinkristinom-doksorubicinom-deksametazonom [VDDx, n=242]. Bolesnici u BzDx skupini primili su četiri 21-dnevna ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen intravenski dva puta na tjedan 1., 4., 8. i 11. dana), i oralni deksametazon (40 mg/dan od 1. do 4. i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, te 1. do 4. dana u 3. i 4. ciklusu).
Autologne transplantate matičnih stanica primilo je 198 (82%) bolesnika odnosno 208 (87%) bolesnika u VDDx i BzDx skupinama; većina bolesnika prošla je jednu transplantaciju. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 57 godina, 55% bili su muškarci i 48% bolesnika imalo je citogenetiku visokog rizika. Medijan trajanja liječenja bio je 13 tjedana za skupinu VDDx i 11 tjedana za BzDx skupinu. Medijan broja ciklusa koje su primile obje skupine bio je 4 ciklusa.
Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bio je post-indukcijska stopa odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine koja je primala bortezomib u kombinaciji s deksametazonom. Sekundarni ishod djelotvornosti uključio je posttransplantacijske stope odgovora

(CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja IFM-2005-01

Mjere ishoda	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; P vrijednost[a]
IFM-2005-01	N=240 (ITT populacija)	N=242 (ITT populacija)	
RR (Postindukcijska) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	 6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	 2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (Posttransplantacijska)[b] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=Populacija bolesnika s namjerom liječenja; RR=stopa odgovora; Bz=bortezomib; BzDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VGPR=vrlo dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda.

* Primarni ishod

[a] OR za stope odgovora temeljeno na Mantel-Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel-Haenszelovog testa.

[b] Odnosi se na stope odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike koji su prošli drugu transplantaciju (42/240 [18%] u BzDx skupini i 52/242 [21%] u VDDx skupini).

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži Bz.

U ispitivanju MMY-3010 uvodno liječenje bortezomibom u kombinaciji s talidomidom i deksametazonom [BzTDx, n=130] bilo je uspoređeno s liječenjem talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Bolesnici u BzTDx skupini primili su šest 4-tjedna ciklusa, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m^2 primijenjen dva puta na tjedan, 1., 4., 8.i 11. dana, nakon čega je uslijedio 17-dnevni period odmora od 12. do 28. dana), deksametazon (40 mg primijenjeno peroralno 1. do 4. i 8. do 11. dana), i talidomid (primijenjen peroralno 50 mg na dan 1.-14. dana, doza povišena na 100 mg 15.-28. dana a nakon toga na 200 mg na dan).
Jednu autolognu transplantaciju matičnih stanica primilo je 105 (81%) bolesnika odnosno 78 (61%) bolesnika u BzTDx i TDx skupini. Demografske karakteristike bolesnika, te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u BzTDx odnosno TDx skupini, bio je 57 naspram 56 godina, 99% naspram 98% bolesnika bili su bijele rase, a 58% naspram 54% bili su muškarci. U BzTDx skupini 12% bolesnika bili su citogenetički svrstani u skupinu visokog rizika naspram 16% bolesnika u TDx skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 24,0 tjedna, i medijan broja primljenih ciklusa liječenja bio je 6,0, te je bio dosljedan unutar liječenih skupina. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su postindukcijske i posttransplantcijske stope odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine s bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom i talidomidom. Sekundarne mjere ishoda uključile su preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY-3010

Mjere ishoda	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P vrijednost[a]
MMY-3010	N=130 (ITT populacija)	N=127 (ITT populacija)	
**RR (Postindukcijska)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	 17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	 4,63 (2,61, 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001[a]
**RR (Posttransplantacijska)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001[a] 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001[a]

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=populacija bolesnika uključenih u ispitivanje; RR=stopa odgovora; Bz=bortezomib; BzTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda;

[*] Primarna mjera ishoda

[a] OR za stope odgovora temeljeno na Mantel Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel Haenszelovog testa.

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži Bz

Klinička djelotvornost kod relapsa ili refraktornog multiplog mijeloma

Sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba (primjenjenog intravenskom injekcijom) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m^2 procjenjivale su se u 2 ispitivanja: randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u usporedbi s deksametazonom (Dex) u 669 bolesnika s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno bili primili 1-3 linije terapije te ispitivanju faze II u jednoj skupini od 202 bolesnika s relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje 2 linije terapije i u kojih je bolest napredovala za vrijeme posljednje terapije.

U ispitivanju faze III, liječenje bortezomibom značajno je produljilo vrijeme do progresije bolesti i dovelo do značajno produljenog preživljenja te značajno veće stope odgovora u usporedbi s liječenjem deksametazonom (vidjeti tablicu 14) u svih bolesnika, kao i u bolesnika koji su prethodno primili 1 liniju terapije. Kao posljedica unaprijed planirane privremene analize, skupini koja je primala deksametazon liječenje je zaustavljeno na preporuku radne skupine koja je pratila ispitivanja i svim je bolesnicima nakon toga ponuđeno liječenje bortezomibom bez obzira na stanje bolesti. Zbog ovog ranog prelaska na drugi lijek, medijan trajanja praćenja preživjelih bolesnika bio je 8,3 mjeseca. I u bolesnika koji su bili refraktorni na zadnje prethodno liječenje i onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljenje bilo je značajno dulje i stopa odgovora bila je značajno viša u skupini koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih bolesnika, 245 (37%) bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Parametri odgovora kao i TTP ostali su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib neovisno o dobi. Bez obzira na razine β_2-mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri djelotvornosti (vrijeme do progresije i ukupno preživljenje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib.

U populaciji s refraktornom bolešću u ispitivanju faze II, odgovore na liječenje je utvrdilo neovisno ocjenjivačko povjerenstvo, a odgovor se procjenjivao prema kriterijima Europske skupine za presađivanje koštane srži. Medijan preživljenja svih uključenih bolesnika bio je 17 mjeseci (raspon <1 do 36+ mjeseci). Ovo je preživljenje bilo veće od medijana preživljenja od šest do devet mjeseci koje su očekivali ispitivači savjetnici kod populacije sličnih bolesnika. Prema multivarijantnoj analizi, stopa odgovora nije ovisila o vrsti mijeloma, funkcionalnom stanju, deleciji kromosoma 13 ili broju i vrsti prethodnih liječenja. Bolesnici koji su prethodno primili 2 do 3 terapijske sheme imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a bolesnici koji su prethodno primili više od 7 terapijskih shema imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

Tablica 14: Sažetak ishoda bolesti u ispitivanjima faze III (APEX) i faze II

	Faza III		**Faza III**		**Faza III**		**Faza II**
	Svi bolesnici		**1 linija prethodnog liječenja**		**> 1 linije prethodnog liječenja**		**≥ 2 prethodne linije**
Odnos događaja i vremena	**Bz n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**Bz n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**Bz n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**Bz n=202[a]**
TTP, dani [95% CI]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 godina preživljenja, % [95% CI]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najbolji odgovor (%)	**Bz n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz 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)**
Medijan trajanja dani (mjeseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vrijeme do odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Populacija bolesnika s namjerom liječenja (ITT od eng. Intent to treat).
[b] p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa; analiza po liniji liječenja isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima; p < 0,0001
[c] Populacija s terapijskim odgovorom uključuje bolesnike koji su imali mjerljivu bolesti na početku liječenja i primili su najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.
[d] p-vrijednost iz Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za čimbenike stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima
*CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)
TTP-Vrijeme do progresije bolesti
CI=Interval pouzdanosti
Bz=bortezomib; Dex=deksametazon
CR=Kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora
PR=Parcijalni odgovor; MR=Minimalni odgovor

U ispitivanju faze II, bolesnici koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor kod liječenja samo bortezomibom mogli su primiti visoku dozu deksametazona zajedno s bortezomibom. Prema planu ispitivanja, bolesnici su mogli primiti deksametazon ako je njihov odgovor na liječenje samo bortezomibom bio slabiji od optimalnog. Ukupno je 74 bolesnika, koje se moglo procijeniti, primilo deksametazon u kombinaciji s bortezomibom. Osamnaest posto bolesnika postiglo je ili je imalo poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] uz kombinirano liječenje.

Klinička djelotvornost uz supkutanu primjenu bortezomiba u bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom
U otvorenom, randomiziranom ispitivanju neinferiornosti, faze III uspoređena je djelotvornost i sigurnost supkutane primjene bortezomiba, u odnosu na intravensku primjenu. U ispitivanje su uključena 222 bolesnika s relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1, kako bi primili bortezomib 1,3 mg/m^2 bilo supkutano ili intravenski u 8 ciklusa. Bolesnicima koji nisu dostigli optimalni odgovor (manje od potpunog terapijskog odgovora [CR, engl. *Complete Response*]) na liječenje samo bortezomibom, nakon 4 ciklusa, bilo je dozvoljeno primanje 20 mg deksametazona dnevno, na dan primjene i dan poslije primjene bortezomiba. Bolesnici s osnovnom perifernom neuropatijom stupnja ≥ 2 ili s brojem trombocita < 50 000/µl bili su isključeni. U ukupno 218 bolesnika bila je moguća procjena odgovora.

Ovo ispitivanje doseglo je svoj primarni cilj, neinferiornost u stopi odgovora (CR+PR) nakon 4 ciklusa samostalno primijenjenog bortezomiba za oba puta primjene, i supkutano i intravenski, 42% u obje skupine. Dodatno, ishodi djelotvornosti povezani sa sekundarnim odgovorom i vremenom do događaja pokazali su dosljedne rezultate za supkutanu i intravensku primjenu (tablica 15).

Tablica 15: Sažetak analize djelotvornosti usporedbe supkutane i intravenske primjene bortezomiba

	bortezomib intravenska skupina		**bortezomib supkutana skupina**
Populacija procjenjiva na odgovor	**n=73**		**n=145**
Stopa odgovora u 4 ciklusa n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-vrijednost		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)

PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopa odgovora u 8 ciklusa n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrijednost[a]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija uključena u ispitivanje[b]	**n=74**	**n=148**
TTP, mjeseci	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-vrijednost	0,38657	
Preživljenje bez progresije, mjeseci	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Omjer hazarda (95% CI)[c]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrijednost[d]	0,295	
1-godišnje opće preživljenje (%)[e]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

[a] p-vrijednost za hipotezu neinferiornosti u skupni liječenoj supkutanom primjenom ostaje na najmanje 60% stope odgovora u skupini liječenoj intravenskom primjenom.

[b] 222 ispitanika bilo je uključeno u ispitivanje; 221 ispitanik bio je liječen s bortezomibom

[c] Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema čimbenicima stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

[d] Log rank test prilagođen za čimbenike stratifikacije: ISS stupnjevanje i broj prethodnih linija.

[e] Medijan trajanja praćenja je 11,8 mjeseci

Kombinirano liječenje bortezomibom s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL-MMY-3001)

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III, usporednih skupina, bilo je provedeno sa 646 bolesnika kod kojih se uspoređivala sigurnost i djelotvornost bortezomiba plus pegilirani liposomalni doksorubicin naspram monoterapija bortezomibom, u bolesnika s multiplim mijelomom koji su barem jednom prethodno liječeni, te kod kojih nije došlo do progresije dok su primali antraciklinsko liječenje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je TTP dok su sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile OS ili ORR (CR+PR), prema kriterijima Europske Skupine za Krv i Transplantaciju Srži (EBMT).

Planom ispitivanja definirana prijevremena analiza (temeljeno na 249 TTP događaja) bila je okidač za prijevremeni završetak ispitivanja djelotvornosti. Ova prijevremena analiza je pokazala redukciju TTP rizika za 45 % (95 % CI; 29-57 %, p < 0,0001) za bolesnike koji su liječeni kombinacijskom terapijom bortezomiba i pegiliranog liposomalnog doksorubicina. Medijan TTP-a bio je 6,5 mjeseci za bolesnike na monoterapiji bortezomibom u usporedbi s 9,3 mjeseci za bolesnike na kombiniranoj terapiji bortezomibom plus pegilirani liposomalni doksorubicin. Ovi rezultati, iako nisu zreli, sačinjavali su planom ispitivanja definiranu konačnu analizu.

Konačna analiza za OS koja je provedena nakon medijana praćenja od 8,6 godina nije pokazala značajnu razliku u OS-u između dvije liječene skupine. Medijan OS iznosio je 30,8 mjeseci (95 % CI, 25,2-36,5 mjeseci) za pacijente koji su primali monoterapiju bortezomib om i 33,0 mjeseci (95 % CI; 28,9-37,1 mjesec) za pacijente koji su primali bortezomib u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

Kombinirano liječenje bortezomibom s deksametazonom

Radi nepostojanja bilo kakve izravne usporedbe između bortezomiba i bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom u bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom, provedena je statistička analiza odgovarajućih parova, radi usporedbe rezultata nerandomizirane skupine bortezomiba u kombinaciji s deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045), s rezultatima koji su dobiveni u skupini

na monoterapiji bortezomibom iz različitih ispitivanja faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.
Analiza odgovarajućih parova je statistička metoda u kojoj se bolesnici u liječenoj skupini (npr. bortezomib u kombinaciji s deksametazonom) i bolesnici u usporednoj skupini (npr. bortezomib) učine usporedivima s obzirom na zbunjujuće čimbenike, tako da se individualno uparuju ispitanici u ispitivanju. Ovo umanjuje učinke uočenih zbunjujućih čimbenika kada se procjenjuje učinak liječenja koristeći nerandomizirane podatke.
Identificirano je 127 odgovarajućih parova. Analiza je pokazala poboljšani ORR (CR+PR) (omjer izgleda 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p < 0,001), PFS (omjer hazarda 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (omjer hazarda 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) za bortezomib u kombinaciji s deksametazonom nad monoterapijom bortezomibom.

Dostupni su ograničeni podaci o ponovljenom liječenju bortezomibom pri relapsu mulitiplog mijeloma. Otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom, MMY-2036 (RETRIEVE), bilo je provedeno kako bi se utvrdile djelotvornost i sigurnost ponovljenog liječenja bortezomibom na stotinu i trideset bolesnika (≥ 18 godina starosti) s multiplim mijelomom koji su prethodno imali barem parcijalan odgovor na režim koji je uključivao bortezomib bili su ponovno liječeni nakon progresije. Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započela je primjena bortezomiba uz zadnju toleriranu dozu od 1,3 mg/m^2 (n=93) ili ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) te je primijenjen 1., 4., 8. i 11. dana svaka 3 tjedna do maksimalno 8 ciklusa, bilo kao jedini lijek ili u kombinaciji s deksametazonom u skladu sa standardnim liječenjem. Deksametazon je bio primijenjen u kombinaciji s bortezomibom u 83 bolesnika u 1. ciklusu, te u dodatnih 11 bolesnika koji su deksametazon primili tijekom ponovnog liječenja bortezomibom.
Primarna mjera ishoda bio je najbolje potvrđen odgovor na liječenje procijenjen prema EBMT kriterijima. Ukupna najbolja stopa odgovora (CR + PR), na ponovljeno liječenje u 130 bolesnika, bila je 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

<u>Klinička djelotvornost kod prethodno neliječenog limfoma plaštenih stanica (MCL)</u>
Ispitivanje LYM 3002 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost kombinacije bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina i prednizona (BzR-CAP; n=243) s onima kombinacije rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina, i prednizona (R-CHOP; n=244) u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (Stadij II, III ili IV). Bolesnici u skupini liječenoj sBzR-CAP primili su bortezomib (1,3 mg/m^2; 1., 4., 8., 11. dana, dani perioda odmora 12-21), rituksimab 375 mg/m^2 intravenski 1. dana; ciklofosfamid 750 mg/m^2 intravenski 1. dana; doksorubicin 50 mg/m^2 intravenski 1. dana i prednizon 100 mg/m^2 peroralno 1. do 5. dana 21-dnevnog ciklusa liječenja bortezomibom. Bolesnicima za koje je odgovor na liječenje prvi put zabilježen u 6. ciklusu, primijenjena su dva dodatna ciklusa liječenja.
Primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije na temelju ocjene Nezavisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni ishodi su uključili vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma (engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), trajanje intervala bez liječenja (engl. *treatment free interval*, TFI), ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i stopu kompletnog odgovora (engl. *complete response*, CR/CRu), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i karakteristike bolesti na početku ispitivanja općenito su bile dobro izbalansirane unutar dvije liječene skupine: medijan dobi bolesnika bio je 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bijele rase, a 32% azijskog porijekla, 69% bolesnika imalo je pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na limfom plaštenih stanica, 54% bolesnika imalo je skor Internacionalnog indeksa prognoze (engl. *International Prognostic Index*, IPI) ≥ 3, i 76% imalo je stadij IV bolesti. Trajanje liječenja (medijan=17 tjedana) i trajanje praćenja (medijan=40 mjeseci) bili su usporedivi u obje liječene skupine. Medijan od 6 ciklusa primili su bolesnici u obje liječene skupine, a 14% ispitanika u BzR-CAP skupini i 17% bolesnika u R-CHOP skupini primilo je 2 dodatna ciklusa. Većina bolesnika u obje skupine završilo je liječenje, 80% u BzR-CAP skupini i 82% u R-CHOP skupini. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 16:

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja LYM-3002

Ishod djelotvornosti	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT bolesnici	243	244	
Preživljenje bez progresije (IRC)[a]			
Događaji n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[b] (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79) p-vrijednost[d] < 0,001
Medijan[c](95% CI) (mjeseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Stopa odgovora			
n: bolesnici procjenjivi na odgovor	229	228	
Ukupni kompletni odgovor (CR+CRu)[f] n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrijednost[g]=0,007
Ukupni odgovor (CR+CRu+PR)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrijednost[g]=0,275

[a] Temeljeno na ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci).
[b] Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu stratificiranom prema IPI riziku i stadiju bolesti. Omjer hazarda < 1 ukazuje na prednost za BzR-CAP.
[c] Temeljeno na Kaplan-Meierovim procjenama.
[d] Temeljeno na Log rank testu stratificiranom s IPI rizikom i stadijem bolesti.
[e] Koristi se Mantel-Haenszelova procjena zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice, s IPI rizikom i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Omjera izgleda (OR) > 1 ukazuje na prednost za BzR-CAP.
[f] Uključuje sve CR + CRu, prema IRC, koštanu srž i LDH.
[g] P-vrijednost Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa, s IPI i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima.
[h] Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR prema IRC neovisno o potvrdi koštanom srži i LDH.
CR=Kompletni odgovor; CRu=Nepotvrđeni kompletni odgovor; PR=Djelomični odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Omjer hazarda; OR=Omjer izgleda; ITT=Populacija namijenjena za liječenje

Medijan preživljenja bez progresije prema procjeni ispitivača bio je 30,7 mjeseci u BzR-CAP skupini i 16,1 mjeseci u R-CHOP skupini (omjer hazarda [HR]=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za BzR-CAP liječenu skupinu u odnosu na R-CHOP skupinu bila je zapažena za TTP (medijan 30,5 naspram 16,1 mjesec), TNT (medijan 44,5 naspram 24,8 mjeseci) i TFI (medijan 40,6 naspram 20,5 mjeseci). Medijan trajanja kompletnog odgovora bio je 42,1 mjesec u BzR-CAP skupini u usporedbi s 18 mjeseci u R-CHOP skupini. Trajanje ukupnog odgovora bilo je 21,4 mjeseca duže u BzR-CAP skupini (medijan 36,5 mjeseci naspram 15,1 mjeseci u R-CHOP skupini).
Konačna analiza ukupnog preživljenja bila je provedena nakon medijana praćenja od 82 mjeseca. Medijan ukupnog preživljenja bio je 90,7 mjeseci za BzR-CAP skupinu u usporedbi s 55,7 mjeseci za R-CHOP skupinu (HR=0,66; p=0,001). Zapažena razlika konačnih medijana ukupnog preživljenja između 2 liječene skupine bila je 35 mjeseci.

Bolesnici prethodno liječeni zbog amiloidoze lakih lanaca (AL)
Provedeno je ispitivanje otvorenog, nerandomiziranog tipa faze I/II da bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba u bolesnika prethodno liječenih zbog amiloidoze lakih lanaca (AL). Nisu bili primijećeni novi sigurnosni pokazatelji tijekom ispitivanja, a konkretno bortezomib nije pogoršao oštećenja ciljnih organa (srce, bubreg i jetra). U eksplorativnoj analizi djelotvornosti, stopa odgovora od 67,3% (uključujući CR stopu od 28,6%) prema mjerenju hematološkog odgovora (M-protein) bila je zabilježena u 49 procijenjenih bolesnika liječenih maksimalnim dopuštenim dozama od 1,6 mg/m^2 na tjedan i 1,3 mg/m^2 dvaput na tjedan. U ovim kohortama prema dozi, kombinirana stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomiba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu i limfomu plaštenih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, sigurnost i farmakokinetika u jednoj skupini bolesnika, provedeno od strane Skupine za dječju onkologiju (engl. *Childrens Oncology Group*), procijenilo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovno uvedenu kemoterapiju s više lijekova u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s limfoidnim malignim bolestima (pre-B-stanična akutna limfoblastična leukemija [ALL], T-stanična ALL i T-stanični limfoblastični limfom [LL]). Učinkovito

ponovno uvođenje režima kemoterapije s više lijekova bilo je primijenjeno u 3 bloka. Bortezomib Accord je bio primijenjen samo u 1. i 2.bloku zbog izbjegavanja mogućeg preklapanja toksičnosti s istodobno primijenjenim lijekovima u bloku 3.

Kompletni odgovor (engl. *complete response*, CR) bio je procijenjen na kraju 1. bloka. U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18 mjeseci od dijagnoze (n = 27) stopa kompletnog odgovora bila je 67% (95% CI: 46, 84); stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 44% (95% CI: 26, 62). U bolesnika s B-staničnom ALL s relapsom unutar 18-36 mjeseci od dijagnoze (n = 33) stopa kompletnog odgovora bila je 79% (95% CI: 61, 91) i stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 73% (95% CI: 54, 85). Stopa kompletnog odgovora u bolesnika s T-staničnom ALL s prvim relapsom (n = 22) bio je 68% (95% CI: 45, 86) i stopa četveromjesečnog preživljenja bez događaja bila je 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o djelotvornosti smatraju se neuvjerljivima (vidjeti dio 4.2).

Ukupno je bilo uključeno i procijenjeno na sigurnost 140 bolesnika s ALL ili LL; medijan dobi bio je 10 godina (raspon od 1 do 26). Nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja kada je Bortezomib Accord bio dodan standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj kemoterapiji za pre-B-staničnu ALL. Sljedeće nuspojave (stupnja ≥ 3) zabilježene su u većoj incidenciji kod režima liječenja koji sadrži Bortezomib Accord u usporedbi s ispitivanjem s povijesnom kontrolom u kojem je osnovni režim davan samostalno: u 1. bloku periferna senzorna neuropatija (3% naspram 0%); ileus (2,1% naspram 0%); hipoksija (8% naspram 2%). Nisu dostupne informacije o mogućim posljedicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Također su zabilježene više incidencije za infekcije sa stupnjem ≥ 3 neutropenije (24% naspram 19% u 1. bloku i 22% naspram 11% u 2. bloku), povišen ALT (17% naspram 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% naspram 6% u 1. bloku i 21% naspram 12% u 2. bloku), te hiponatrijemija (12% naspram 5% u 1. bloku i 4% naspram 0 u 2. bloku).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon intravenske primjene bolus doze od 1,0 mg/m^2 odnosno 1,3 mg/m^2 u 11 bolesnika s multiplim mijelomom čije su vrijednosti klirensa kreatinina bile više od 50 ml/min, srednje vrijednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze iznosile su 57 odnosno 112 ng/ml. Nakon sljedećih doza, primijećene srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi bile su u rasponu od 67 do 106 ng/ml kod doze od 1,0 mg/m^2 i 89 do 120 ng/ml kod doze od 1,3 mg/m^2.

Nakon intravenske bolusne ili supkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m^2 primijenjene bolesnicima s multiplim mijelomom (n=14 u intravenskoj skupini, n=17 u supkutanoj skupini), ukupna sistemska izloženost nakon primjene ponovljenih doza ($AUC_{trajanja}$) bila je jednaka za supkutane i intravenske primjene. C_{max} nakon supkutane primjene (20,4 ng/ml) bila je niža nego kod intravenske primjene (223 ng/ml). $AUC_{trajanja}$ omjera geometrijske sredine bila je 0,99; a 90% interval pouzdanosti bio je 80,18% - 122,80%.

Distribucija
Prosječni volumen distribucije (V_d) bortezomiba kretao se u rasponu od 1659 l do 3294 l nakon jednokratne ili ponovljene intravenske primjene doze od 1,0 mg/m^2 ili 1,3 mg/m^2 bolesnicima s multiplim mijelomom. Ovi podaci ukazuju da se bortezomib znatno distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracije bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml, vezanje za proteine ljudske plazme *in vitro* u prosjeku je iznosilo 82,9%. Udio bortezomiba vezanog za proteine plazme nije ovisio o koncentraciji.

Biotransformacija
In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre i ljudskim izoenzimima citokroma P450 s ekspresijom cDNK pokazuju da se bortezomib primarno metabolizira oksidacijom putem enzima citokroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je deboronacija čime se oblikuju dva deboronirana metabolita koji se nakon toga hidroksiliraju do nekoliko metabolita. Deboronirani metaboliti bortezomiba ne djeluju kao inhibitori 26S proteasoma.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon višekratnog doziranja kretao se u rasponu od 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminira nakon prve doze u usporedbi sa sljedećim dozama. Srednji ukupni tjelesni klirens nakon prve doze iznosio je 102 l/h kod doze od 1,0 mg/m^2 i 112 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2, a nakon sljedećih doza kretao se u rasponu od 15 to 32 l/h kod doze od 1,0 mg/m^2 i 18 do 32 l/h kod doze od 1,3 mg/m^2.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenio se u ispitivanju faze I tijekom prvog ciklusa liječenja, uključujući primarno 61 bolesnika s primarno solidnim tumorima i raznim stupnjevima oštećenja jetre u dozama bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m^2.

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije promijenilo prema dozi normalizirani AUC bortezomiba. Međutim, srednje vrijednosti AUC normalizirane prema dozi bile su povećane za približno 60% u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre preporučuje se niža početna doza i te bolesnike treba pomno pratiti (vidjeti dio 4.2, tablica 6).

Oštećenje bubrega

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega koji su bili podijeljeni prema vrijednostima klirensa kreatinina (CrCL) u sljedeće skupine: normalno (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), blago (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), umjereno (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) i teško (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Skupina bolesnika na dijalizi koji su primali dozu nakon dijalize također je bila uključena u ispitivanje (n=8). Bolesnicima su bile primijenjene intravenske doze od 0,7 do 1,3 mg/m^2 bortezomiba dva puta na tjedan. Izloženost bortezomibu (prema dozi normalizirani AUC i Cmax) bila je usporediva unutar svih skupina (vidjeti dio 4.2).

Dob

Farmakokinetika bortezomiba bila je okarakterizirana nakon primjene intravenske bolusne injekcije dva puta tjedno u dozi od 1,3 mg/m^2 u 104 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 2-16 godina) s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize klirens bortezomiba povećava se s porastom površine tijela (engl. *body surface area*, BSA). Geometrijska sredina (%CV) klirensa bila je 7,79 (25%) l/h/m^2, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) l/m^2, i poluvijek eliminacije bio je 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA učinak, drugi demografski podaci poput dobi, tjelesne težine i spola nisu imali klinički značajne učinke na klirens bortezomiba. BSA-normalizirani klirens bortezomiba u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onim zabilježenim u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bortezomib je pokazao genotoksični potencijal Pri koncentracijama od samo 3,125 µg/ml, što je bila najniža koncentracija koja se ispitivala, bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturalne kromosomske aberacije) u *in vitro* testu kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO, engl. *Chinese hamster ovary*). Bortezomib nije bio pozitivan kad se ispitivao *in vitro* mutagenim testom (Amesov test) i *in vivo* mikronukleusnim ispitivanjem u miševa.

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića pokazala su embrio-fetalne letalne učinke pri dozama toksičnima za majku, ali nije bilo izravne embrio-fetalne toksičnosti u dozama nižim od onih toksičnih za majku. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na plodnost, ali napravljena je procjena reproduktivnih tkiva u ispitivanjima opće toksičnosti. U šestomjesečnom ispitivanju na štakorima primijećeni su degenerativni učinci na testise i jajnike. Stoga postoji velika vjerojatnost da bi bortezomib mogao utjecati na plodnost kako u mužjaka, tako i u ženke. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na perinatalni i postnatalni razvoj.

U ispitivanjima opće toksičnosti u više ciklusa koja su provedena u štakora i majmuna, glavni ciljni organi bili su probavni sustav, što se očitovalo povraćanjem i/ili proljevom; hematopoetska i

limfatična tkiva što se očitovalo citopenijama u perifernoj krvi, atrofijom limfnog tkiva i krvotvornom hipocelularnošću koštane srži; periferna neuropatija (primijećena u majmuna, miševa i pasa) koja je uključivala aksone senzornih živaca; i blage promjene na bubrezima. Svi ti ciljni organi djelomično su se ili potpuno oporavili nakon prestanka liječenja.

Na temelju ispitivanja na životinjama čini se da je prolazak bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ako uopće postoji, a važnost tog nalaza za ljude nije poznata.

Ispitivanja kardiovaskularne sigurnosne farmakologije u majmuna i pasa pokazala su da su intravenske doze koje su približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze izražene na temelju mg/m^2 povezane s povećanjem broja otkucaja srca, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. U pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagirale na akutnu intervenciju primjene lijekova s pozitivnim inotropnim učinkom ili presornih lijekova. Štoviše, u ispitivanjima na psima bilo je primijećeno blago povećanje korigiranog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Intravenska primjena
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine u koncentraciji od 1 mg/ml u primjeni je 3 dana na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Supkutana primjena
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine od 2,5 mg/ml u primjeni je 8 sati na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki.
S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju

Staklena bočica (staklo tip 1) od 6 ml sa sivim čepom od klorobutilne gume s aluminijskim prstenom i plavom kapicom, koja sadrži 1 mg bortezomiba.

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

Staklena bočica (staklo tip 1) od 10 ml sa sivim čepom od klorobutilne gume s aluminijskim prstenom i sa crvenom kapicom, koja sadrži 3,5 mg bortezomiba.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza
Bortezomib je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme lijeka Bortezomib Accord. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se spriječio dodir s kožom.

Aseptična tehnika mora se strogo poštovati tijekom cijelog postupka rukovanja lijekom Bortezomib Accord, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen je samo za intravensku primjenu, dok je Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen za intravensku ili supkutanu primjenu. Bortezomib Accord se ne smije primijeniti intratekalno.

Upute za pripremu
Bortezomib Accord mora rekonstituirati zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija
Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju
Bočicu od 6 ml lijeka Bortezomib Accord se mora pažljivo rekonstituirati pomoću 1 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju, uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute. Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 1 mg bortezomiba. Pripremljena otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7.
Prije primjene pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promijenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljena otopina se mora baciti.

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju
Bočicu od 10 ml lijeka Bortezomib Accord se mora pažljivo rekonstituirati pomoću 3,5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju, uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.
Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 1 mg bortezomiba. Pripremljena otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7.
Prije primjene pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promijenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljena otopina se mora baciti.

Supkutana injekcija
Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju
Bočicu od 10 ml lijeka Bortezomib Accord se mora pažljivo rekonstituirati pomoću 1,4 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju, uz korištenje štrcaljke odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog prašaka traje manje od 2 minute. Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 2,5 mg bortezomiba. Pripremljena otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7. Prije primjene pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i

promijenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljena otopina se mora baciti.

Zbrinjavanje
Bortezomib Accord je samo za jednokratnu primjenu.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1019/002
EU/1/15/1019/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Poljska

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju
bortezomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 2,5 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421) i voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 x bočica od 1ml
4 x bočica od 1 ml
1 x bočica od 1,4 ml
4 x bočica od 1,4 ml

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena: nije potrebno razrjeđivanje
Intravenska primjena samo nakon razrjeđivanja
Primjena drugim putevima primjene može biti smrtonosna.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml injekcija
bortezomib
s.c. primjena (bez razrjeđivanja) ili i.v. primjena (nakon razrjeđivanja)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE 1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju
bortezomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

1 mg/bočica

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.
Primjena drugim putevima primjene može biti smrtonosna.
Intravenska primjena: Dodati 1 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila konačna otopina koncentracije 1 mg/ml.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1019/002

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA 1 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju
bortezomib
Samo za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg

6. DRUGO

Samo za jednokratnu primjenu
Primjena drugim putevima primjene može biti smrtonosna.
Intravenska primjena: Dodati 1 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila konačna otopina koncentracije 1 mg/ml.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE 3,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju
bortezomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol (E421)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

3,5 mg/bočica

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za supkutanu ili intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.
Primjena drugim putevima primjene može biti smrtonosna.
Supkutana primjena: Dodati 1,4 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila konačna otopina koncentracije 2,5 mg/ml.
Intravenska primjena: Dodati 3,5 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila konačna otopina koncentracije 1 mg/ml.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1019/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA 3,5 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju
bortezomib
Samo za supkutanu ili intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3,5 mg/bočica

6. DRUGO

Samo za jednokratnu primjenu
Primjena drugim putevima primjene može biti smrtonosna.

Supkutana primjena: Dodati 1,4 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila konačna otopina koncentracije 2,5 mg/ml.
Intravenska primjena: Dodati 3,5 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida kako bi se pripremila otopina koncentracije 1 mg/ml.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bortezomib Accord 2,5 mg otopina za injekciju
bortezomib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bortezomib Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bortezomib Accord
3. Kako primjenjivati Bortezomib Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bortezomib Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bortezomib Accord i za što se koristi

Bortezomib Accord sadrži djelatnu tvar bortezomib, koja se naziva 'inhibitor proteasoma'. Proteasomi imaju važnu ulogu u kontroliranju staničnih funkcija i rasta stanica. Utječući na njihove funkcije, bortezomib može uništiti stanice raka.

Bortezomib Accord se primjenjuje u liječenju bolesnika s multiplim mijelomom (rak koštane srži) u bolesnika starijih od 18 godina:
- samostalno ili zajedno sa lijekom pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom, u bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja bolesti (progresije) nakon posljednje terapije, te su prethodno prošli ili nisu predviđeni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.
- zajedno s lijekovima melfalan i prednizon u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni te nisu predviđeni za liječenje visokim dozama kemoterapije u kombinaciji s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.
- zajedno s lijekom deksametazonom ili deksametazonom zajedno s talidomidom za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni, te prije nego što prime liječenje visokim dozama kemoterapije u kombinaciji s transplantacijom matičnih krvotvornih stanica (uvodno liječenje).

Bortezomib Accord se primjenjuje u liječenju limfoma plaštenih stanica (vrsta raka koji zahvaća limfne čvorove) u bolesnika starosti 18 godina ili starijih u kombinaciji s lijekovima rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, u bolesnika čija bolest prethodno nije bila liječena i za koje nije prikladna transplantacija krvnih matičnih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bortezomib Accord

Nemojte primjenjivati Bortezomib Accord
- ako ste alergični na bortezomib, bor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate određene teške plućne ili srčane tegobe.

Upozorenja i mjere opreza
Ako imate nešto od sljedećeg, morate o tome obavijestiti svog liječnika:
- snižen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica
- tegobe s krvarenjem i/ili snižen broj krvnih pločica
- proljev, zatvor, mučninu ili povraćanje

- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost u prošlosti
- tegobe s bubrezima
- umjereni do teški problemi s jetrom
- obamrlost, trnce ili bolove u šakama ili stopalima (neuropatija) u prošlosti
- tegobe sa srcem ili krvnim tlakom
- nedostatak zraka ili kašljanje
- napadaji
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- simptome sindroma lize tumora poput grčenja mišića, slabosti mišića, smetenosti, gubitka vida ili smetnji, te nedostatka zraka
- gubitak memorije, poteškoće pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida. Ovo mogu biti znakovi teške infekcije mozga pri čemu Vam liječnik može predložiti dodatne preglede i praćenje.

Imati ćete redovne kontrole krvi prije i tijekom liječenja lijekom Bortezomib Accord, kako bi se redovito provjerio broj krvnih stanica.

Ako imate limfom plaštenih stanica i uz Bortezomib Accord primate lijek rituksimab morate obavijestiti svog liječnika:
- ako mislite da trenutno imate hepatitis infekciju ili ste ju imali u prošlosti. U nekoliko slučajeva, bolesnici koji su imali hepatitis B, mogli bi imati ponovnu pojavu hepatitisa, koja može biti smrtonosna. Ako ste u prošlosti imali infekciju hepatitisom B, liječnik će Vas pažljivo pregledati na znakove aktivnog hepatitisa B.

Za informacije o svim lijekovima koji se uzimaju zajedno s lijekom Bortezomib Accord, morate pročitati pripadajuću uputu o lijeku, prije započinjanja liječenja lijekom Bortezomib Accord. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezana uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti Trudnoća i dojenje u ovom dijelu).

Djeca i adolescenti
Bortezomib Accord se ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata, jer nije poznato kako će lijek utjecati na njih.

Drugi lijekovi i Bortezomib Accord
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno naglasite svome liječniku ako koristite lijek koji u svom sastavu ima sljedeće tvari:
- ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, uzima se za liječenje HIV infekcije
- rifampicin, antibiotik za liječenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital za liječenje epilepsije
- Gospinu travu (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kod depresije ili drugih stanja
- oralne antidijabetike.

Trudnoća i dojenje
Bortezomib Accord se ne smije primjenjivati ako ste trudni, osim ako to nije jasno neophodno.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme trajanja liječenja i još 8 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite zamrznuti svoja jajašca prije nego što započnete liječenje.
Muškarci ne smiju začeti dijete za vrijeme primjene lijeka Bortezomib Accord te trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme trajanja liječenja te do 5 mjeseci nakon prestanka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite pohraniti svoju spermu prije nego što započnete liječenje.

Ne smijete dojiti dok primate Bortezomib Accord. Razgovarajte sa svojim liječnikom kada je sigurno ponovno početi s dojenjem nakon što završite liječenje.

Talidomid uzrokuje prirođene poremećaje i dovodi do smrti fetusa. Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s talidomidom, morate slijediti program namijenjen prevenciji trudnoće za talidomid (vidjeti uputu o lijeku za talidomid).

Upravljanje vozilima i strojevima
Bortezomib Accord može uzrokovati umor, omaglicu, nesvjesticu ili zamagljen vid. Nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima ako imate takve nuspojave; čak i ako ih ne osjećate, i dalje morate biti na oprezu.

3. Kako primjenjivati Bortezomib Accord

Vaš će liječnik izračunati dozu lijeka Bortezomib Accord prema vašoj visini i težini (površini tijela). Uobičajena početna doza lijeka Bortezomib Accord je 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno.

Vaš liječnik može promijeniti dozu i ukupni broj ciklusa liječenja ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, pojavi određenih nuspojava i drugim prisutnim stanjima (npr. problemi s jetrom).

Progresivni multipli mijelom
Kada se Bortezomib Accord daje sam (kao monoterapija), primit ćete 4 doze lijeka Bortezomib Accord intravenski ilisupkutano 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi 10-dnevni 'period odmora' bez primjene lijeka. Ovo razdoblje od 21 dana (3 tjedna) odgovara jednom ciklusu liječenja. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Bortezomib Accord Vam se također može dati zajedno s lijekovima koji se zovu pegilirani liposomalni doksorubicin ili deksametazon.

Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a pegilirani liposomalni doksorubicin u dozi od 30 mg/m^2 daje se kao intravenska infuzija nakon injekcije lijeka Bortezomib Accord, na 4. dan ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s deksametazonom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a deksametazon od 20 mg uzet ćete kroz usta 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., i 12. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Prethodno neliječeni multipli mijelom
Ukoliko se prethodno niste liječili od multiplog mijeloma i **niste** predviđeni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Bortezomib Accord ćete primiti u kombinaciji s druga dva lijeka; melfalan i prednizon.

U ovom slučaju, trajanje jednog ciklusa liječenja je 42 dana (6 tjedana). Primit ćete 9 ciklusa (54 tjedna).

- Tijekom 1. do 4. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje dva puta tjedno (1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana).
- Tijekom 5. do 9. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje jednom tjedno (1., 8., 22. i 29. dana).

Melfalan (9 mg/m^2) i prednizon (60 mg/m^2) primjenjuju se na usta i daju se 1., 2., 3. i 4. dana prvog tjedna primjene tijekom svih ciklusa.

Ukoliko se prethodno niste liječili od multiplog mijeloma i **predviđeni ste** za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano, u kombinaciji s lijekovima deksametazonom, ili deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječenje.

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje zajedno s deksametazonom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a deksametazon od 40 mg se primjenjuje kroz usta 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan.
Primit ćete 4 ciklusa (12 tjedana).

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje zajedno s talidomidom i deksametazonom, trajanje ciklusa liječenja je 28 dana (4 tjedna).

Deksametazon od 40 mg se uzima kroz usta 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 28 dana, a talidomid se uzima kroz usta, 50 mg na dan do 14 dana prvog ciklusa, te ukoliko se podnosi doza talidomida se povisuje na 100 mg 15.-28. dana, te se dalje može povisiti na 200 mg na dan od drugog ciklusa pa nadalje.

Možete primiti do 6 ciklusa (24 tjedna).

Prethodno neliječen limfom plaštenih stanica
Ako Vam prethodno nije liječen limfom plaštenih stanica Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano zajedno s lijekovima rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom.

Bortezomib Accord se primjenjuje intravenski ili supkutano 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi 'period odmora' bez liječenja. Trajanje ciklusa liječenja je 21 dan (3 tjedna). Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Sljedeći lijekovi daju se 1. dana svakog ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord u trajanju od 21 dan kao intravenske infuzije:
Rituksimab 375 mg/m^2, ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doksorubicin 50 mg/m^2.
Prednizone se daje kroz usta 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. i 5. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.

Kako se primjenjuje Bortezomib Accord
Bortezomib Accord će Vam primijeniti zdravstveni radnik koji ima iskustvo u primjeni citotoksičnih lijekova.

Ovaj lijek namijenjen je za supkutanu primjenu (potkožnu injekciju) kao i, nakon razrjeđivanja, za intravensku primjenu (injekciju u venu). Injekcija u venu daje se brzo, tijekom 3 do 5 sekundi. Potkožna injekcija primjenjuje se u bedro ili trbuh.

Ako primijenite više lijeka Bortezomib Accord nego što ste trebali
Budući da Vam ovaj lijek daje liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da će Vam se primijeniti previše lijeka. U slučaju predoziranja, koje nije vjerojatno, liječnik će Vas pratiti radi nuspojava.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne.

Ako Bortezomib Accord primate za multipli mijelom ili limfom plaštenih stanica, odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:
- grčenje mišića, slabost mišića
- smetenost, gubitak vida ili smetnje vida, sljepoću, napadaje, glavobolje

- nedostatak zraka, oticanje stopala ili promjene broja otkucaja srca, visoki krvni tlak, umor, nesvjestica
- kašalj i poteškoće s disanjem ili stezanje u prsnom košu.

Liječenje lijekom Bortezomib Accord vrlo često može uzrokovati smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (trombocita) u krvi. Stoga ćete prije i za vrijeme liječenja lijekom Bortezomib Accord morati ići na redovite kontrole krvi, kako bi se redovito provjerio broj krvnih stanica. Može doći do smanjenja broja:
- krvnih pločica, zbog čega možete biti skloniji pojavljivanju modrica ili krvarenju bez vidljivih ozljeda (npr. krvarenje iz crijeva, želuca, usta i desni ili krvarenje u mozgu ili jetri)
- crvenih krvnih stanica, što može prouzročiti anemiju sa simptomima kao što su umor i bljedoća
- bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama ili simptomima sličnima gripi.

Ako Bortezomib Accord primate za liječenje multiplog mijeloma mogu Vam se javiti sljedeće nuspojave navedene ispod:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- osjetljivost, obamrlost, trnci ili osjećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja živaca
- smanjenje broja crvenih i/ili bijelih krvnih stanica (vidjeti iznad)
- vrućica
- mučnina ili povraćanje, gubitak apetita
- zatvor sa ili bez nadutosti (može biti težak)
- proljev: u tom slučaju, važno je da pijete više vode nego inače. Liječnik će Vam možda dati još neki lijek da kontrolira proljev
- umor, osjećaj slabosti
- bol u mišićima, bol u kostima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- nizak krvni tlak, nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, što može dovesti do nesvjestice
- visoki krvni tlak
- smanjena funkcija bubrega
- glavobolja
- opći osjećaj bolesti, bol, vrtoglavica, ošamućenost, osjećaj slabosti ili gubitak svijesti
- drhtavica
- infekcije, uključujući upalu pluća, infekcije dišnog sustava, bronhitis, gljivične infekcije, iskašljavanje sluzi, bolest slična gripi
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- bolovi u prsnom košu, nedostatak zraka pri tjelesnom naporu
- različite vrste osipa
- svrbež kože, kvržice na koži ili suha koža
- crvenjenje lica ili popucale sitne kapilare
- crvenilo kože
- dehidracija
- žgaravica, nadutost, podrigivanje, vjetrovi, bol u želucu, krvarenje iz crijeva ili iz želuca
- promijenjena funkcija jetre
- rane na ustima ili na usnama, suha usta, čirevi u ustima ili grlobolja
- gubitak tjelesne težine, gubitak osjeta okusa
- grčevi u mišićima, mišićni spazam, mišićna slabost, bol u udovima
- zamućen vid
- infekcija vanjskog sloja oka i unutarnje površine kapaka (konjuktivitis)
- krvarenje iz nosa
- poremećaji ili problemi sa spavanjem, znojenje, tjeskoba, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir i uznemirenost, promjene duševnog stanja, dezorijentiranost
- oticanje tijela, uključujući područje oko očiju i druge dijelove tijela

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- zatajenje srca, srčani udar, bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, ubrzan ili usporen srčani ritam
- zatajenje bubrega
- upala vena, krvni ugrušci u venama i plućima
- problemi sa zgrušnjavanjem krvi
- nedostatna cirkulacija
- upala srčane ovojnice ili tekućina oko srca
- infekcije, uključujući infekcije mokraćnih putova, gripa, infekcije virusom herpesa, infekcija uha i celulitis
- krvave stolice ili krvarenje iz sluznica, npr. iz usta, rodnice
- moždano-krvožilni poremećaji
- paraliza, napadaji, padovi, poremećaji pokreta, abnormalnost ili promjena u, ili smanjen osjet (dodira, sluha, okusa, mirisa), poremećaj pažnje, drhtanje, trzanje mišića
- artritis, uključujući upalu zglobova na prstima, nožnim prstima i čeljusti
- poremećaji koji djeluju na pluća, i tako onemogućuju dostupnost dovoljne količine kisika vašem tijelu. Neki od slučajeva uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, nedostatak zraka u stanju bez napora, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje, piskanje
- štucanje, poremećaj govora
- pojačana ili smanjena proizvodnja mokraće (zbog oštećenja bubrega), bolno mokrenje ili krv/bjelančevine u mokraći, zadržavanje tekućine
- promijenjene razine svijesti, smetenost, oštećenje ili gubitak pamćenja
- preosjetljivost
- nagluhost, gluhoća ili zvonjenje u ušima, nelagoda u uhu
- poremećaj hormona koji može utjecati na apsorpciju soli i vode
- prekomjerna aktivnost štitnjače
- nemogućnost stvaranja dovoljno inzulina ili rezistencija na normalne razine inzulina
- nadražene ili upaljene oči, pretjerano vlaženje očiju, bol u oku, suhe oči, infekcije oka, kvržica na kapku (halacion), crveni i otečeni kapci, iscjedak iz očiju, poremećaj vida, krvarenje oka
- oticanje limfnih žlijezda
- ukočenost zglobova ili mišića, osjećaj težine, bol u preponama
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- alergijske reakcije
- crvenilo ili bol na mjestu primjene injekcije
- bol u ustima
- infekcije ili upale u ustima, čirevi u ustima, jednjaku, želucu i crijevima, ponekad povezani s bolovima ili krvarenjem, slabe kretnje crijeva (uključujući začepljenje), nelagodom u trbuhu ili jednjaku, otežanim gutanjem, povraćanjem krvi
- kožne infekcije
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcija zuba
- upala gušterače, začepljenje žučnog voda
- bol spolnih organa, poteškoće s postizanjem erekcije
- povećanje težine
- žeđ
- hepatitis
- poremećaji na mjestu primjene injekcije ili poremećaj povezan s uređajem kojim se daje injekcija
- kožne reakcije i poremećaji (koji mogu biti teški i opasni poživot), čirevi na koži
- nastanak modrica, padovi i ozljede
- upala ili krvarenje krvnih žila koja se može javiti u obliku malih crvenih ili ljubičastih točkica (obično na nogama) odnosno mrlja u obliku modrica pod kožom ili tkivom
- dobroćudne ciste

- teško reverzibilno stanje mozga koje uključuje napadaje, visoki krvni tlak, glavobolje, umor, zbunjenost, sljepoću ili druge probleme s vidom.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- tegobe sa srcem uključujući srčani udar, angina
- ozbiljna upala živaca, koja može uzrokovati paralizu i poteškoće s disanjem (Guillain-Barréov sindrom)
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- promjena boje vena
- upala moždinskog živca
- tegobe s uhom, krvarenje iz uha
- smanjena aktivnost štitnjače
- Budd–Chiarijev sindrom (klinički simptomi uzrokovani začepljenjem jetrenih vena)
- promjene funkcije ili abnormalna funkcija crijeva
- krvarenje u mozgu
- žućkasta boja očiju i kože (žutica)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktički šok) znakovi koji mogu uključiti otežano disanje, bol ili stezanje u prsnom košu i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, teški oblik svrbeža kože ili izbočine na koži, oticanje lica, usnica, jezika i /ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaj dojki
- puknuće/laceracija rodnice
- oticanje spolnih organa
- netolerancija na konzumaciju alkohola
- opadanje ili gubitak tjelesne mase
- pojačan apetit,
- fistula
- izljev u zglobovima
- ciste na ovojnici zglobova (sinovijalne ciste)
- lomovi
- kidanje mišićnih vlakana koje dovodi do drugih komplikacija
- oticanje jetre, krvarenje iz jetre
- karcinom bubrega
- stanje kože kao kod psorijaze
- karcinom kože
- blijeda koža
- povećanje krvnih pločica ili plazma stanica (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi
- krvni ugrušak u malim krvnim žilama (trombotička mikroangiopatija)
- abnormalna reakcija na transfuziju krvi
- djelomičan ili potpuni gubitak vida
- smanjena spolna želja
- slinjenje
- izbuljene oči
- preosjetljivost na svjetlo
- brzo disanje
- bol završnog crijeva
- žučni kamenci
- kila
- ozljede
- krhki ili slabi nokti
- nenormalno nakupljanje bjelančevina u vitalnim organima
- koma
- čirevi na crijevima
- zatajenje više organa
- smrt

Ako Bortezomib Accord primate zajedno s drugim lijekovima za liječenje limfoma plaštenih stanica mogu Vam se javiti sljedeće nuspojave navedene ispod:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- upala pluća
- gubitak apetita
- osjetljivost, utrnulost, trnci ili osjećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja živaca
- mučnina i povraćanje
- proljev
- čirevi u ustima
- zatvor
- bol u mišićima, bol u kostima
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- umor, osjećaj slabosti
- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- infekcije virusom herpesa
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije dišnog sustava, bronhitis, iskašljavanje sluzi, bolest nalik gripi
- gljivične infekcije
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- nemogućnost stvaranja dovoljno inzulina ili rezistencija na normalne razine inzulina
- zadržavanje tekućine
- poteškoće ili problemi sa spavanjem
- gubitak svijesti
- promijenjena razina svijesti, smetenost
- osjećaj omaglice
- ubrzani otkucaji srca, visoki krvni tlak, znojenje,
- poremećaj vida, zamagljen vid
- zatajenje srca, srčani udar, bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, ubrzan ili usporen puls
- visoki ili niski krvni tlak
- nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, što može dovesti do nesvjestice
- nedostatak zraka pri tjelesnom naporu
- kašalj
- štucanje
- zvonjava u ušima, nelagoda u uhu
- krvarenje iz crijeva ili iz želuca
- žgaravica
- bol u želucu, nadutost
- otežano gutanje
- infekcija ili upala želuca i crijeva
- bol u želucu
- rane na ustima ili na usnama, grlobolja
- promijenjena funkcija jetre
- svrbež kože
- crvenilo kože
- osip
- grčevi mišića
- infekcija mokraćnih putova
- bol u udovima

- oticanje tijela, uključujući oči i druge dijelove tijela
- drhtanje
- crvenilo ili bol na mjestu primjene injekcije
- opći osjećaj bolesti
- gubitak težine
- povećanje težine

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- hepatitis
- teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) znakovi koji mogu uključiti otežano disanje, bol ili stezanje u prsnom košu i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, teški oblik svrbeža kože ili izbočine na koži, oticanje lica, usnica, jezika i /ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaji pokreta, paraliza, trzanje mišića
- vrtoglavica
- nagluhost, gluhoća
- poremećaji koji djeluju na pluća, i tako onemogućuju dostupnost dovoljne količine kisika Vašem tijelu. Neki od slučajeva uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, nedostatak zraka u stanju bez napora, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje, piskanje
- krvni ugrušci u plućima
- žućkasta boja očiju i kože (žutica)
- kvržica na kapku (halacion), crveni i otečeni kapci

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- krvni ugrušak u malim krvnim žilama (trombotička mikroangiopatija)
- ozbiljna upala živaca, koja može uzrokovati paralizu i poteškoće s disanjem (Guillain-Barréov sindrom)

Prijavljivanje nuspojava
Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je odmah obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bortezomib Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake "EXP".

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u koncentraciji od 1 mg/ml je 24 sata na temperaturi od 20°C do 25°C. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja razrijeđene otopine odgovornost su korisnika.

Bortezomib Accord je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bortezomib Accord sadrži

- djelatna tvar je bortezomib. Jedna bočica sadrži 1 ml ili 1,4 ml otopine za injekciju koja sadrži 2,5 mg po ml bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).
- pomoćne tvari su manitol (E421) i voda za injekcije.

Intravenska primjena:
nakon razrjeđivanja, 1 ml otopine za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Supkutana primjena:
1 ml otopine za supkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Kako Bortezomib Accord izgleda i sadržaj pakiranja
Bortezomib Accord otopina za injekciju bistra je i bezbojna otopina.

Prozirna staklena bočica sa sivim gumenim čepom s aluminijskim prstenom i narančastom kapicom, koja sadrži 1 ml otopine.

Prozirna staklena bočica sa sivim gumenim čepom s aluminijskim prstenom i crvenom kapicom, koja sadrži 1,4 ml otopine.

Veličine pakiranja
1 x bočica od 1 ml
4 x 1 bočica od 1 ml
1 x bočica od 1,4 ml
4 x bočica od 1,4 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona
s/n, Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Poljska

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grčka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Bortezomib Accord je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se spriječio dodir s kožom. Trudnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

ASEPTIČNA TEHNIKA RADA MORA SE STROGO POŠTOVATI TIJEKOM CIJELOG POSTUPKA RUKOVANJA LIJEKOM BORTEZOMIB ACCORD, BUDUĆI DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANSE.

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml otopina za injekciju JE ZA SUPKUTANU ILI INTRAVENSKU PRIMJENU. Nemojte primjenjivati drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

1. PRIPREMA INTRAVENSKE INJEKCIJE

1.1 **Priprema bočice od 2,5 mg/1 ml: dodajte 1,6 ml** 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži Bortezomib Accord.
Priprema bočice od 3,5 mg/1,4 ml: dodajte 2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži Bortezomib Accord.

Svaka bočica sadrži prekomjernu dozu od 0,1 ml. Prema tome, svaka bočica od 1 ml odnosno 1,4 ml sadrži 2,75 mg odnosno 3,75 mg bortezomiba.

Koncentracija dobivene otopine bit će 1 mg/ml. Otopina će biti bistra i bezbojna.

1.2 Prije primjene razrijeđenu otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, razrijeđena otopina se mora baciti. Budite sigurni da primjenjujete ispravnu dozu za intravenski put primjene (1 mg/ml).

Razrijeđena otopina ne sadrži konzervanse i treba ju primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine je 24 sata na temperaturi od 20°C do 25°C. Ukupno vrijeme čuvanja razrijeđenog lijeka prije primjene ne smije premašiti 24 sata. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja razrijeđene otopine odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek nije neophodno zaštititi od svjetlosti.

2. PRIMJENA INTRAVENSKE INJEKCIJE

2.1 Nakon razrjeđivanja, povucite primjerenu količinu razrijeđene otopine, sukladno dozi izračunatoj na temelju bolesnikove površine tijela.

2.2 Potvrdite dozu i koncentraciju lijeka u štrcaljki prije primjene (provjerite da je štrcaljka označena za intravensku primjenu).

2.3 Ubrizgajte otopinu lijeka intravenskom bolus injekcijom kroz 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter u venu.

2.4 Isperite periferni ili centralni venski kateter 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml).

3. PRIPREMA SUPKUTANE INJEKCIJE

3.1 Otopina bortezomiba za injekciju je već spremna za uporabu ako se primjenjuje supkutano. Koncentracija otopine je 2,5 mg/ml. Otopina je bistra i bezbojna.

3.2 Prije primijene, otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost stranih čestica, otopinu je potrebno prikladno zbrinuti. Budite sigurni da primjenjujete ispravnu dozu za supkutani put primjene (2,5 mg/ml).

3.3 Lijek ne sadrži konzervanse i treba ga primijeniti odmah nakon povlačenja primjerene količine otopine.

3.4 Tijekom pripreme za primjenu i same primjene lijek nije neophodno zaštititi od svjetlosti.

4. PRIMJENA SUPKUTANE INJEKCIJE

4.1 Povucite primjerenu količinu otopine sukladno dozi izračunatoj na temelju bolesnikove površine tijela.

4.2 Potvrdite dozu i koncentraciju lijeka u štrcaljki prije primjene (provjerite da je štrcaljka označena za supkutanu primjenu).

4.3 Primijenite injekciju supkutano, pod kutom od 45°-90°.

4.4 Otopina se primjenjuje supkutano u bedro (desno ili lijevo) ili abdomen (desnu ili lijevu stranu).

4.5 Za uzastopne injekcije treba mijenjati mjesta primjene injekcije.

4.6 Ako se nakon supkutane injekcije bortezomiba pojave reakcije na mjestu primjene, supkutano se može primijeniti otopina bortezomiba manje koncentracije (1 mg/ml umjesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prijeći na intravensku injekciju.

5. POSTUPAK PRAVILNOG ZBRINJAVANJA

Bočica je samo za jednokratnu primjenu a preostalu otopinu treba baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju
Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju
bortezomib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bortezomib Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bortezomib Accord
3. Kako primjenjivati Bortezomib Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bortezomib Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bortezomib Accord i za što se koristi

Bortezomib Accord sadrži djelatnu tvar bortezomib, koja se naziva 'inhibitor proteasoma'. Proteasomi imaju važnu ulogu u kontroliranju staničnih funkcija i rasta stanica. Utječući na njihove funkcije, bortezomib može uništiti stanice raka.

Bortezomib Accord se primjenjuje u liječenju bolesnika s multiplim mijelomom (rak koštane srži) u bolesnika starijih od 18 godina:
- samostalno ili zajedno sa lijekom pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom, u bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja bolesti (progresije) nakon posljednje terapije, te su prethodno prošli ili nisu predviđeni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica.
- zajedno s lijekovima melfalan i prednizon u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni te nisu predviđeni za liječenje visokim dozama kemoterapije u kombinaciji s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica.
- zajedno s lijekom deksametazonom ili deksametazonom zajedno s talidomidom za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni, te prije nego što prime liječenje visokim dozama kemoterapije u kombinaciji s transplantacijom matičnih krvotvornih stanica (uvodno liječenje).

Bortezomib Accord se primjenjuje u liječenju limfoma plaštenih stanica (vrsta raka koji zahvaća limfne čvorove) u bolesnika starosti 18 godina ili starijih u kombinaciji s lijekovima rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom, u bolesnika čija bolest prethodno nije bila liječena i za koje nije prikladna transplantacija krvnih matičnih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bortezomib Accord

Nemojte primjenjivati Bortezomib Accord
- ako ste alergični na bortezomib, bor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate određene teške plućne ili srčane tegobe.

Upozorenja i mjere opreza
Ako imate nešto od sljedećeg, morate o tome obavijestiti svog liječnika:
- snižen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica
- tegobe s krvarenjem i/ili snižen broj krvnih pločica

- proljev, zatvor, mučninu ili povraćanje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost u prošlosti
- tegobe s bubrezima
- umjereni do teški problemi s jetrom
- obamrlost, trnce ili bolove u šakama ili stopalima (neuropatija) u prošlosti
- tegobe sa srcem ili krvnim tlakom
- nedostatak zraka ili kašljanje
- napadaji
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- simptome sindroma lize tumora poput grčenja mišića, slabosti mišića, smetenosti, gubitka vida ili smetnji, te nedostatka zraka
- gubitak memorije, poteškoće pri razmišljanju, poteškoće pri hodu ili gubitak vida. Ovo mogu biti znakovi teške infekcije mozga pri čemu Vam liječnik može predložiti dodatne preglede i praćenje.

Imati ćete redovne kontrole krvi prije i tijekom liječenja lijekom Bortezomib Accord, kako bi se redovito provjerio broj krvnih stanica.

Ako imate limfom plaštenih stanica i uz Bortezomib Accord primate lijek rituksimab morate obavijestiti svog liječnika:
- ako mislite da trenutno imate hepatitis infekciju ili ste ju imali u prošlosti. U nekoliko slučajeva, bolesnici koji su imali hepatitis B, mogli bi imati ponovnu pojavu hepatitisa, koja može biti smrtonosna. Ako ste u prošlosti imali infekciju hepatitisom B, liječnik će Vas pažljivo pregledati na znakove aktivnog hepatitisa B.

Za informacije o svim lijekovima koji se uzimaju zajedno s lijekom Bortezomib Accord, morate pročitati pripadajuću uputu o lijeku, prije započinjanja liječenja lijekom Bortezomib Accord. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezana uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti Trudnoća i dojenje u ovom dijelu).

Djeca i adolescenti
Bortezomib Accord se ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata, jer nije poznato kako će lijek utjecati na njih.

Drugi lijekovi i Bortezomib Accord
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
Posebno naglasite svome liječniku ako koristite lijek koji u svom sastavu ima sljedeće tvari:
- ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija
- ritonavir, uzima se za liječenje HIV infekcije
- rifampicin, antibiotik za liječenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital za liječenje epilepsije
- Gospinu travu (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kod depresije ili drugih stanja
- oralne antidijabetike.

Trudnoća i dojenje
Bortezomib Accord se ne smije primjenjivati ako ste trudni, osim ako to nije jasno neophodno.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme trajanja liječenja i još 8 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite zamrznuti svoja jajašca prije nego što započnete liječenje.
Muškarci ne smiju začeti dijete za vrijeme primjene lijeka Bortezomib Accord te trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme trajanja liječenja te do 5 mjeseci nakon prestanka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite pohraniti svoju spermu prije nego što započnete liječenje.

Ne smijete dojiti dok primate Bortezomib Accord. Razgovarajte sa svojim liječnikom kada je sigurno ponovno početi s dojenjem nakon što završite liječenje.

Talidomid uzrokuje prirođene poremećaje i dovodi do smrti fetusa. Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s talidomidom, morate slijediti program namijenjen prevenciji trudnoće za talidomid (vidjeti uputu o lijeku za talidomid).

Upravljanje vozilima i strojevima
Bortezomib Accord može uzrokovati umor, omaglicu, nesvjesticu ili zamagljen vid. Nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima ako imate takve nuspojave; čak i ako ih ne osjećate, i dalje morate biti na oprezu.

3. Kako primjenjivati Bortezomib Accord

Vaš će liječnik izračunati dozu lijeka Bortezomib Accord prema vašoj visini i težini (površini tijela). Uobičajena početna doza lijeka Bortezomib Accord je 1,3 mg/m^2 površine tijela, dva puta tjedno. Vaš liječnik može promijeniti dozu i ukupni broj ciklusa liječenja ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, pojavi određenih nuspojava i drugim prisutnim stanjima (npr. problemi s jetrom).

Progresivni multipli mijelom
Kada se Bortezomib Accord daje sam (kao monoterapija), primit ćete 4 doze lijeka Bortezomib Accord intravenski ilisupkutano 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi 10-dnevni 'period odmora' bez primjene lijeka. Ovo razdoblje od 21 dana (3 tjedna) odgovara jednom ciklusu liječenja. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Bortezomib Accord Vam se također može dati zajedno s lijekovima koji se zovu pegilirani liposomalni doksorubicin ili deksametazon.

Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a pegilirani liposomalni doksorubicin u dozi od 30 mg/m^2 daje se kao intravenska infuzija nakon injekcije lijeka Bortezomib Accord, na 4. dan ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Kada se Bortezomib Accord daje zajedno s deksametazonom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a deksametazon od 20 mg uzet ćete kroz usta 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., i 12. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan. Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).

Prethodno neliječeni multipli mijelom
Ukoliko se prethodno niste liječili od multiplog mijeloma i **niste** predviđeni za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Bortezomib Accord ćete primiti u kombinaciji s druga dva lijeka; melfalan i prednizon.
U ovom slučaju, trajanje jednog ciklusa liječenja je 42 dana (6 tjedana). Primit ćete 9 ciklusa (54 tjedna).

- Tijekom 1. do 4. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje dva puta tjedno (1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana).
- Tijekom 5. do 9. ciklusa, Bortezomib Accord se primjenjuje jednom tjedno (1., 8., 22. i 29. dana).

Melfalan (9 mg/m^2) i prednizon (60 mg/m^2) primjenjuju se na usta i daju se 1., 2., 3. i 4. dana prvog tjedna primjene tijekom svih ciklusa.

Ukoliko se prethodno niste liječili od multiplog mijeloma i **predviđeni ste** za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano, u kombinaciji s lijekovima deksametazonom, ili deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječenje.

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje zajedno s deksametazonom, Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano u ciklusu liječenja koji traje 21 dan, a deksametazon od 40 mg se primjenjuje kroz usta 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 21 dan.
Primit ćete 4 ciklusa (12 tjedana).

Kada se Bortezomib Accord primjenjuje zajedno s talidomidom i deksametazonom, trajanje ciklusa liječenja je 28 dana (4 tjedna).
Deksametazon od 40 mg se uzima kroz usta 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord koji traje 28 dana, a talidomid se uzima kroz usta, 50 mg na dan do 14 dana prvog ciklusa, te ukoliko se podnosi doza talidomida se povisuje na 100 mg 15.-28. dana, te se dalje može povisiti na 200 mg na dan od drugog ciklusa pa nadalje.
Možete primiti do 6 ciklusa (24 tjedna).

Prethodno neliječen limfom plaštenih stanica
Ako Vam prethodno nije liječen limfom plaštenih stanica Bortezomib Accord ćete primiti intravenski ili supkutano zajedno s lijekovima rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom. Bortezomib Accord se primjenjuje intravenski ili supkutano 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi 'period odmora' bez liječenja. Trajanje ciklusa liječenja je 21 dan (3 tjedna). Možete primiti do 8 ciklusa (24 tjedna).
Sljedeći lijekovi daju se 1. dana svakog ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord u trajanju od 21 dan kao intravenske infuzije:
Rituksimab 375 mg/m^2, ciklofosfamid 750 mg/m^2 i doksorubicin 50 mg/m^2.
Prednizone se daje kroz usta 100 mg/m^2 1., 2., 3., 4. i 5. dana ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Accord.

Kako se primjenjuje Bortezomib Accord
Ovaj lijek je namijenjen za primjenu intravenski ili supkutano. Bortezomib Accord će Vam primijeniti zdravstveni radnik koji ima iskustvo u primjeni citotoksičnih lijekova.
Bortezomib Accord prašak za otopinu je potrebno otopiti prije primjene. To će učiniti zdravstveni radnik. Ta se otopina zatim daje injekcijom ili intrevenski ili supkutano. Venska injekcija daje se brzo tijekom 3 do 5 sekundi. Supkutana injekcija primjenjuje se u bedro ili trbuh.

Ako primijenite više lijeka Bortezomib Accord nego što ste trebali
Budući da Vam ovaj lijek daje liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da će Vam se primijeniti previše lijeka. U slučaju predoziranja, koje nije vjerojatno, liječnik će Vas pratiti radi nuspojava.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti ozbiljne.

Ako Bortezomib Accord primate za multipli mijelom ili limfom plaštenih stanica, odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:
- grčenje mišića, slabost mišića
- smetenost, gubitak vida ili smetnje vida, sljepoću, napadaje, glavobolje
- nedostatak zraka, oticanje stopala ili promjene broja otkucaja srca, visoki krvni tlak, umor, nesvjestica
- kašalj i poteškoće s disanjem ili stezanje u prsnom košu.

Liječenje lijekom Bortezomib Accord vrlo često može uzrokovati smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (trombocita) u krvi. Stoga ćete prije i za vrijeme liječenja lijekom Bortezomib Accord morati ići na redovite kontrole krvi, kako bi se redovito provjerio broj krvnih stanica. Može doći do smanjenja broja:
- krvnih pločica, zbog čega možete biti skloniji pojavljivanju modrica ili krvarenju bez vidljivih ozljeda (npr. krvarenje iz crijeva, želuca, usta i desni ili krvarenje u mozgu ili jetri)

- crvenih krvnih stanica, što može prouzročiti anemiju sa simptomima kao što su umor i bljedoća
- bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti skloniji infekcijama ili simptomima sličnima gripi.

Ako Bortezomib Accord primate za liječenje multiplog mijeloma mogu Vam se javiti sljedeće nuspojave navedene ispod:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- osjetljivost, obamrlost, trnci ili osjećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja živaca
- smanjenje broja crvenih i/ili bijelih krvnih stanica (vidjeti iznad)
- vrućica
- mučnina ili povraćanje, gubitak apetita
- zatvor sa ili bez nadutosti (može biti težak)
- proljev: u tom slučaju, važno je da pijete više vode nego inače. Liječnik će Vam možda dati još neki lijek da kontrolira proljev
- umor, osjećaj slabosti
- bol u mišićima, bol u kostima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- nizak krvni tlak, nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, što može dovesti do nesvjestice
- visoki krvni tlak
- smanjena funkcija bubrega
- glavobolja
- opći osjećaj bolesti, bol, vrtoglavica, ošamućenost, osjećaj slabosti ili gubitak svijesti
- drhtavica
- infekcije, uključujući upalu pluća, infekcije dišnog sustava, bronhitis, gljivične infekcije, iskašljavanje sluzi, bolest slična gripi
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- bolovi u prsnom košu, nedostatak zraka pri tjelesnom naporu
- različite vrste osipa
- svrbež kože, kvržice na koži ili suha koža
- crvenjenje lica ili popucale sitne kapilare
- crvenilo kože
- dehidracija
- žgaravica, nadutost, podrigivanje, vjetrovi, bol u želucu, krvarenje iz crijeva ili iz želuca
- promijenjena funkcija jetre
- rane na ustima ili na usnama, suha usta, čirevi u ustima ili grlobolja
- gubitak tjelesne težine, gubitak osjeta okusa
- grčevi u mišićima, mišićni spazam, mišićna slabost, bol u udovima
- zamućen vid
- infekcija vanjskog sloja oka i unutarnje površine kapaka (konjuktivitis)
- krvarenje iz nosa
- poremećaji ili problemi sa spavanjem, znojenje, tjeskoba, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, nemir i uznemirenost, promjene duševnog stanja, dezorijentiranost
- oticanje tijela, uključujući područje oko očiju i druge dijelove tijela

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- zatajenje srca, srčani udar, bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, ubrzan ili usporen srčani ritam
- zatajenje bubrega
- upala vena, krvni ugrušci u venama i plućima
- problemi sa zgrušnjavanjem krvi
- nedostatna cirkulacija
- upala srčane ovojnice ili tekućina oko srca

- infekcije, uključujući infekcije mokraćnih putova, gripa, infekcije virusom herpesa, infekcija uha i celulitis
- krvave stolice ili krvarenje iz sluznica, npr. iz usta, rodnice
- moždano-krvožilni poremećaji
- paraliza, napadaji, padovi, poremećaji pokreta, abnormalnost ili promjena u, ili smanjen osjet (dodira, sluha, okusa, mirisa), poremećaj pažnje, drhtanje, trzanje mišića
- artritis, uključujući upalu zglobova na prstima, nožnim prstima i čeljusti
- poremećaji koji djeluju na pluća, i tako onemogućuju dostupnost dovoljne količine kisika vašem tijelu. Neki od slučajeva uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, nedostatak zraka u stanju bez napora, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje, piskanje
- štucanje, poremećaj govora
- pojačana ili smanjena proizvodnja mokraće (zbog oštećenja bubrega), bolno mokrenje ili krv/bjelančevine u mokraći, zadržavanje tekućine
- promijenjene razine svijesti, smetenost, oštećenje ili gubitak pamćenja
- preosjetljivost
- nagluhost, gluhoća ili zvonjenje u ušima, nelagoda u uhu
- poremećaj hormona koji može utjecati na apsorpciju soli i vode
- prekomjerna aktivnost štitnjače
- nemogućnost stvaranja dovoljno inzulina ili rezistencija na normalne razine inzulina
- nadražene ili upaljene oči, pretjerano vlaženje očiju, bol u oku, suhe oči, infekcije oka, kvržica na kapku (halacion), crveni i otečeni kapci, iscjedak iz očiju, poremećaj vida, krvarenje oka
- oticanje limfnih žlijezda
- ukočenost zglobova ili mišića, osjećaj težine, bol u preponama
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- alergijske reakcije
- crvenilo ili bol na mjestu primjene injekcije
- bol u ustima
- infekcije ili upale u ustima, čirevi u ustima, jednjaku, želucu i crijevima, ponekad povezani s bolovima ili krvarenjem, slabe kretnje crijeva (uključujući začepljenje), nelagodom u trbuhu ili jednjaku, otežanim gutanjem, povraćanjem krvi
- kožne infekcije
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcija zuba
- upala gušterače, začepljenje žučnog voda
- bol spolnih organa, poteškoće s postizanjem erekcije
- povećanje težine
- žeđ
- hepatitis
- poremećaji na mjestu primjene injekcije ili poremećaj povezan s uređajem kojim se daje injekcija
- kožne reakcije i poremećaji (koji mogu biti teški i opasni poživot), čirevi na koži
- nastanak modrica, padovi i ozljede
- upala ili krvarenje krvnih žila koja se može javiti u obliku malih crvenih ili ljubičastih točkica (obično na nogama) odnosno mrlja u obliku modrica pod kožom ili tkivom
- dobroćudne ciste
- teško reverzibilno stanje mozga koje uključuje napadaje, visoki krvni tlak, glavobolje, umor, zbunjenost, sljepoću ili druge probleme s vidom.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- tegobe sa srcem uključujući srčani udar, angina
- ozbiljna upala živaca, koja može uzrokovati paralizu i poteškoće s disanjem (Guillain-Barréov sindrom)
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- promjena boje vena
- upala moždinskog živca

- tegobe s uhom, krvarenje iz uha
- smanjena aktivnost štitnjače
- Budd–Chiarijev sindrom (klinički simptomi uzrokovani začepljenjem jetrenih vena)
- promjene funkcije ili abnormalna funkcija crijeva
- krvarenje u mozgu
- žućkasta boja očiju i kože (žutica)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktički šok) znakovi koji mogu uključiti otežano disanje, bol ili stezanje u prsnom košu i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, teški oblik svrbeža kože ili izbočine na koži, oticanje lica, usnica, jezika i /ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaj dojki
- puknuće/laceracija rodnice
- oticanje spolnih organa
- netolerancija na konzumaciju alkohola
- opadanje ili gubitak tjelesne mase
- pojačan apetit,
- fistula
- izljev u zglobovima
- ciste na ovojnici zglobova (sinovijalne ciste)
- lomovi
- kidanje mišićnih vlakana koje dovodi do drugih komplikacija
- oticanje jetre, krvarenje iz jetre
- karcinom bubrega
- stanje kože kao kod psorijaze
- karcinom kože
- blijeda koža
- povećanje krvnih pločica ili plazma stanica (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi
- krvni ugrušak u malim krvnim žilama (trombotička mikroangiopatija)
- abnormalna reakcija na transfuziju krvi
- djelomičan ili potpuni gubitak vida
- smanjena spolna želja
- slinjenje
- izbuljene oči
- preosjetljivost na svjetlo
- brzo disanje
- bol završnog crijeva
- žučni kamenci
- kila
- ozljede
- krhki ili slabi nokti
- nenormalno nakupljanje bjelančevina u vitalnim organima
- koma
- čirevi na crijevima
- zatajenje više organa
- smrt

Ako Bortezomib Accord primate zajedno s drugim lijekovima za liječenje limfoma plaštenih stanica mogu Vam se javiti sljedeće nuspojave navedene ispod:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- upala pluća
- gubitak apetita
- osjetljivost, utrnulost, trnci ili osjećaj žarenja kože ili bol u šakama ili stopalima zbog oštećenja živaca
- mučnina i povraćanje

- proljev
- čirevi u ustima
- zatvor
- bol u mišićima, bol u kostima
- gubitak kose i neuobičajena tekstura dlake
- umor, osjećaj slabosti
- vrućica

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- herpes zoster (lokalizirano, uključujući područje oko očiju ili prošireno po cijelom tijelu)
- infekcije virusom herpesa
- bakterijske i virusne infekcije
- infekcije dišnog sustava, bronhitis, iskašljavanje sluzi, bolest nalik gripi
- gljivične infekcije
- preosjetljivost (alergijska reakcija)
- nemogućnost stvaranja dovoljno inzulina ili rezistencija na normalne razine inzulina
- zadržavanje tekućine
- poteškoće ili problemi sa spavanjem
- gubitak svijesti
- promijenjena razina svijesti, smetenost
- osjećaj omaglice
- ubrzani otkucaji srca, visoki krvni tlak, znojenje,
- poremećaj vida, zamagljen vid
- zatajenje srca, srčani udar, bol u prsnom košu, nelagoda u prsnom košu, ubrzan ili usporen puls
- visoki ili niski krvni tlak
- nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, što može dovesti do nesvjestice
- nedostatak zraka pri tjelesnom naporu
- kašalj
- štucanje
- zvonjava u ušima, nelagoda u uhu
- krvarenje iz crijeva ili iz želuca
- žgaravica
- bol u želucu, nadutost
- otežano gutanje
- infekcija ili upala želuca i crijeva
- bol u želucu
- rane na ustima ili na usnama, grlobolja
- promijenjena funkcija jetre
- svrbež kože
- crvenilo kože
- osip
- grčevi mišića
- infekcija mokraćnih putova
- bol u udovima
- oticanje tijela, uključujući oči i druge dijelove tijela
- drhtanje
- crvenilo ili bol na mjestu primjene injekcije
- opći osjećaj bolesti
- gubitak težine
- povećanje težine

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- hepatitis

- teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) znakovi koji mogu uključiti otežano disanje, bol ili stezanje u prsnom košu i/ili osjećaj omaglice/nesvjestice, teški oblik svrbeža kože ili izbočine na koži, oticanje lica, usnica, jezika i /ili grla, što može izazvati otežano gutanje, kolaps
- poremećaji pokreta, paraliza, trzanje mišića
- vrtoglavica
- nagluhost, gluhoća
- poremećaji koji djeluju na pluća, i tako onemogućuju dostupnost dovoljne količine kisika Vašem tijelu. Neki od slučajeva uključuju otežano disanje, nedostatak zraka, nedostatak zraka u stanju bez napora, disanje koje postaje plitko, teško ili prestaje, piskanje
- krvni ugrušci u plućima
- žućkasta boja očiju i kože (žutica)
- kvržica na kapku (halacion), crveni i otečeni kapci

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- krvni ugrušak u malim krvnim žilama (trombotička mikroangiopatija)
- ozbiljna upala živaca, koja može uzrokovati paralizu i poteškoće s disanjem (Guillain-Barréov sindrom)

Prijavljivanje nuspojava
Ako se bilo koja nuspojava pogorša ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je odmah obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bortezomib Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake "EXP".

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Intravenska primjena:
Pripremljena otopina stabilna je 3 dana na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Supkutana primjena:
Pripremljena otopina stabilna je 8 sati na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Bortezomib Accord je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bortezomib Accord sadrži

Djelatna tvar je bortezomib.

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 1 mg bortezomiba (u obliku estera boronatne kiseline i manitola).

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

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

Priprema za intravensku primjenu:
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine za primjenu intravenskom injekcijom sadrži 1 mg bortezomiba.

Priprema za supkutanu primjenu:
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine za primjenu supkutanom injekcijom sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Pomoćna tvar je manitol (E421).

Kako Bortezomib Accord izgleda i sadržaj pakiranja
Bortezomib Accord prašak za otopinu za injekciju je bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak.

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna kartonska kutija Bortezomib Accord 1 mg praška za otopinu za injekciju sadrži staklenu bočicu od 6 ml sa sivim čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom, s plavom kapicom.

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju

Jedna kartonska kutija Bortezomib Accord 3,5 mg praška za otopinu za injekciju sadrži staklenu bočicu od 10 ml sa sivim čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom, sa crvenom kapicom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Poljska

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grčka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. PRIPREMA LIJEKA (REKONSTITUCIJA) ZA PRIMJENU INTRAVENSKOM INJEKCIJOM

Važno: Bortezomib Accord je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se sprječio dodir s kožom.

ASEPTIČNA TEHNIKA RADA MORA SE STROGO POŠTOVATI TIJEKOM CIJELOG POSTUPKA RUKOVANJA LIJEKOM BORTEZOMIB ACCORD, BUDUĆI DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANSE.

1.1. **Priprema bočice od 1 mg: pažljivo dodajte 1,0 ml** sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži Bortezomib Accord prašak, koristeći štrcaljku prikladne veličine bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog praška gotovo je u manje od 2 minute.

Priprema bočice od 3,5 mg: pažljivo dodajte 3,5 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži Bortezomib Accord prašak, koristeći štrcaljku prikladne veličine bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog praška gotovo je u manje od 2 minute.

Koncentracija dobivene otopine bit će 1 mg/ml. Otopina će biti bistra i bezbojna s konačnim pH od 4 do 7. pH otopine ne trebate provjeravati.

1.2. Prije primjene, otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost stranih čestica, otopinu je potrebno prikladno zbrinuti. Budite sigurni da primjenjujete ispravnu dozu za **intravenski** put primjene (1 mg/ml).

1.3. Pripremljena otopina ne sadrži konzervanse i treba ju primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine u primjeni je 3 dana na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Rekonstituiranu otopinu lijeka nije neophodno zaštititi od svjetlosti.

2. PRIMJENA LIJEKA

- Nakon što je otopljena, povucite primjerenu količinu rekonstituirane otopine prema dozi izračunatoj na temelju bolesnikove površine tijela.
- Potvrdite dozu i koncentraciju lijeka u štrcaljki prije primjene (provjerite da je štrcaljka označena za intravensku primjenu).
- Ubrizgajte otopinu lijeka intravenskom bolus injekcijom kroz 3-5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter u venu.
- Isperite periferni ili centralni venski kateter sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml).

Bortezomib Accord 1 mg prašak za otopinu za injekciju JE SAMO ZA INTRAVENSKU PRIMJENU, dok je Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju ZA SUPKUTANU ILI INTRAVENSKU PRIMJENU. Nemojte primjenjivati drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

3. POSTUPAK PRAVILNOG ZBRINJAVANJA

Bočica je samo za jednokratnu primjenu a preostalu otopinu treba baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Samo bočica od 3,5 mg se smije primijeniti supkutano, što je opisano ispod.

1. PRIPREMA LIJEKA (REKONSTITUCIJA) ZA PRIMJENU SUPKUTANOM INJEKCIJOM

Važno: Bortezomib Accord je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tijekom rukovanja i pripreme. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se sprječio dodir s kožom.

ASEPTIČNA TEHNIKA RADA MORA SE STROGO POŠTOVATI TIJEKOM CIJELOG POSTUPKA RUKOVANJA LIJEKOM BORTEZOMIB ACCORD, BUDUĆI DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANSE.

1.1. **Priprema bočice od 3,5 mg: pažljivo dodajte 1,4 ml** sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) u bočicu koja sadrži Bortezomib Accord prašak, koristeći štrcaljku prikladne veličine bez uklanjanja čepa bočice. Otapanje liofiliziranog praška gotovo je u manje od 2 minute.

Koncentracija dobivene otopine bit će 2,5 mg/ml. Otopina će biti bistra i bezbojna s konačnim pH od 4 do 7. pH otopine ne trebate provjeravati.

1.2. Prije primijene, otopinu treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Ukoliko se uoči promjena boje ili prisutnost stranih čestica, otopinu je potrebno prikladno zbrinuti. Budite sigurni da primjenjujete ispravnu dozu za **supkutani** put primjene (2,5 mg/ml).

1.3 Pripremljena otopina ne sadrži konzervanse i treba ju primijeniti odmah nakon pripreme. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine u primjeni je 8 sati na temperaturi od 20°C do 25°C kad se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki. S mikrobiološkog gledišta, pripremljena otopina se mora primijeniti odmah nakon pripreme osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje opasnost od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

Rekonstituiranu otopinu lijeka nije neophodno zaštititi od svjetlosti.

2. PRIMJENA LIJEKA

- Nakon što je otopljena, povucite primjerenu količinu rekonstituirane otopine prema dozi izračunatoj na temelju bolesnikove površine tijela.
- Potvrdite dozu i koncentraciju lijeka u štrcaljki prije primjene (provjerite da je štrcaljka označena za supkutanu primjenu).
- Primjenite injekciju supkutano, pod kutem od 45-90°.
- Pripremljena otopina primjenjuje se supkutano u bedro (desno ili lijevo) ili abdomen (desnu ili lijevu stranu).
- Za uzastopne injekcije treba mijenjati mjesta primjene injekcije.
- Ako se nakon supkutane injekcije lijeka Bortezomib Accord pojave reakcije na mjestu primjene, supkutano se može primijeniti otopina lijeka Bortezomib Accord manje koncentracije (1 mg/ml umjesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prijeći na intravensku injekciju.

Bortezomib Accord 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju JE ZA SUPKUTANU ILI INTRAVENSKU PRIMJENU. Nemojte primjenjivati drugim putevima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

3. POSTUPAK PRAVILNOG ZBRINJAVANJA

Bočica je samo za jednokratnu primjenu a preostalu otopinu treba baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.