ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conţine bortezomib 1 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

După reconstituire, 1 ml soluţie pentru injecţie intravenoasă conţine bortezomib 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie injectabilă.

Pulbere liofilizată sau sub formă de aglomerat de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bortezomib administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi la care s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

Bortezomib în asociere cu melfalan şi prednison este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib în asociere cu dexametazonă, sau cu dexametazonă şi talidomidă, este indicat pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cu celule de mantă netrataţi anterior şi care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu bortezomib trebuie inițiat sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în tratamentul pacienților cu neoplazii, cu toate acestea, bortezomib poate fi administrat de un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Bortezomib trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătății (vezi pct. 6.6).

<u>Doze pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară)</u>
Monoterapie
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală de două ori pe săptămână timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă ca la pacienţi să se administreze 2 cicluri terapeutice de bortezomib după confirmarea unui răspuns complet. De

asemenea, se recomandă ca la pacienţii care răspund la tratament, dar la care nu se obţine o remisiune completă, să se administreze un total de 8 cicluri terapeutice cu bortezomib. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Ajustări ale dozajului în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru monoterapie
Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau-hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia, după cum este prezentat mai jos (vezi şi pct. 4.4). Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu bortezomib poate fi reiniţiat cu o doză scăzută cu 25% (de la 1,3 mg/m^2, scăzută la 1,0 mg/m^2; de la 1,0 mg/m^2, scăzută la 0,7 mg/m^2). Dacă efectele toxice nu se remit sau dacă reapar la cea mai mică doză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bortezomib, cu excepţia cazului în care beneficiul tratamentului depăşeşte clar riscul.

Durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică
Pacienţii cu durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică determinată de administrarea de bortezomib trebuie trataţi după cum este prezentat în tabelul 1 (vezi pct 4.4). Pacienţii cu neuropatie severă preexistentă pot fi trataţi cu bortezomib numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei la pacienţii cu neuropatie determinată de bortezomib*

Severitatea neuropatiei	**Modificarea dozei**
Gradul 1 (asimptomatic; pierdere a reflexelor tendinoase profunde sau parestezii) fără dureri sau pierderea funcţiei	Niciuna
Gradul 1 cu dureri sau gradul 2 [simptome moderate; limitarea Activităţilor Cotidiene (AC) instrumentale**]	Scăderea dozei de bortezomib la 1,0 mg/m^2 sau Schimbarea ritmului de administrare a bortezomib la 1,3 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 (simptome severe; limitarea AC de autoîngrijire***)	Întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă	Se întrerupe tratamentul cu bortezomib

* Pe baza modificărilor dozelor în studiile de Fază II şi III la pacienţi cu mielom multiplu şi a experienţei după punerea pe piaţă.
Clasificare pe baza Criteriilor Comune de Toxicitate ale NCI, CTCAE v 4.0.
** *AC instrumentale*: se referă la gătit, mersul la cumpărături după alimente sau haine, folosirea telefonului, gestionarea banilor, etc;
*** *AC de autoîngrijire*: se referă la spălat, îmbrăcat şi dezbrăcat, hrănire, folosirea toaletei, administrarea medicamentelor, fără a fi imobilizat la pat.

Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală peghilată
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Doxorubicina lipozomală peghilată se administrează în doză de 30 mg/m^2 în ziua 4 a ciclului de tratament cu bortezomib, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, administrată după injectarea bortezomib.
Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atât timp cât pacienţii nu au prezentat progresia bolii şi tolerează tratamentul. Pacienţii care au obţinut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puţin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pacienţii ale căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri pot continua atât timp cât tratamentul este tolerat şi

continuă să răspundă la acesta.
Pentru informaţii suplimentare despre doxorubicina lipozomală peghilată, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 din ciclul de tratament cu bortezomib.
La pacienţii care obţin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea aceleiaşi asocieri pentru maximum 4 cicluri suplimentare.
Pentru informaţii suplimentare despre dexametazonă, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

Ajustarea dozei în asocierea terapeutică la pacienţi cu mielom multiplu progresiv
Pentru ajustarea dozei de bortezomib în asocierea terapeutică urmaţi ghidurile de modificare a dozei descrise mai sus în cazul monoterapiei.

<u>Doze la pacienţi cu mielom multiplu netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice</u>
Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în asociere cu melfalan şi prednison administrate pe cale orală, după cum este prezentat în tabelul 2. O perioadă de 6-săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul ciclurilor 1-4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 şi 32. În cadrul ciclurilor 5-9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 şi 29. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Melfalan şi prednison trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 şi 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.
Se administrează nouă cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru bortezomib, când este utilizat în asociere cu melfalan şi prednison

Bortezomib de două ori pe săptămână (ciclurile 1-4)												
Săptămâna	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	Ziua 4	Ziua 8	Ziua 11	perioadă de pauză	Ziua 22	Ziua 25	Ziua 29	Ziua 32	perioadă de pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	--	perioadă de pauză	--	--	--	--	perioadă de pauză
Bortezomib o dată pe săptămână (ciclurile 5-9)												
Săptămâna	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	--	Ziua 8		perioadă de pauză	Ziua 22		Ziua 29		perioadă de pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--		perioadă de pauză	--		--		perioadă de pauză

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Ajustările dozei în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru terapia asociată cu melfalan şi prednison
Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 70 x 10^9/l şi numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥ 1,0 x 10^9/l
- Efectele toxice altele decât cele hematologice trebuie să se remită până la gradul 1 sau valoarea iniţială

Tabelul 3: Modificări ale dozei în timpul ciclurilor ulterioare ale terapiei cu bortezomib în asociere cu melfalan şi prednison

Toxicitate	**Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului**
Toxicitate hematologică în timpul unui ciclu • Dacă în ciclul anterior se observă neutropenie sau trombocitopenie prelungită de grad 4 sau trombocitopenie cu hemoragie	În următorul ciclu trebuie avută în vedere scăderea dozei de melfalan cu 25%.
• Dacă numărul de trombocite ≤ 30 x 10^9/l sau NAN ≤ 0,75 x 10^9/l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1)	Terapia cu bortezomib trebuie întreruptă
• Dacă nu sunt administrate mai multe doze de bortezomib dintr-un ciclu (≥ 3 doze în timpul administrării de două ori pe săptămână sau ≥ 2 doze în timpul administrării o dată pe săptămână)	Doza de bortezomib trebuie scăzută cu un nivel (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2)
Toxicitate alta decât cea hematologică de gradul ≥ 3	Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). Pentru durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică asociate cu bortezomib, se menţine şi/sau se modifică bortezomib după cum este prezentat în tabelul 1.

Pentru informaţii suplimentare privind melfalan şi prednison, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

<u>Doze la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducţie)</u>
Asocierea terapeutică cu dexametazonă
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib.
Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Această perioadă de 4-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doza de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib.

Talidomida se administrează pe cale orală în doza de 50 mg zilnic în zilele 1-14 şi, dacă este tolerată, doza este crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28 şi apoi, poate fi crescută la 200 mg zilnic începând cu ciclul 2 (a se vedea tabelul 4).
Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienţii care au cel puţin un răspuns parţial.

Tabelul 4: Doze pentru asocierea terapeutică cu bortezomib la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

B+Dx	**Ciclurile 1 până la 4**				
	Săptămâna	**1**	**2**	**3**	
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	**Ciclul 1**				
	Săptămâna	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 50 mg	Zilnic	Zilnic	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclurile 2 până la 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 200 mg[a]	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametazonă; T = talidomidă

[a] Doza de talidomidă este crescută la 100 mg din săptămâna 3 a ciclului doar dacă este tolerată doza de 50 mg şi la 200 mg din ciclul 2 în cazul în care doza de 100 mg este tolerată.

[b] Pacienţilor care obţin cel puţin un răspuns parţial după 4 cicluri li se pot administra 6 cicluri

Ajustarea dozei la pacienţii care sunt eligibili pentru transplant
Pentru ajustările dozei de bortezomib trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei prezentate pentru monoterapie.
În plus, când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere reducerea corespunzătoare a dozei acesta în cazul apariţiei toxicităţilor, în conformitate cu recomandările din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Doze la pacienţi cu limfom cu celule de mantă (LCM) netrataţi anterior
Asocierea terapeutică cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injecţie intravenoasă la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni, în zilele 1, 4, 8, şi 11, urmată de o perioadă de pauză de 10-zile în zilele 12-21. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă administrarea a şase cicluri de bortezomib, deşi în cazul pacienţilor care înregistrează răspuns pentru prima dată în ciclul 6, se pot administra încă două cicluri suplimentare de bortezomib. Trebuie să treacă cel puţin 72 de ore între dozele consecutive de bortezomib.

Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib cu durata de 3-săptămâni, prin perfuzie intravenoasă: rituximab la doza de 375 mg/m^2, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m^2 şi doxorubicină la doza de 50 mg/m^2.
Prednison se administrează oral la doza de 100 mg/m^2 în zilele 1, 2, 3, 4 şi 5 ale fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului administrat pacienţilor cu limfom cu celule de mantă netrataţi anterior
Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 100000 celule/μL, iar numărul absolut de neutrofile (ANC) trebuie să fie ≥ 1500 celule/μL

- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75000 celule/μL la pacienții cu infiltrații la nivelul măduvei osoase sau la cei cu sechestrare splenică
- Hemoglobina ≥ 8 g/dL
- Toxicitățile non-hematologice trebuie să se fi remis la gradul 1 sau la nivelul inițial.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariția oricăror toxicități non-hematologice ≥ grad 3 asociate tratamentului cu bortezomib (cu excepția neuropatiei) sau a toxicităților hematologice ≥ grad 3 (vezi și pct. 4.4). Pentru ajustarea dozei vezi tabelul 5 de mai jos.
În cazul toxicităților hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii standard locale. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament. Trebuie avută în vedere transfuzia de trombocite pentru tratamentul trombocitopeniei în cazurile în care este clinic indicată.

Tabelul 5: Ajustări ale dozei în timpul tratamentului la pacienți cu limfom cu celule de mantă netratat anterior

Toxicitate	**Modificarea sau amânarea dozei**
Toxicitate hematologică	
- Neutropenie ≥ grad 3 însoțită de febră, neutropenie de grad 4 ce durează peste 7 zile, număr de trombocite < 10000 celule/μl	Terapia cu bortezomib trebuie amânată timp de până la 2 săptămâni până când pacientul are ANC ≥ 750 celule/μl și un număr de trombocite ≥ 25000 celule/μl. - Dacă, după amânarea tratamentului cu bortezomib toxicitatea nu se remite, așa cum este definit mai sus, atunci tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt. - Dacă toxicitatea se remite, adică pacientul are ANC ≥ 750 celule/μl și număr de trombocite ≥ 25000 celule/μl, tratamentul cu bortezomib se poate reiniția la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2).
- Dacă numărul de trombocite < 25000 celule/μl sau ANC < 750 celule/μl în ziua de administrare a bortezomib (în afară de Ziua 1 a fiecărui ciclu)	Terapia cu bortezomib trebuie amânată
Toxicități non-hematologice de grad ≥ 3 considerate ca fiind asociate bortezomib	Terapia cu bortezomib trebuie amânată până la remisiunea simptomelor de toxicitate la gradul 2 sau mai bine. Apoi, tratamentul cu bortezomib se poate reiniția la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). În cazul durerii neuropate și/sau neuropatiei periferice asociate terapiei cu bortezomib, aceasta trebuie amânată și/sau modificată după cum este prezentat în tabelul 1.

În plus, dacă bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere scăderea corespunzătoare a dozei acestor medicamente în cazul apariției toxicităților, conform recomandărilor din Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici
Nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu mielom multiplu sau limfom cu celule de mantă.
Nu există studii privind utilizarea bortezomib la pacienții vârstnici cu mielom multiplu netratați anterior care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem

hematopoietice. Prin urmare, la această categorie de pacienţi nu se pot face recomandări privind doza. Într-un studiu, la pacienţii netratati anterior pentru limfom cu celule de mantă, 42,9% și 10,4% dintre pacienții expuși la bortezomib au avut vârste cuprinse între 65-74 ani și respectiv ≥ 75 de ani. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, ambele regimuri, BR-CAP, precum și R-CHOP, au fost mai puțin bine tolerate (vezi pct 4.8).

Disfuncţie hepatică
Pacienţii cu disfuncţie hepatică uşoară nu necesită ajustarea dozei şi trebuie trataţi cu doza recomandată. La pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă la care trebuie iniţiat tratamentul cu bortezomib cu o doză scăzută de 0,7 mg/m^2 per administrare în cursul primului ciclu de tratament, poate fi luată în considerare creşterea ulterioară a dozei la 1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2, în funcţie de tolerabilitatea pacientului (vezi tabelul 6 şi pct. 4.4 şi 5.2).

Tabelul 6: Modificarea dozei iniţiale recomandate de bortezomib la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul insuficienței hepatice*	**Valorile bilirubinemiei**	**Valorile serice ale TGO (AST)**	**Modificarea dozei inițiale**
Ușoară	≤ 1,0 x LSVN	> LSVN	Niciuna
	> 1,0 x-1,5 x LSVN	Oricare	Nicuna
Moderată	> 1,5 x-3 x LSVN	Oricare	Se reduce doza de bortezomib la 0,7 mg/m^2 în primul ciclu de tratament. Se va lua în considerare creşterea dozei la 1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2 în următoarele cicluri terapeutice în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
Severă	> 3 x LSVN	Oricare	

Abrevieri: TGO = transaminaza glutamil oxalacetică serică;
AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale
* Pe baza clasificării Grupului de Lucru privind Disfuncţia de Organ din cadrul NCI pentru încadrarea tipului de insuficienţă hepatică (uşoară, moderată, severă).

Disfuncţia renală
La pacienţii cu disfuncţie renală uşoară până la moderată [Clearance-ul Creatininei (ClCr) > 20 ml/min şi 1,73 m²] farmacocinetica bortezomibului nu este influenţată; prin urmare, la aceşti pacienţi nu este necesară modificarea dozei. Nu se cunoaşte dacă farmacocinetica bortezomib este influenţată la pacienţii cu insuficienţă renală severă care nu efectuează şedinţe de dializă (ClCr < 20 ml/min şi 1,73 m²). Deoarece dializa poate scădea concentraţia plasmatică de bortezomib, bortezomib trebuie administrat după dializă (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea bortezomib nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozajul.

Mod de administrare

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat numai pentru administrare intravenoasă.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Nu trebuie folosite alte căi de administrare pentru bortezomib. Administrarea intratecală a condus la deces.

Injecţie intravenoasă
Soluţia reconstituită de Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg se administrează numai sub formă de injecţie intravenoasă. Soluţia reconstituită se administrează sub formă de injecţie intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat periferic sau central, urmată de spălare cu o soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente pentru instrucţiuni de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alt medicament, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente pentru contraindicaţii suplimentare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente, înainte de iniţierea tratamentului cu bortezomib. Atunci când se utilizează talidomida, este necesară o atenţie deosebită în vederea depistării sarcinii şi a necesităţii prevenirii acesteia (vezi pct. 4.6).

Administrare intratecală
Au existat cazuri de deces ca urmare a administrării intratecale inadecvate a bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă se administrează numai pe cale intravenoasă, în timp ce Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează pe cale intravenoasă sau subcutanată. Bortezomib nu trebuie administrat pe cale intratecală.

Toxicitate gastro-intestinală
Efectele toxice gastro-intestinale, incluzând greaţă, diaree, vărsături şi constipaţie sunt foarte frecvente în timpul tratamentului cu bortezomib. Mai puţin frecvent au fost raportate cazuri de ileus (vezi pct. 4.8). De aceea pacienţii cu constipaţie trebuie atent monitorizaţi.

Toxicitate hematologică
Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu efecte toxice hematologice (trombocitopenie, neutropenie şi anemie). În studiile desfăşurate la pacienţi cu mielom multiplu recidivant care au fost trataţi cu bortezomib şi la pacienţii cu LCM netrataţi anterior cărora li s-a administrat bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP), unul din cele mai frecvente efecte toxice hematologice a fost trombocitopenia tranzitorie. Valoarea trombocitelor era cea mai scăzută în ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib și de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. Nu s-a evidenţiat trombocitopenie cumulativă. Valoarea medie a numărului minim de trombocite determinat a fost de aproximativ 40% din valoarea iniţială în studiile cu monoterapie în mielomul multiplu şi de 50% în studiul pentru LCM. La pacienţii cu mielom în stadiu avansat severitatea trombocitopeniei s-a corelat cu numărul de trombocite anterior tratamentului: la pacienţii cu număr iniţial de trombocite < 75000/µl, 90% din 21 pacienţi au prezentat în timpul studiului număr de trombocite ≤ 25000/µl, inclusiv 14% cu < 10000/µl; spre deosebire, la pacienţii cu un număr iniţial de trombocite > 75000/µl, numai 14% din 309 pacienţi au prezentat în timpul studiului un număr de trombocite ≤ 25000/µl.

La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), s-a observat o frecvenţă crescută (56,7% comparativ cu

5,8%) de apariţie a trombocitopeniei de grad ≥ 3 la grupul de tratament cu bortezomib (BR-CAP) comparativ cu grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP]). Cele două grupuri de tratament au fost similare în ceea ce priveşte incidenţa globală a evenimentelor hemoragice de toate gradele (6,3% în grupul de tratament BR-CAP şi 5,0% în grupul R-CHOP) precum şi a evenimentelor hemoragice de grad 3 şi superior (BR-CAP: 4 pacienţi [1,7%]; R-CHOP: 3 pacienţi [1,2%]). În grupul de tratament cu BR-CAP, 22,5% dintre pacienţi au primit transfuzii cu trombocite comparativ cu 2,9% din pacienţii din grupul de tratament cu R-CHOP.

Hemoragiile gastro-intestinale şi intracerebrale au fost raportate în asociere cu terapia cu bortezomib. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib. Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/µl sau în cazul asocierii cu melfalan şi prednison, dacă numărul de trombocite este ≤ 30000/µl (vezi pct. 4.2). Beneficiul potenţial al tratamentului trebuie evaluat atent comparativ cu riscurile, în special în cazul trombocitopeniei moderate până la severă şi a factorilor de risc pentru hemoragie.

Hemoleucograma completă (HLG), inclusiv formula leucocitară și numărătoarea trombocitelor, trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului cu bortezomib. Transfuzia de trombocite trebuie avută în vedere atunci când este clinic indicată (vezi pct. 4.2).

La pacienţii cu LCM, s-a observat neutropenie tranzitorie reversibilă între ciclurile de tratament, fără dovezi de neutropenie cumulativă. Valoarea neutrofilelor era cea mai scăzută în Ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib şi de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. În studiul LYM-3002, s-au administrat factori de stimulare a coloniilor la 78% dintre pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP şi la 61% dintre pacienţii din braţul de tratament cu R-CHOP. Deoarece pacienţii cu neutropenie prezintă un risc crescut de infecţii, aceştia trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de infecţie şi trebuie trataţi cu promptitudine. În cazul toxicităţilor hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii locale standard. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament (vezi pct. 4.2).

Reactivarea virusului Herpes zoster
Profilaxia antivirală este recomandată la pacienţii trataţi cu bortezomib. Într-un studiu clinic de Fază III efectuat la pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, incidenţa globală a reactivării virusului herpes zoster a fost mai frecventă la pacienţii trataţi cu Bortezomib+Melfalan+Prednison comparativ cu Melfalan+Prednison (14% comparativ cu 4%).

La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), incidenţa infecţiilor cu virusul herpes zoster a fost de 6,7% în braţul de tratament cu BR-CAP şi de 1,2% în braţul de tratament cu R-CHOP (vezi pct. 4.8).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)
În cazurile când rituximab este utilizat în asociere cu bortezomib, înainte de iniţierea tratamentului trebuie să se efectueze întotdeauna screening-ul pentru VHB la pacienţii cu risc de infecţie cu VHB. Purtătorii de hepatita B şi pacienţii cu antecedente de hepatită B trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor clinice şi de laborator de infecţie activă cu VHB în timpul şi după terapia de asociere cu rituximab şi bortezomib. Trebuie avută în vedere profilaxia antivirală. Consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informaţii suplimentare.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
Au fost raportate la pacienţii în tratament cu bortezomib, cazuri foarte rare de cauză necunoscută de infecţie cu virus John Cunningham (JC), determinând LMP şi deces. Pacienţilor diagnosticaţi cu LMP li s-a administrat anterior sau concomitent tratament imunosupresor. Cele mai multe cazuri de LMP au fost diagnosticate nu mai târziu de 12 luni de la administrarea primei doze de bortezomib. Pacienţii trebuie monitorizaţi la intervale regulate de timp pentru orice simptome sau semne neurologice noi sau agravate care ar putea sugera LMP ca parte a diagnosticului diferenţial al problemelor de la nivel SNC. Dacă se suspectează un diagnostic de LMP, pacienţii trebuie să se adreseze unui specialist în

LMP şi trebuie iniţiate măsuri corespunzătoare de diagnostic pentru LMP. Se întrerupe tratamentul cu bortezomib în cazul în care LMP este diagnosticat.

Neuropatie periferică
Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu neuropatie periferică predominant senzorială. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri de neuropatie motorie severă cu sau fără neuropatie periferică senzorială. Incidenţa neuropatiei periferice creşte la începutul tratamentului şi s-a observat că este maximă în timpul ciclului 5 de tratament.

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor pentru simptome de neuropatie cum sunt senzaţie de arsură, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, disconfort, durere neuropatică sau senzaţie de slăbiciune.

Pacienţii la care apare sau se agravează neuropatia periferică, trebuie supuşi unei evaluări neurologice şi pot necesita ajustarea dozei sau a schemei de tratament (vezi pct. 4.2). Neuropatia a fost tratată cu terapie de susţinere şi alte terapii.

La pacienţii cărora li se administrează bortezomib în asociere cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu neuropatia (de exemplu talidomidă) trebuie avută în vedere monitorizarea precoce şi regulată a simptomelor de neuropatie cauzată de tratament, împreună cu o evaluare neurologică şi trebuie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului.

În anumite cazuri există şi o componentă de neuropatie vegetativă cu reacţii adverse cum sunt hipotensiunea arterială ortostatică şi constipaţia severă cu ileus, în plus faţă de neuropatia periferică. Informaţiile despre neuropatia vegetativă şi rolul acesteia la aceste reacţii adverse sunt limitate.

Convulsii
La pacienţii fără antecedente de convulsii sau epilepsie s-au raportat mai puţin frecvent convulsiile. Când se tratează pacienţi cu orice factori de risc pentru convulsii, sunt necesare precauţii speciale.

Hipotensiune arterială
Tratamentul cu bortezomib se asociază frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi apar în timpul tratamentului. La pacienţii la care a apărut hipotensiune arterială ortostatică în timpul tratamentului cu bortezomib (injectare intravenoasă) nu s-a evidenţiat existenţa hipotensiunii arteriale ortostatice anterior tratamentului cu bortezomib. La majoritatea pacienţilor a fost necesar un tratament pentru hipotensiunea arterială ortostatică. O mică parte dintre pacienţii cu hipotensiune arterială ortostatică au prezentat episoade de sincopă. Hipotensiunea arterială ortostatică/posturală nu a avut o legătură strânsă cu administrarea în bolus a medicamentului bortezomib. Nu se cunoaşte mecanismul acestui efect, deşi o componentă poate fi datorată neuropatiei vegetative. Neuropatia vegetativă poate avea legătură cu bortezomibul sau bortezomibul poate agrava o afecţiune preexistentă, cum este neuropatia diabetică sau amiloidă. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de sincopă şi la care se administrează medicamente cunoscute ca fiind asociate cu hipotensiunea arterială; sau la pacienţii deshidrataţi din cauza diareei sau a vărsăturilor recurente. Tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice/posturale poate include ajustarea dozelor de antihipertensive, rehidratarea sau administrarea de mineralocorticoizi şi/sau de simpatomimetice. Pacienţii trebuie instruiţi să se adreseze medicului dacă apar simptome de ameţeală, confuzie sau leşin.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
Au fost raportate cazuri de *SEPR* la pacienţii cărora li s-a administrat bortezomib. *SEPR* este o boală neurologică rară, cu evoluţie rapidă, deseori reversibilă, care se manifestă prin crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, letargie, confuzie, cecitate şi alte tulburări neurologice şi oculare. Imagistica cerebrală, de preferinţă imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), este utilizată pentru a confirma diagnosticul. La pacienţii care dezvoltă SEPR, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

Insuficienţă cardiacă
În timpul tratamentului cu bortezomib s-au raportat dezvoltarea în mod acut sau agravarea

insuficienţei cardiace congestive şi/sau apariţia scăderii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Retenţia lichidiană poate fi un factor predispozant pentru semnele şi simptomele de insuficienţă cardiacă. Pacienţii cu factori de risc pentru cardiopatie sau cardiopatie prezentă trebuie monitorizaţi atent.

Electrocardiograma
În studii clinice s-au observat cazuri izolate de prelungire a intervalului QT, fără a fi stabilită cauza.

Tulburări pulmonare
La pacienţii trataţi cu bortezomib s-au raportat rar boli pulmonare infiltrative difuze acute de etiologie necunoscută precum pneumonie, pneumonie interstiţială, infiltrat pulmonar şi sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste evenimente au fost letale. Se recomandă efectuarea unei radiografii toracice înainte de iniţierea tratamentului pentru a servi ca referinţă pentru eventuale modificări pulmonare post tratament.

În eventualitatea unor simptome pulmonare noi sau agravate (de exemplu tuse, dispnee) trebuie evaluat prompt diagnosticul şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Înainte de a continua terapia cu bortezomib trebuie luat în considerare raportul risc/beneficiu.

Într-un studiu clinic, doi pacienţi (din doi) la care s-au administrat doze mari de citarabină (2 g/m^2 pe zi) în perfuzie continuă timp de 24 ore, în asociere cu daunorubicină şi bortezomib, pentru leucemie mieloidă acută recidivată, au decedat prin SDRA la scurt timp de la debutul tratamentului şi studiul a fost încheiat. De aceea, acest regim specific cu administrare concomitentă de citarabină în doze mari (2 g/m^2 pe zi) prin perfuzie continuă pe durata a 24 de ore, nu este recomandat.

Disfuncţie renală
Complicaţiile renale sunt frecvente la pacienţii cu mielom multiplu. Pacienţii cu disfuncţie renală trebuie monitorizaţi atent (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Disfuncţie hepatică
Bortezomib este metabolizat de enzimele hepatice. Expunerea la bortezomib este crescută la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă; aceşti pacienţi trebuie trataţi cu doze scăzute de bortezomib şi monitorizaţi atent pentru toxicitate (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Reacţii hepatice
S-au raportat cazuri rare de insuficienţă hepatică la pacienţii trataţi cu bortezomib şi cărora li s-au administrat concomitent medicamente şi care aveau boli grave asociate. Alte reacţii hepatice raportate includ creşteri ale valorilor enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie şi hepatită. Aceste modificări pot fi reversibile după întreruperea tratamentului cu bortezomib (vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală
Deoarece bortezomib este o substanţă citotoxică, poate distruge rapid plasmocitele maligne şi celulele LCM şi pot să apară complicaţiile sindromului de liză tumorală. Pacienţii cu impregnare neoplazică mare anterior tratamentului sunt expuşi riscului de sindrom de liză tumorală. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent şi trebuie luate precauţiile adecvate.

Administrarea concomitentă de medicamente
Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent când li se administrează bortezomib în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Se recomandă prudenţă când bortezomibul se administrează în asociere cu substraturi ale enzimelor CYP3A4 sau CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

La pacienţii la care se administrează oral medicamente hipoglicemiante este necesară confirmarea unei funcţii hepatice normale şi trebuie manifestată prudenţă (vezi pct. 4.5).

Reacţii potenţial mediate prin complexe imune
S-au raportat, mai puţin frecvent, reacţii potenţial mediate prin complexe imune, cum ar fi reacţii de tip boala serului, poliartrită cu erupţii cutanate tranzitorii şi glomerulonefrită proliferativă. Dacă apar

reacţii grave, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* demonstrează că bortezomib este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Având ca argument contribuţia limitată (7%) a CYP2D6 la metabolizarea bortezomibului, nu se aşteaptă ca fenotipul metabolizatorului slab al CYP2D6 să afecteze distribuţia generală a bortezomibului.
Un studiu de interacţiune medicamentoasă de evaluare a efectului ketoconazolului, un inhibitor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o creştere medie a ASC pentru bortezomib de 35% (IÎ$_{90\%}$ [1,032 la 1,772], bazat pe datele de la 12 pacienţi. De aceea, pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi atunci când li se administrează bortezomib concomitent cu inhibitori potenţi ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, ritonavir).

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului omeprazolului, un inhibitor potent al CYP2C19 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat un efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 17 pacienţi.

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului rifampicinei, un inductor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o scădere medie a ASC pentru bortezomib de 45%, bazat pe datele obţinute de la 6 pacienţi. De aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a bortezomib cu inductori potenţi de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital şi sunătoare), din moment ce eficacitatea poate fi scăzută.

În acelaşi studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului dexametazonei, un inductor mai slab al CYP3A4, asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 7 pacienţi.

Un studiu de interacţiune medicamentoasă efectuat pentru evaluarea efectului melfalan-prednison asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos) a demonstrat o creştere a ASC medie a bortezomib de 17%, pe baza datelor obţinute de la 21 pacienţi. Aceasta nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

În timpul studiilor clinice, la pacienţii diabetici trataţi cu medicamente antidiabetice orale s-au raportat mai puţin frecvent şi frecvent hipoglicemie şi hiperglicemie. Pacienţii trataţi cu antidiabetice orale şi la care se administrează bortezomib pot necesita monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozei de antidiabetice orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepţia la bărbaţi şi femei
Din cauza potențialului genotoxic al bortezomib (vezi pct. 5.3), femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu bortezomib și timp de 8 luni după terminarea tratamentului. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în timpul tratamentului cu bortezomib și timp de 5 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina
Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la bortezomib în timpul sarcinii. Potenţialul teratogen al bortezomibului nu a fost complet studiat.

În studiile preclinice, la cele mai mari doze tolerate de femelele gestante bortezomibul nu a prezentat efecte asupra dezvoltării embrionului/fetusului la şobolan şi iepure. Nu s-au efectuat studii la animale pentru a se determina efectele bortezomib asupra naşterii şi dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Bortezomib nu trebuie administrat în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu bortezomib.

Dacă bortezomib se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată despre riscurile potenţiale pentru făt.

Talidomida este o substanţă activă cu efect teratogen cunoscut la om, care produce malformaţii congenitale care pun în pericol viaţa. Talidomida este contraindicată în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite criteriile din programul de prevenire a sarcinii. Pacienţii la care se administrează bortezomib în asociere cu talidomida trebuie să participe la programul de prevenire a sarcinii în timpul utilizării talidomidei. Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru talidomidă.

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă bortezomib se elimină în laptele matern. Din cauza potenţialului medicamentului bortezomib de a determina reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu bortezomib.

Fertilitatea
Nu a fost studiată fertilitatea la utilizarea bortezomib (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului genotoxic al bortezomibului (vezi pct. 5.3), pacienții bărbați trebuie să solicite consiliere în ceea ce privește conservarea materialului seminal (spermei), iar femeile cu potențial fertil trebuie să solicite consiliere cu privire la crioconservarea ovulelor (ovocitelor), înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bortezomib poate avea o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.
Bortezomib poate fi asociat foarte frecvent cu oboseală, frecvent cu ameţeli, mai puţin frecvent cu sincopă şi frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală sau cu vedere înceţoşată. În consecinţă, pacienţii trebuie să fie prudenţi când conduc vehicule sau folosesc utilaje și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste simptome (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Reacţiile adverse grave mai puţin frecvente raportate în timpul tratamentului cu bortezomib includ insuficienţa cardiacă, sindromul de liză tumorală, hipertensiunea pulmonară, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă, afecţiunile pulmonare infiltrative difuze acute şi, rar, neuropatia vegetativă.
Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu bortezomib sunt greaţa, diareea, constipaţia, vărsăturile, fatigabilitatea, febra, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferică (inclusiv senzorială), cefaleea, parestezia, scăderea apetitului alimentar, dispneea, erupţia cutanată tranzitorie, herpesul zoster şi mialgia.

Lista tabelară a reacţiilor adverse
Mielom multiplu
Reacţiile adverse menţionate în tabelul 7 au fost considerate de către investigatori a avea cel puţin o relaţie cauzală, posibilă sau probabilă cu bortezomib. Aceste reacţii adverse au la bază un set integrat de date ce provin de la 5476 pacienţi dintre care 3996 pacienţi au fost trataţi cu bortezomib în doză de 1,3 mg/m^2 şi au fost incluşi în tabelul 7.
La nivel global, bortezomib a fost administrat la 3974 de pacienţi pentru tratamentul mielomului multiplu.

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos fiind clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100, < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Tabelul 7 a fost generat utilizând versiunea 14.1 MedDRA.

Reacţiile adverse apărute ulterior punerii pe piaţă şi care nu au fost observate în studiile clinice sunt, de asemenea, incluse.

Tabelul 7: Reacţii adverse la pacienţii cu mielom multiplu trataţi cu bortezomib în studii clinice şi toate reacţiile adverse apărute după punerea pe piață, indiferent de indicaţie[#]

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvența**	**Reacția adversă**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Herpes zoster (inclusiv difuz şi oftalmic), pneumonie*, Herpes simplex*, infecţie fungică*
	Mai puțin frecvente	Infecţie*, infecţii bacteriene*, infecţii virale*, sepsis (inclusiv şoc septic)*, bronhopneumonie, infecţie cu virusul herpetic*, meningoencefalită herpetică[#], bacteriemie (inclusiv stafilococică), orjelet, gripă, celulită, infecţii asociate dispozitivului, infecţii cutanate*, infecţie auriculară*, infecţie stafilococică*, infecţie dentară*
	Rare	Meningită (inclusiv bacteriană), infecţie cu virus Epstein-Barr, herpes genital, amigdalită, mastoidită, sindrom de oboseală postvirală
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	Rare	Afecţiune neoplazică malignă, leucemie plasmocitară, carcinom renocelular, formaţiune tumorală, micoză fungică, tumori benigne*
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie*, anemie*
	Frecvente	Leucopenie*, limfopenie*
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie*, neutropenie febrilă, coagulopatie*, leucocitoză*, limfadenopatie, anemie hemolitică[#]
	Rare	Coagulare intravasculară diseminată, trombocitoză*, sindrom de hipervâscozitate, tulburări trombocitare NOS, microangiopatie trombotică (inclusiv purpură trombocitopenică)[#], tulburări hematologice NOS, diateză hemoragică, infiltrat limfocitar
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Angioedem[#], hipersensibilitate*
	Rare	Şoc anafilactic, amiloidoză, reacţii potenţial mediate prin complexe imune de tip III
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Sindrom Cushing*, hipertiroidism*, secreţie inadecvată de hormon antidiuretic
	Rare	Hipotiroidism
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	Deshidratare, hipokaliemie*, hiponatremie*, valori anormale ale glicemiei*, hipocalcemie*, anomalii enzimatice*
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală, dezvoltare insuficientă*, hipomagnezemie*, hipofosfatemie*, hiperkaliemie*, hipercalcemie*, hipernatremie*, anomalii ale acidului uric*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Rare	Hipermagnezemie*, acidoză, dezechilibru electrolitic*, hipervolemie, hipocloremie*, hipovolemie, hipercloremie*, hiperfosfatemie*, tulburări metabolice, deficit al complexului de vitamine B, deficit de vitamină B 12, gută, creştere a apetitului alimentar, intoleranţă la alcool etilic
Tulburări Psihice	Frecvente	Modificări şi tulburări ale dispoziţiei*, tulburare de anxietate*, tulburări de somn şi dereglări ale somnului*
	Mai puțin	Tulburări mentale*, halucinaţii*, tulburare psihotică*,

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvența	Reacția adversă
	frecvente	confuzie*, nelinişte
	Rare	Ideaţie suicidară*, tulburare de adaptare, delir, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatii*, neuropatie senzorială periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatie motorie*, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), ameţeli*, disgeuzie*, letargie, cefalee*
	Mai puțin frecvente	Tremor, neuropatie senzitivo-motorie periferică, diskinezie*, tulburări de echilibru şi coordonare cerebeloase*, pierdere a memoriei (excepţie demenţa)*, encefalopatie*, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă#, neurotoxicitate, convulsii*, nevralgie post herpetică, tulburări de vorbire*, sindromul picioarelor neliniştite, migrenă, lombosciatică, tulburări de atenţie, anomalii ale reflexelor*, parosmie
	Rare	Hemoragie cerebrală*, hemoragie intracraniană (inclusiv subarahnoidiană)*, edem cerebral, atac ischemic tranzitoriu, comă, dezechilibru al sistemului nervos vegetativ, neuropatie vegetativă, paralizie de nervi cranieni*, paralizie*, pareză*, presincopă, sindrom de trunchi cerebral, tulburare cerebrovasculară, leziune a rădăcinii nervoase, hiperactivitate psihomotorie, compresie medulară, tulburări cognitive NOS, disfuncţii motorii, tulburări ale sistemului nervos NOS, radiculită, salivare, hipotonie, sindrom Guillain-Barré#, polineuropatie demielinizantă#
Tulburări oculare	Frecvente	Tumefacţii oculare*, tulburări de vedere*, conjunctivită*
	Mai puțin frecvente	Hemoragii oculare*, infecţii palpebrale*, şalazion#, blefarită#, inflamaţii oculare*, diplopie, xeroftalmie*, iritaţii oculare*, dureri oculare, creştere a secreţiei lacrimale, secreţii oculare
	Rare	Leziuni ale corneei*, exoftalmie, retinită, scotom, tulburări oculare (inclusiv palpebrale) NOS, dacrioadenită dobândită, fotofobie, fotopsie, neuropatie optică#, diferite grade ale scăderii acuităţii vizuale (mergând până la cecitate)*
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij*
	Mai puțin frecvente	Disacuzie (inclusiv tinitus)*, deficit de auz (până la şi inclusiv surditate), disconfort la nivelul urechii*
	Rare	Hemoragii auriculare, neuronită vestibulară, tulburări acustice NOS
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tamponadă cardiacă#, stop cardiopulmonar*, fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), insuficienţă cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă ventriculară stângă şi dreaptă)*, aritmii*, tahicardie*, palpitaţii, angină pectorală, pericardită (inclusiv efuzie pericardică)*, cardiomiopatie*, disfuncţii ventriculare*, bradicardie
	Rare	Flutter atrial, infarct miocardic*, bloc atrioventricular*, afecţiuni cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen), torsada vârfurilor, angină instabilă, boli valvulare cardiace*, insuficienţă coronariană, stop sinusal
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială*
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular#, tromboză venoasă profundă*, hemoragii, tromboflebită (inclusiv superficială), colaps circulator (inclusiv şoc hipovolemic), flebită, hiperemie facială*, hematoame (inclusiv perirenale)*, insuficienţa

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvenţa	Reacţia adversă
		circulaţiei periferice*, vasculită, hiperemie (inclusiv oculară)*
	Rare	Embolie periferică, limfedem, paloare, eritromelalgie, vasodilataţie, modificări de culoare la nivelul venelor, insuficienţă venoasă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, epistaxis, infecţii ale căilor respiratorii superioare/inferioare*, tuse*
	Mai puţin frecvente	Embolie pulmonară, efuziuni pleurale, edem pulmonar (inclusiv acut), hemoragie pulmonară alveolară[#], bronhospasm, boală pulmonară obstructivă cronică*, hipoxemie*, congestie a căilor respiratorii*, hipoxie, pleurezie*, sughiţ, rinoree, disfonie, wheezing
	Rare	Insuficienţă respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută, apnee, pneumotorax, atelectazie, hipertensiune pulmonară, hemoptizie, hiperventilaţie, ortopnee, pneumonită, alcaloză respiratorie, tahipnee, fibroză pulmonară, afecţiuni bronşice*, hipocapnie*, boală pulmonară interstiţială, infiltraţie pulmonară, constricţie la nivelul gâtului, senzaţie de uscăciune a gâtului, secreţii crescute ale căilor respiratorii superioare, iritaţie a gâtului, sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome precum greaţă şi vărsături*, diaree*, constipaţie
	Frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (inclusiv ale mucoaselor)*, dispepsie, stomatită*, distensie abdominală, dureri orofaringiene*, dureri abdominale (inclusiv dureri gastro-intestinale şi splenice)*, afecţiuni ale cavităţii bucale*, flatulenţă
	Mai puţin frecvente	Pancreatită (inclusiv cronică)*, hematemeză, inflamaţia buzelor*, ocluzie gastro-intestinală (inclusiv ocluzie la nivelul intestinului subţire, ileus)*, disconfort abdominal, ulceraţii bucale*, enterită*, gastrită*, hemoragii gingivale, boală de reflux gastro-esofagian*, colită (inclusiv colită cu clostridium difficile)*, colită ischemică[#], inflamaţie gastro-intestinală*, disfagii, sindrom de colon iritabil, tulburări gastro-intestinale NOS, limbă încărcată, tulburări de motilitate gastro-intestinală*, tulburări ale glandelor salivare*
	Rare	Pancreatită acută, peritonită*, edem lingual*, ascită, esofagită, cheilită, incontinenţă fecală, atonia sfincterului anal, fecalom*, ulceraţie şi perforaţie gastro-intestială*, hipertrofie gingivală, megacolon, secreţii rectale, pustule orofaringiene*, dureri la nivelul buzelor, periodontită, fisuri anale, tulburări ale tranzitului intestinal, proctalgie, fecale anormale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale enzimelor hepatice*
	Mai puţin frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice), hepatită*, colestază
	Rare	Insuficienţă hepatică, hepatomegalie, sindrom Budd-Chiari, hepatită cu Citomegalovirus, hemoragie hepatică, colelitiază
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupţii cutanate tranzitorii* prurit*, eritem, xerodermie
	Mai puţin frecvente	Eritem polimorf, urticarie, dermatoză acută neutrofilică febrilă, erupţie cutanată toxică, necroliză epidermică toxică[#], sindrom Stevens-Johnson[#], dermatită*, afecţiuni ale părului*, peteşii, echimoze, leziuni cutanate, purpură, formaţiune tumorală cutanată*, psoriazis, hiperhidroză, transpiraţii nocturne, ulcer de decubit[#], acnee*, pustule*, tulburări de pigmentare*
	Rare	Reacţie cutanată, infiltraţie limfocitară Jessner, sindrom de

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvența	Reacția adversă
		eritrodisestezie palmo-plantară, hemoragii subcutanate, livedo reticularis, induraţii cutanate, vezicule, reacţii de fotosensibilizare, seboree, transpiraţii reci, afecţiuni cutanate NOS, eritroză, ulcer cutanat, boli ale unghiilor
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice*
	Frecvente	Spasme musculare*, dureri la nivelul extremităţilor, slăbiciune musculară
	Mai puțin frecvente	Crampe musculare, tumefierea articulaţiilor, artrită*, rigiditatea articulaţiilor, miopatie*, senzaţie de greutate
	Rare	Rabdomioliză, sindromul articulaţiei temporomandibulare, fistule, efuziune articulară, dureri la nivelul maxilarului, tulburări osoase, infecţii şi inflamaţii la nivelul ţesutului musculoscheletic şi conjunctiv*, chist sinovial
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Disfuncţie renală*
	Mai puțin frecvente	Insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică*, infecţii ale căilor urinare*, semne şi simptome ale căilor urinare*, hematurie*, retenţie de urină, tulburări de micţiune*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakiurie
	Rare	Iritaţia vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puțin frecvente	Hemoragii vaginale, dureri genitale*, disfuncţii erectile
	Rare	Afecţiuni testiculare*, prostatită, tulburări ale sânului la femei, sensibilitate epididimală, epididimită, dureri pelvine, ulceraţii vulvare
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice	Rare	Aplazie, malformaţii gastro-intestinale, ihtioză
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, dureri*, stare generală de rău*
	Mai puțin frecvente	Deteriorare generală a sănătăţii fizice*, edem facial*, reacţie la locul injectării*, afecţiuni ale mucoaselor*, dureri toracice, tulburări de mers, sindrom pseudogripal, extravazare*, complicaţii asociate cateterului*, modificări ale senzaţiei de sete*, disconfort toracic, senzaţie de modificare a temperaturii corporale, dureri la locul injectării*
	Rare	Deces (inclusiv subit), insuficienţă multiorgan, hemoragii la locul injectării*, hernie (inclusiv hiatală)*, tulburări de vindecare*, inflamaţie, flebită la locul administrării*, sensibilitate, ulceraţii, iritabilitate, dureri toracice altele decât cele de origine cardiacă, dureri în zona cateterului, senzaţie de corp străin
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, creştere ponderală, rezultate anormale la analizele de sânge*, proteina C-reactivă crescută
	Rare	Valori anormale ale presiunilor gazelor sanguine*, anomalii pe electrocardiogramă (inclusiv prelungirea intervalului QT)*, valori anormale ale ratei normalizate internaţionale*, scăderea pH-ului gastric, creşterea agregării plachetare, valori crescute ale concentraţiei plasmatice ale troponinei I, modificări ale testelor de identificare virale şi serologice*, valori anormale ale

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvența	Reacția adversă
		testelor de laborator ale urinei*
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Căderi, contuzii
	Rare	Reacţie la transfuzie, fracturi*, rigiditate*, leziuni faciale, leziuni ale articulaţiilor*, arsuri, plăgi lacerate, dureri cauzate de procedurile utilizate, leziuni cauzate de radiaţie*
Proceduri medicale şi chirurgicale	Rare	Activarea macrofagelor

NOS=dacă nu se specifică altfel
* Indică termenii unde este inclus mai mult de un termen preferat MedDRA
\# Reacţii adverse raportate ulterior punerii pe piaţă indiferent de indicaţie

Limfom cu celule de mantă (LCM)
Profilul de siguranţă al bortezomib la 240 pacienţi trataţi cu bortezomib la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP) comparativ cu 242 pacienţi trataţi cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP] a fost relativ concordant cu cel observat la pacienţii cu mielom multiplu, diferenţele principale fiind descrise mai jos. Reacţiile adverse la medicament identificate suplimentar în contextul utilizării terapiei de asociere (BR-CAP) au fost infecţia cu virusul hepatitic B (< 1%) şi ischemie miocardică (1,3%). Incidenţele similare ale acestor evenimente în ambele braţe de tratament au indicat faptul că aceste reacţii adverse la medicament nu se pot atribui doar tratamentului cu bortezomib. Diferenţele importante între categoria de pacienţi cu LCM comparativ cu pacienţii din studiile cu mielom multiplu au fost o incidenţă crescută cu ≥ 5% a reacţiilor adverse hematologice (neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie, limfopenie), neuropatie senzorială periferică, hipertensiune arterială, pirexie, pneumonie, stomatită şi afecţiuni ale părului.
În tabelul 8 de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse identificate ca având o frecvenţă ≥ 1%, o frecvenţă similară sau mai mare în braţul de tratament cu BR-CAP şi ca având o relaţie de cauzalitate cel puţin posibilă sau probabilă cu componentele braţului de tratament cu BR-CAP. Sunt de asemenea incluse reacţiile adverse la medicament identificate în braţul de tratament cu BR-CAP care au fost considerate de către investigatori ca având cel puţin o relaţie de cauzalitate posbilă sau probabilă cu bortezomib, pe baza datelor anterioare din studiile pentru mielom multiplu.

Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/,000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravităţii. Tabelul 8 a fost generat utilizând Versiunea 16 a MedDRA.

Tabel 8: Reacţii adverse la pacienţii cu limfom cu celule de mantă trataţi cu BR-CAP într-un studiu clinic

Aparate, sisteme, organe	Frecvența	Reacție adversă
Infecţii şi infestări	Foarte frecvente	Pneumonie*
	Frecvente	Sepis (inclusiv șoc septic)*, herpes zoster (inclusiv diseminat și oftalmic), infecție cu virusul herpes*, infecții bacteriene*, infecţii ale căilor respiratorii superioare / inferioare*, infecție fungică*, herpes simplex*
	Mai puțin frecvente	Infecţie cu virusul hepatitic B*, bronhopneumonie
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie febrilă, neutropenie*, leucopenie*, anemie*, limfopenie*
	Mai puțin	Pancitopenie*

Aparate, sisteme, organe	Frecvența	Reacție adversă
	frecvente	
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate*
	Mai puțin frecvente	Reacţie anafilactică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte Frecvente	Scădere a apetitului
	Frecvente	Hipopotasemie*, valori anormale ale glucozei sanguine*, hiponatremie*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări şi dereglări ale somnului*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzitivă periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatii*, neuropatie motorie *, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), encefalopatie*, neuropatie periferică senzitivomotorie, amețeli*, disgeuzie*, neuropatie vegetativă
	Mai puțin frecvente	Dezechilibru al sistemului nervos vegetativ
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere*
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Dizacuzii (inclusiv tinitus)*
	Mai puţin frecvente	Vertij*, tulburări de auz (până la şi inclusiv surditate)
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), aritmie*, insuficiență cardiacă (inclusiv ventriculară stânga și dreapta)*, ischemie miocardică, disfuncție ventriculară*
	Mai puţin frecvente	Tulburări cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială*, hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, tuse*, singultus (sughiț)
	Mai puţin frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută, embolism pulmonar, pneumonită, hipertensiune pulmonară, edem pulmonar (inclusiv acut)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome de greață și vărsături*, diaree*, stomatită*, constipație
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv la nivelul mucoaselor)*, distensie abdominală, dispepsie, durere orofaringiană*, gastrită*, ulcerații orale*, disconfort abdominal, disfagie, inflamație gastro-intestinală*, durere abdominală (inclusiv durere gastro-intestinală și splenică)*, afecţiuni ale cavităţii bucale*
	Mai puţin frecvente	Colită (inclusiv infecție cu Clostridium difficile)*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice)
	Mai puţin frecvente	Insuficienţă hepatică
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Afecţiuni ale părului*
	Frecvente	Prurit*, dermatită*, erupţii cutanate tranzitorii*
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare*, dureri musculoscheletice*, dureri la nivelul extremităţilor
Tulburări renale şi	Frecvente	Infecţii ale tractului urinar*

Aparate, sisteme, organe	Frecvența	Reacție adversă
ale căilor urinare		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, reacţie la locul de injectare*, stare de rău*
Investigaţii Diagnostice	Frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, scădere ponderală, creştere ponderală

* Grupează mai mult de un termen preferat MedDRA.

Descrierea anumitor reacţii adverse

Reactivarea virusului Herpes zoster

Mielom Multiplu

Profilaxia antivirală a fost administrată la 26% din pacienţii grupului tratat cu B+M+P. Incidenţa reactivării virusului herpes zoster la pacienţii din grupul tratat cu B+M+P a fost de 17% pentru pacienţii cărora nu li s-a administrat profilaxie antivirală comparativ cu 3% pentru pacienţii cărora li s-a administrat profilaxie antivirală.

Limfom cu celule de mantă

Profilaxia antivirală a fost administrată la 137 pacienți din 240 (57%) din brațul de tratament cu BR-CAP. Incidența herpes zoster în rândul pacienţilor din braţul de tratament cu BR-CAP a fost de 10,7% pentru pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxia antivirală, comparativ cu 3,6% pentru pacienții cărora li s-a administrat profilaxia antivirală (vezi pct. 4.4).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)

Limfom cu celule de mantă

Infecţia cu VHB cu rezultate letale s-a produs la 0,8% (n = 2) dintre pacienţii din grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, şi prednison; R-CHOP) şi la 0,4% (n = 1) dintre pacienţii care au fost trataţi cu bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, şi prednison (BR-CAP). Incidenţa globală a infecţiilor cu hepatita B a fost similară la pacienţii trataţi cu BR-CAP sau cu R-CHOP (0,8% comparativ cu 1,2% respectiv).

Neuropatia periferică în cazul terapiilor asociate

Mielom multiplu

În studiile în care bortezomib s-a administrat ca tratament de inducţie în asociere cu dexametazonă (studiul IFM-2005-01) şi cu dexametazonă-talidomidă (studiul MMY-3010), incidenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 9: Incidenţa neuropatiei periferice în timpul tratamentului de inducţie în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	IFM-2055-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidența NP (%)				
NP de toate gradele	3	15	12	45
NP ≥ grad 2	1	10	2	31
NP ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Întreruperi din cauza NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristină, doxorubicină, dexametazonă; BDx = bortezomib, dexametazonă; TDx = talidomidă, dexametazonă; BTDx = bortezomib, talidomidă, dexametazonă; NP = neuropatie periferică

Observaţie: Neuropatia periferică a inclus termenii preferaţi: neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială şi polineuropatiile.

Limfom cu celule de mantă

În studiul LYM-3002 în care bortezomib s-a administrat împreună cu rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina şi prednison (BR-CAP), frecvenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este

prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 10: Incidenţa neuropatiei periferice în studiul LYM-3002 în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidența NP (%)		
NP de toate gradele	30	29
NP ≥ grad 2	18	9
NP ≥ grad 3	8	4
Întreruperi din cauza NP (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison; NP = neuropatie periferică
Neuropatia periferică a inclus termenii preferați: neuropatie periferică senzorială, neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie și neuropatie periferică senzitivo-motorie.

Pacienții vârstnici cu LCM
42,9% și 10,4% dintre pacienții din brațul BR-CAP aveau vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și respectiv, ≥ 75 de ani. Deși la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, atât BR-CAP cât și R-CHOP au fost mai puțin tolerate, rata de apariţie a evenimentelor adverse grave în grupul BR-CAP a fost de 68%, comparativ cu 42% în grupul R-CHOP.

Repetarea tratamentului la pacienții cu mielom multiplu în faza de recădere
Într-un studiu efectuat la 130 pacienţi cu mielom multiplu în faza de recădere la care s-a repetat tratamentul cu bortezomib, pacienţi care au avut anterior un răspuns parţial la schema terapeutică care a conţinut bortezomib, cele mai frecvente reacţii adverse care au apărut la cel puţin 25% dintre pacienţi au fost trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia de toate gradele (37%), diareea (35%) şi constipaţia (28%). Au fost observate toate gradele de neuropatie periferică şi respectiv, neuropatie periferică de grad ≥ 3 la 40% şi, respectiv 8,5% dintre pacienţi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

La pacienţi, supradozajul cu doze mai mari de două ori decât dozele recomandate s-a asociat cu instalarea acută a hipotensiunii arteriale simptomatice şi a trombocitopeniei cu evoluţie letală. Pentru studiile farmacologice preclinice de siguranţă cardiovasculară vezi pct. 5.3.

Nu se cunoaşte un antidot specific pentru supradozajul cu bortezomib. În eventualitatea unui supradozaj, funcţiile vitale ale pacientului trebuie monitorizate şi trebuie acordată asistenţă medicală adecvată de susţinere a tensiunii arteriale (precum administrarea de lichide, substanţe presoare şi/sau agenţi inotropi) şi a temperaturii corpului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alte antineoplazice. Cod ATC: L01XG01.

Mecanismul de acţiune
Bortezomib este un inhibitor proteazomal. Este special conceput să inhibe activitatea asemănătoare chemotripsinei a proteazomului 26S în celulele de mamifer. Proteazomul 26S este un complex proteic

mare care degradează proteinele de care se leagă ubicuitina. Calea metabolică ubicuitin-proteazomală are un rol esenţial în reglarea turnover-ului proteinelor specifice, menţinând astfel homeostazia în interiorul celulelor. Inhibarea proteazomului 26S împiedică această proteoliză ţintită şi afectează multiplele cascade de semnale din interiorul celulei, având ca rezultat final apoptoza celulei neoplazice.

Bortezomib prezintă selectivitate mare pentru proteazom. La concentraţii de 10 µM, bortezomib nu inhibă niciunul dintr-o mare varietate de receptori şi proteaze cercetate şi este de peste 1500 ori mai selectiv faţă de proteazom decât faţă de următoarea enzimă pe care o preferă. Cinetica inhibării proteazomale s-a evaluat *in vitro* şi s-a evidenţiat că bortezomib disociază de pe proteazom cu un timp de înjumătăţire plasmatică de 20 minute, prin aceasta demonstrând că inhibarea proteazomală prin bortezomib este reversibilă.

Inhibarea proteazomală mediată prin bortezomib afectează celulele neoplazice în câteva moduri, incluzând, dar fără a se limita la, alterarea proteinelor de reglare, care controlează progresia ciclului celular şi activarea factorului nuclear kappa B (NF-kB). Inhibarea proteazomului are ca rezultat oprirea ciclului celular şi apoptoza. NF-kB este un factor de transcripţie a cărui activare este necesară pentru multe aspecte ale genezei tumorale, inclusiv creşterea şi supravieţuirea celulară, angiogeneza, interacţiunile celulă-celulă şi metastazarea. În cadrul mielomului multiplu, bortezomib afectează capacitarea celulelor mielomatoase de a interacţiona cu micromediul din măduva osoasă.

Cercetările experimentale au demonstrat că bortezomib este citotoxic pentru o varietate de tipuri de celule neoplazice şi că celulele neoplazice sunt mult mai sensibile la efectele pro-apoptotice ale inhibării proteazomale decât celulele normale. Bortezomib determină scăderea creşterii tumorale *in vivo* la multe modele tumorale preclinice, inclusiv în mielomul multiplu.

Date rezultate din studii cu bortezomib efectuate *in vitro, ex-vivo* şi la modele animale sugerează că acesta creşte diferenţierea şi activitatea osteoblastelor şi inhibă funcţia osteoclastelor. Aceste efecte au fost observate la pacienţi cu mielom multiplu diagnosticaţi cu o boală osteolitică în stadiu avansat şi care au fost trataţi cu bortezomib.

<u>Eficacitatea clinică la pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior:</u>
Un studiu clinic prospectiv (MMY-3002 VISTA), de Fază III, deschis, randomizat (1:1), internaţional, care a inclus 682 pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, a fost efectuat pentru a determina dacă bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat intravenos) în asociere cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m^2) a determinat o îmbunătăţire a timpului până la progresia bolii (TPP) comparativ cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m^2). Tratamentul a fost administrat pentru maximum 9 cicluri (aproximativ 54 săptămâni) şi a fost întrerupt precoce datorită progresiei bolii sau a toxicităţii majore. Vârsta mediană a pacienţilor din studiu a fost de 71 de ani, 50% au fost de sex masculin, 88% au aparţinut rasei albe, iar scorul median al statusului de performanţă Karnofsky al pacienţilor a fost de 80. În 63%/25%/8% din cazuri pacienţii sufereau de mielom multiplu IgG/IgA/cu lanţ uşor, mediana hemoglobinei era de 105 g/l, iar numărul median de trombocite era de 221,5 x 10^9 /l. Proporţii similare de pacienţi aveau clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min (3% în fiecare braţ).
În momentul analizei interimare programate, criteriul final principal, timpul până la progresia bolii a fost îndeplinit şi pacienţilor din grupul M+P li s-a propus tratament B+M+P. Perioada de urmărire mediană a fost de 16,3 luni. Actualizarea finală a ratei de supravieţuire a fost făcută cu o valoare mediană a duratei de urmărire de 60,1 luni. S-a observat o îmbunătăţire statistic semnificativă a ratei de supravieţuire în favoarea grupului tratat cu B+M+P (RR = 0,695; p = 0,00043), în pofida utilizării ulterioare a tratamentelor care au inclus scheme de administrare pe bază de bortezomib. Valoarea mediană a duratei de supravieţuire în grupul tratat cu B+M+P a fost de 56,4 luni, comparativ cu 43,1 luni în grupul tratat cu M+P. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 11:

Tabelul 11: Rezultatele eficacităţii după actualizarea finală a supravieţuirii în studiul VISTA

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
Timp până la progresia bolii Evenimente n (%)	101 (29)	152 (45)

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
Mediană[a] (IÎ 95%)	20,7 luni (17,6, 24,7)	15,0 luni (14,1, 17,9)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valoare p[c]	0,000002	
Supravieţuire fără progresia bolii Evenimente n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediană[a] (IÎ 95%)	18,3 luni (16,6, 21,7)	14,0 luni (11,1, 15,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	
Valoare p[c]	0,00001	
Supravieţuirea generală* Evenimente (decese) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediană[a] (IÎ 95%)	56,4 luni (52,8, 60,9)	43,1 luni (35,3, 48,3)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,695 (0,567, 0,8452)	
Valoare p[c]	0,00043	
Rata de răspuns populaţie[e] n = 668	n = 337	n = 331
RC[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
RP[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nRC n (%)	5 (1)	0
RC + RP[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
Valoare p[d]	$< 10^{-10}$	
Scăderea proteinei plasmatice M populaţie[g] n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Timpul până la primul răspuns RC + RP		
Mediană	1,4 luni	4,2 luni
Durata mediană[a] a răspunsului		
RC[f]	24,0 luni	12,8 luni
RC + RP[f]	19,9 luni	13,1 luni
Timpul până la următorul tratament Evenimente n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediană[a] (IÎ 95%)	27,0 luni (24,7, 31,1)	19,2 luni (17,0, 21,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,557 (0,462, 0,671)	
Valoare p[c]	< 0,000001	

a Estimare Kaplan-Meier.
b Estimarea ratei de risc se bazează pe modelul Cox de risc proporţional, adaptat pentru factorii de stratificare: ß2-microglobulină, albumină şi regiune geografică. O rată de risc mai mică decât 1 indică un avantaj pentru VMP
c Valoarea nominală a p calculată cu testul log-rank stratificat; adaptat pentru factorii de stratificare: β2-microglobulină, albumină şi regiune geografică
d Valoarea p pentru Rata de Răspuns (RC + RP) din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare
e Populaţia evaluabilă include pacienţii care au avut boală măsurabilă în momentul iniţial
f RC = Răspuns complet; RP = Răspuns parţial, Criteriu EBMT
g Toţi pacienţii randomizaţi cu mielom secretor
* Rata de supravieţuire actualizată pe baza unei valori mediane a duratei de urmărire de 60,1 luni
IÎ = Interval de încredere

Pacienţi eligibili pentru transplant de celule stem
Două studii randomizate, deschise, multicentrice, de Fază III (IFM-2005-01, MMY-3010) s-au desfăşurat pentru a demonstra siguranţa şi eficacitatea bortezomib în asocieri duble şi triple cu alte substanţe chimioterapice, ca terapie de inducţie înaintea transplantului de celule stem, la pacienţi cu mielom multiplu, netrataţi anterior.

În studiul IFM-2005-01 tratamentul cu bortezomib în asociere cu dexametazonă [BDx, n = 240] a fost comparat cu tratamentul cu vincristină-doxorubicină-dexametazonă [VDDx, n = 242]. La pacienţii din grupul de tratament cu BDx s-au administrat patru cicluri de 21 de zile, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat intravenos de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, şi 11) şi dexametazonă administrată pe cale orală (40 mg/zi în zilele 1-4 şi zilele 9-12, în ciclurile 1 şi 2, şi în zilele 1-4 în ciclurile 3 şi 4).
Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 198 (82%) pacienţi şi la 208 (87%) dintre pacienţii din grupurile de tratament cu VDDx şi, respectiv BDx; la majoritatea pacienţilor s-a efectuat o singură procedură de transplant. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta medie a pacienţilor din studiu a fost de 57 de ani, 55% dintre pacienţi erau de sex masculin şi 48% dintre pacienţi au prezentat risc citogenetic mare. Durata mediană a tratamentului a fost de 13-săptămâni pentru grupul VDDx şi de 11 săptămâni pentru grupul BDx. Numărul median de cicluri administrate ambelor grupuri a fost de 4 cicluri.
Criteriul final principal de eficacitate al studiului a fost rata de răspuns post-inducţie (RC+nRC). O diferenţă a ratei de răspuns semnificativă statistic RC+nRC s-a observat în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus ratele de răspuns post-transplant (RC+nRC, RC+nRC+RPFB+RP), supravieţuirea fără progresia bolii și supravieţuire generală. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultatele de eficacitate din studiul IFM-2005-01

Criterii finale	**BDx**	**VDDx**	**OR; IÎ 95%; Valoare p[a]**
IFM-2005-01	N = 240 (populaţia în IT)	N = 242 (populaţia în IT)	
RR (Post-inducţie) *RC+nRC RC+nRC+RPFB+RP % (IÎ 95%)	 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 (Post-transplant)[b] RC+nRC RC+nRC+RPFB+RP % (IÎ 95%)	 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

IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; IT = intenția de tratament; RR = rată de răspuns; B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametazonă; VDDx = vincristină, doxorubicină, dexametazonă; RPFB = răspuns parţial foarte bun; RP = răspuns parţial, OR = risc relativ estimat;
* Criteriul final principal
a OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.
b Se referă la rata răspunsului după al doilea transplant la pacienţii la care s-a efectuat al doilea transplant (42/240 [18%] la pacienţii din grupul BDx şi 52/242 [21%] la pacienţii din grupul VDDx).
Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine B.

În studiul MMY-3010 tratamentul de inducţie cu bortezomib în asociere cu talidomidă şi dexametazonă [BTDx, n = 130] a fost comparat cu tratamentul cu talidomidă-dexametazonă [TDx, n = 127]. La pacienţii din grupul de tratament cu BTDx s-au administrat şase cicluri de 4-săptămâni, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, şi 11, urmat de o perioadă de pauză de 17 zile începând din ziua 12 şi până în ziua 28), dexametazonă (doză de 40 mg administrată pe cale orală în zilele 1-4 și zilele 8-11) și talidomidă (administrare pe cale orală în doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14, apoi doza este crescută la 100 mg în zilele 15-28 şi ulterior la 200 mg zilnic).
Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 105 (81%) pacienţi din grupul de tratament cu BTDx şi la 78 (61%) pacienţi din grupul de tratament cu TDx. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta

mediană a pacienţilor din grupurile BTDx şi, respectiv TDx a fost de 57 de ani respectiv 56 de ani, 99% respectiv 98% dintre pacienţi au aparţinut rasei albe şi 58% respectiv 54% dintre pacienţi au fost de sex masculin. În grupul de tratament BTDx, 12% dintre pacienţi au fost clasificaţi ca având risc mare citogenetic comparativ cu 16% dintre pacienţii din grupul de tratament TDx. Durata mediană a tratamentului a fost de 24,0-săptămâni şi numărul de cicluri de tratament administrate a fost de 6,0, tratamentul a fost uniform în grupurile de tratament.
Criteriul final principal de eficacitate al studiului au fost ratele de răspuns post-inducţie şi posttransplant (RC+nRC). A fost observată o diferenţă semnificativă statistic a RC+nRC în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă şi talidomidă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus supravieţuirea fără progresia bolii şi supravieţuirea generală. Rezultatele de eficacitate principale sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele de eficacitate din studiul MMY-3010

Criterii finale	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% IÎ; Valoare p[a]**
MMY-3010	N = 130 (populaţia în ITT)	N = 127 (populaţia în ITT)	
**RR (Post-inducţie)*			
RC+nRC	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); <0,001[a]
RC+nRC+RP % (IÎ 95%)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); <0,001[a]
**RR (Post-transplant)*			
RC+nRC	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001[a]
RC+nRC+RP % (IÎ 95%)	77,7 (69,6 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); <0,001[a]

IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; ITT = intenția de tratament; RR = rată de răspuns; BTDx = bortezomib, talidomidă, dexametazonă; TDx = talidomidă, dexametazonă; RP = răspuns parţial, OR = risc relativ estimat;

* Criteriul final principal

[a] OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.

Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine bortezomib.

<u>Eficacitatea clinică în cazul mielomului multiplu refractar la tratament sau recidivant</u>
Siguranţa şi eficacitatea bortezomib (administrat intravenos) s-au evaluat în 2 studii clinice cu doza recomandată de 1,3 mg/m^2: un studiu de Fază III randomizat, studiu comparativ (APEX) cu dexametazonă (Dex), la 669 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior 1-3 linii de tratament şi un studiu de Fază II cu un singur braţ, la 202 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior cel puţin 2 cicluri de tratament şi la care s-a observat progresia bolii în cursul tratamentului cel mai recent.

În studiul clinic de Fază III, tratamentul cu bortezomib a condus la o creştere semnificativă a timpului până la progresia bolii, o supravieţuire semnificativ crescută şi o rată de răspuns semnificativ mai mare, comparativ cu tratamentul cu dexametazonă (vezi tabelul 14), la toţi pacienţii precum şi la pacienţii la care s-a administrat anterior un ciclu de tratament. Ca rezultat al analizei interimare programate, braţul de tratament cu dexametazonă a fost oprit la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor şi tuturor pacienţilor randomizaţi la tratament cu dexametazonă li s-a administrat bortezomib, indiferent de statutul bolii. Din cauza acestei administrări încrucişate precoce, durata mediană de supraveghere la pacienţii care au supravieţuit a fost de 8,3 luni. Atât la pacienţii refractari la ultimul ciclu anterior de tratament, cât şi la cei care nu au fost refractari la tratament, supravieţuirea totală a fost crescută semnificativ şi rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în braţul la care s-a administrat bortezomib.

Dintre cei 669 pacienţi incluşi în studiu, 245 (37%) aveau vârsta de 65 ani sau peste. Parametrii de răspuns la tratament precum şi TTP (timpul până la progresia bolii) au rămas semnificativ mai buni pentru bortezomib, independent de vârstă. Indiferent de valorile iniţiale ale β_2-microglobulinei, toţi parametrii de eficacitate (timpul până la progresia bolii şi supravieţuirea totală, precum şi rata de răspuns) au fost îmbunătăţiţi semnificativ în braţul la care s-a administrat bortezomib.

În populaţia refractară din studiul clinic de Fază II, răspunsurile au fost stabilite de un comitet

independent de evaluare şi criteriile de răspuns au fost cele ale Grupului European de Transplant de Măduvă Osoasă. Mediana supravieţuirii tuturor pacienţilor incluşi a fost de 17 luni (limite extreme < 1 şi 36+ luni). Această supravieţuire a fost mai mare decât mediana de supravieţuire de şase-la-nouă luni anticipată de investigatorii clinicieni consultanţi pentru o populaţie similară de pacienţi. Prin analiza multivariabilă, rata răspunsului a fost independentă de tipul mielomului, statutul de performanţă, statutul deleţiei cromozomului 13 sau de numărul sau tipul tratamentelor anterioare.
Pacienţii la care s-au administrat anterior 2 sau 3 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 32% (10/32) şi pacienţii la care s-au administrat mai mult de 7 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 31% (21/67).

Tabelul 14: Rezumatul consecinţelor bolii din studiile de Fază III (APEX) şi de Fază II

	Fază III		**Fază III**		**Fază III**		**Fază II**
	Toți pacienții		**1 ciclu anterior de tratament**		**> 1 ciclu anterior de tratament**		**≥ 2 cicluri anterioare de tratament**
Evenimente în funcție de timp	**B n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**B n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**B n = 200[a]**	**Dex n = 217[a]**	**B n = 202[a]**
TTP, zile [IÎ 95%]	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 an de supravieţuire, % [IÎ 95%]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Cel mai bun răspuns (%)	**B n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**B n = 128**	**Dex n = 110**	**B n = 187**	**Dex n = 202**	**B n = 193**
RC	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + nRC	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC + nRC + RP	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
RC + nRC + RP + RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediană Zile (luni)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Timpul până la răspuns RC + RP (zile)	43	43	44	46	41	27	38*

a Populaţia cu intenţie de tratament (ITT)
b Valoarea p din testul log-rank stratificat; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic; p < 0,0001
c Populaţia care răspunde include pacienţii care au avut boală detectabilă la momentul iniţial şi la care s-a administrat cel puţin o doză de medicament în studiu.
d Valoarea p din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic
* RC+RP+RM **RC = RC, (IF-); nRC = RC (IF+)
NA = nu se aplică, NE = nu s-a estimat
TTP-Timpul până la progresia bolii
IÎ = Interval de încredere
B = bortezomib; Dex = dexametazonă
RC = Răspuns complet; nRC = Răspuns apropiat de răspunsul complet
RP = Răspuns parţial; RM = Răspuns minim

În studiul clinic de Fază II, pacienţii la care nu s-a obţinut un răspuns optim la tratamentul cu bortezomib în monoterapie au putut utiliza doze mari de dexametazonă în asociere cu bortezomib. Protocolul a permis pacienţilor să utilizeze dexametazonă dacă au prezentat un răspuns suboptimal la monoterapia cu bortezomib. Un număr total de 74 pacienţi evaluaţi au utilizat dexametazonă în asociere cu bortezomib. Optsprezece procente din pacienţi au obţinut sau au prezentat un răspuns ameliorat [RM (11%) sau RP (7%)] la tratamentul asociat.

Asocierea terapeutică cu bortezomib şi doxorubicină lipozomală peghilată (studiul DOXIL-

MMY-3001)
Un studiu multicentric, de Fază III, randomizat, cu grupuri paralele, deschis, a fost efectuat la 646 pacienți pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea bortezomib plus doxorubicină lipozomală peghilată comparativ cu monoterapia cu bortezomib la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a adminstrat cel puțin 1 tratament anterior și care nu au înregistrat progresia bolii în timpul terapiei cu antracicline. Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost TTP, în timp ce obiectivele secundare de eficacitate au fost SG și RRG (RC + RP), utilizând criteriile Grupului European pentru sânge şi transplant de maduvă (EBMT).
O analiză intermediară definită în protocol (pe baza a 249 evenimente TTP) a condus la întreruperea prematură a studiului din motive de eficacitate. Această analiză interimară a indicat o scădere a riscului de TTP cu 45% (IÎ 95%, 29-57%, p < 0,0001) pentru pacienţii trataţi cu asocierea terapeutică cu bortezomib și doxorubicină lipozomală peghilată. Mediana TPP a fost de 6,5 luni pentru pacienţii trataţi cu bortezomib în monoterapie, comparativ cu 9,3 luni pentru pacienţii cărora li s-a administrat asocierea terapeutică cu bortezomib plus doxorubicină lipozomală peghilată. Aceste rezultate, deși nu foarte elaborate, au constituit analiza finală definită de protocol.
Analiza finală referitoare la ST realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferenţe semnificative a ST între cele două brațe de tratament. Valoarea mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% IÎ; 25,2-36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat bortezomib ca monoterapie şi 33,0 luni (95% IÎ; 28,9 - 37,1 luni) pentru pacienţii cărora li s-a administrat tratamentul asociat bortezomib cu doxorubicină lipozomală peghilată.

Asocierea terapeutică bortezomib şi dexametazonă
În lipsa unei comparații directe între monoterapia cu bortezomib și asocierea terapeutică cu bortezomib şi dexametazonă la pacienţi cu mielom multiplu progresiv, s-a efectuat o analiză statistică pe perechi corespunzătoare pentru a compara rezultatele obţinute în brațul de tratament ne-randomizat cu bortezomib în asociere cu dexametazonă (studiu deschis, de Fază II, MMY-2045), cu rezultatele obținute în brațele de tratament cu bortezomib în monoterapie din diferite studii randomizate, de Fază III (M34101-039 [APEX] și DOXIL MMY-3001) în aceeași indicație.

Analiza pe perechi corespunzătoare este o metodă statistică în care pacienţii din grupul de tratament (de exemplu bortezomib în asociere cu dexametazonă) și pacienții din grupul de comparaţie (de exemplu bortezomib) sunt făcuţi comparabili în ceea ce priveşte factorii de confuzie prin asocierea individuală a subiecţilor din studiu. Aceasta minimalizează efectele factorilor de confuzie observaţi atunci când se estimează efectele tratamentului, folosind date care nu sunt randomizate.

Au fost identificate o sută și douăzeci și șapte de perechi corespunzătoare pacienţilor. Analiza a demonstrat îmbunătățirea RRG (RC + RP) (risc relativ 3,769, IÎ 95% 2,045-6,947, p < 0,001), PFS (rata de risc 0,511; IÎ 95% 0,309-0,845; p = 0,008), TTP (rata de risc 0,385; IÎ 95% 0,212-0,698, p = 0,001) pentru bortezomib în asociere cu dexametazona comparativ cu monoterapia cu bortezomib.

Sunt disponibile informaţii limitate cu privire la repetarea tratamentului cu bortezomib la pacienţii cu mielom multiplu recidivat.
Studiul MMY-2036 (RETRIEVE) de Fază II, cu un singur braţ, deschis, a fost realizat în vederea determinării eficacităţii şi siguranţei la repetarea tratamentului cu bortezomib. La o sută treizeci de pacienţi (cu vârsta ≥ 18 ani) cu mielom multiplu care au avut anterior cel puţin un răspuns parţial la schemele terapeutice care au conţinut şi bortezomib, s-a repetat tratamentul din cauza progresiei bolii. A fost început tratamentul cu bortezomib la cel puţin 6 luni după tratamentul anterior, cu ultima doză tolerată de 1,3 mg/m^2 (n = 93) sau ≤ 1,0 mg/m^2 (n = 37) şi s-a administrat în zilele 1, 4, 8 şi 11 la interval de 3-săptămâni, timp de maximum 8 cicluri de tratament, fie în monoterapie, fie în asociere cu dexametazonă, în conformitate cu standardul de îngrijire.
Dexametazona a fost administrată în asociere cu bortezomib la 83 pacienţi în ciclul 1, iar unui număr suplimentar de 11 pacienţi li s-a administrat dexametazonă în timpul ciclurilor de repetare a tratamentului cu bortezomib.
Criteriul final principal a fost cel mai bun răspuns confirmat la repetarea tratamentului şi a fost evaluat pe baza criteriilor EBMT. Rata de răspuns cea mai bună generală (RC + RP) la repetarea tratamentului la 130 pacienţi a fost de 38,5% (95% IÎ: 30,1, 47,4).

Eficacitatea clinică la pacienţii cu limfom cu celule de mantă (LCM) netrataţi anterior
Studiul LYM 3002 a fost un studiu de Fază III, randomizat, deschis ce a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei de asociere cu bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP; n = 243), comparativ cu terapia cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP; n = 244), la pacienți adulți cu LCM, netrataţi anterior (stadiul II, III sau IV). Pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP au primit bortezomib (1,3 mg/m^2; în zilele 1, 4, 8, 11, cu o perioadă de pauză între zilele 12-21), rituximab 375 mg/m^2 IV în ziua 1; ciclofosfamidă 750 mg/m^2 IV in ziua 1; doxorubicină 50 mg/m^2 IV în ziua 1; și prednison 100 mg/m^2 oral, din ziua 1 până în ziua 5 a ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 21 zile. Pacienții care au avut un răspuns documentat pentru prima dată în ciclul 6, au primit două cicluri suplimentare de tratament.
Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii, bazat pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC). Obiectivele secundare au inclus durata de timp până la progresia bolii (TTP), durata de timp până la următorul tratament anti-limfom (TNT), durata intervalului fără tratament (TFI), rata răspunsului global (RRG) și rata răspunsului complet (RC/RCN), supraviețuirea globală (SG) și durata răspunsului.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost în general bine echilibrate între cele două brațe de tratament: vârsta medie a pacienţilor a fost 66 ani, 74% au fost de sex masculin, 66% au fost caucazieni și 32% asiatici, 69% dintre pacienți au avut un aspirat medular pozitiv și/sau o biopsie de măduvă osoasă pozitivă pentru LCM, 54% dintre pacienți au avut un scor de ≥ 3 la Indicele Internaţional de Prognostic (IPI), iar 76% au avut boală în Stadiul IV. Durata tratamentului (mediana = 17-săptămâni) și durata de urmărire (mediana = 40 luni) au fost comparabile în ambele brațe de tratament. Pacienții din ambele brațe de tratament au fost trataţi în medie cu 6 cicluri de tratament, iar 14% din subiecții din grupul BR-CAP și 17% din pacienții din grupul R-CHOP au primit 2 cicluri suplimentare de tratament. Majoritatea pacienților din ambele grupuri au finalizat tratamentul, 80% în grupul BR-CAP și 82% în grupul R-CHOP. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 15:

Tabelul 15: Rezultate privind eficacitatea din studiul LYM-3002

Criteriul final de eficacitate	**BR-CAP**	**R-CHOP**	
n: pacienți ITT	243	244	
Supraviețuire fără progresia bolii (IRC)[a]			
Evenimente n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RR[b] (IÎ95%) = 0,63 (0,50; 0,79) Valoarea-p[d] < 0,0001
Mediana[c] (IÎ 95%) (luni)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Rata de răspuns			
n: pacienți cu răspuns evaluabil	229	228	
Răspuns complet global (RC + RCn)[f] n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-value[g] = 0,007
Răspuns global (RC + RCn + RP)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722) Valoarea-p[g] = 0,275

a bazată pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC) (doar date radiografice).
b estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox stratificat în funcţie de riscul IPI şi stadiul bolii. O rată de risc < 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
c pe baza estimatorului de produs limită Kaplan-Meier.
d pe baza testului Log rank stratificat în funcţie de riscul IPI şi stadiul bolii.
e se utilizează estimarea Mantel-Haenszel privind riscul relativ estimat frecvent pentru tabelele de stratificare, în care factori de stratificare sunt riscul IPI şi stadiul bolii. Un risc relativ estimat (OR) > 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
f Include toate CR+CRu, în funcţie de IRC, măduvă osoasă şi LDH.
g Valoarea-p din testul chi-pătrat după Cochran Mantel-Haenszel, în care factori de stratificare sunt IPI şi stadiul bolii.
h Include toate evaluările radiografice CR+CRu+PR efectuate de IRC indiferent de verificarea în funcţie de măduva osoasă și LDH.
RC = Răspuns complet; RCn = Răspuns complet neconfirmat; RP = Răspuns parţial; IÎ = Interval de încredere, RR = Risc relativ; OR = Risc relativ estimat; ITT = Intenția de tratament

Mediana SFP conform evaluării investigatorului a fost de 30,7 luni în grupul de tratament cu BR-CAP și de 16,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP (risc relativ [RR] = 0,51; p < 0,001). Un beneficiu semnificativ statistic (p < 0,001) în favoarea grupului de tratament cu BR-CAP față de grupul de tratament cu R-CHOP a fost observat pentru TTP (mediana 30,5 comparativ cu 16,1 luni), TNT (mediana 44,5 comparativ cu 24,8 luni) și TFI (mediana 40,6 comparativ cu 20,5 luni). Durata medie a răspunsului complet a fost 42,1 luni în grupul de tratament cu BR-CAP comparativ cu 18 luni în grupul de tratament cu R-CHOP. Durata răspunsului global a fost cu 21,4 luni mai mare în grupul de tratament cu BR-CAP (mediana 36,5 luni comparativ cu 15,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP). Analiza finală pentru SG a fost efectuată după o durată medie de urmărire de 82 de luni. Valoarea mediană a SG a fost de 90,7 luni pentru grupul de tratament cu BR-CAP comparativ cu 55,7 luni pentru grupul de tratament cu R-CHOP (RR = 0,66; p=0,001). Diferenţa finală medie observată între cele două grupuri de tratament în ceea ce priveşte SG a fost de 35 de luni.

Pacienţi trataţi anterior pentru amiloidoza cu lanţuri uşoare (LA)
Un studiu de Fază I/II deschis, nerandomizat, a fost efectuat pentru a determina siguranţa şi eficacitatea bortezomib la pacienţii trataţi anterior pentru amiloidoză cu lanţuri uşoare (LA). Pe parcursul studiului nu au fost observate noi motive de îngrijorare şi în mod particular bortezomib nu a produs o agravare a afectării organelor ţintă (inimă, rinichi şi ficat). Într-o analiză experimentală a eficacităţii, la 49 de pacienţi evaluaţi, trataţi cu doza maximă admisă de 1,6 mg/m^2 pe săptămână şi 1,3 mg/m^2 de două ori pe săptămână, a fost raportată o rată de răspuns de 67,3% (incluzând o rată a RC de 28,6%) măsurată prin răspuns hematologic (proteina M). Pentru aceste grupuri, rata de supraviețuire combinată la 1 an a fost de 88,1%.

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bortezomib la unul sau mai multe subgrupuri de copii şi adolescenţi cu mielom multiplu şi cu limfom cu celule de mantă (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Un studiu de Fază II, cu un singur braț de tratament, desfășurat de Grupul de Oncologie Pediatrică pentru evaluarea activității, siguranței și farmacocineticii a evaluat efectul adăugării bortezomib la chimioterapia de reinducție cu medicamente multiple la pacienți copii și adolescenți și tineri adulți cu tumori maligne ale țesutului limfoid (leucemie limfoblastică acută [LLA] cu celule pre-B, LLA cu celule T, și limfom limfoblastic [LL] cu celule T). Un regim eficient de chimioterapie de reinducție cu medicamente multiple a fost administrat în 3 blocuri. Bortezomib a fost administrat doar în Blocurile 1 și 2 pentru a evita eventualele toxicități ce se pot suprapune cu medicamentele administrate concomitent în Blocul 3.

Răspunsul complet (RC) a fost evaluat la încheierea Blocului 1. La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18 luni de la diagnosticare (n = 27) rata RC a fost de 67% (IÎ 95%: 46, 84); rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 44% (IÎ 95%: 26, 62). La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18-36 luni de la diagnosticare (n = 33) rata RC a fost de 79% (IÎ 95%: 61, 91), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 73% (IÎ 95%: 54, 85). Rata RC la pacienții cu LLA cu celule T aflați la prima recidivă (n = 22) a fost de 68% (IÎ 95%: 45, 86), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 67% (IÎ 95%: 42, 83). Datele raportate privind eficacitatea sunt considerate ca fiind neconcludente (vezi pct. 4.2).

Un număr de 140 pacienți cu LLA sau LL au fost înrolați și evaluați pentru siguranță; vârsta medie a fost de 10 ani (interval 1-26). Nu au fost observate probleme noi de siguranță în contextul asocierii bortezomib cu regimul standard de chimioterapie de bază la copii și adolescenți cu LLA cu celule pre-B. Următoarele reacții adverse (grad ≥ 3) au fost observate cu o frecvență superioară pentru regimul terapeutic ce includea și bortezomib în comparație cu un studiu de control desfășurat anterior în care regimul de bază se administra în monoterapie: în Blocul 1 neuropatie senzitivă periferică (3% comparativ cu 0%); ileus (2,1% comparativ cu 0%); hipoxie (8% comparativ cu 2%). În acest studiu nu au fost disponibile informații privind eventuale sechele sau ratele de rezolvare ale neuropatiilor periferice. De asemenea, a fost observată o frecvență crescută a infecțiilor cu neutropenie de grad ≥ 3 (24% comparativ cu 19% în Blocul 1 și 22% comparativ cu 11% în Blocul 2), valori crescute ale ALT (17% comparativ cu 8% în Blocul 2), hipopotasemie (18% comparativ cu 6% în Blocul 1 și 21%

comparativ cu 12% în Blocul 2) și hiponatremie (12% comparativ cu 5% în Blocul 1 și 4% comparativ cu 0 în Blocul 2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbţia
După administrarea intravenoasă în bolus a unei doze de 1,0 mg/m^2 şi 1,3 mg/m^2 la 11 pacienţi cu mielom multiplu şi valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/min, mediile concentraţiilor plasmatice maxime de bortezomib după prima doză au fost, de 57 şi respectiv 112 ng/ml. La următoarele administrări, mediile concentraţiilor plamatice maxime observate au fost cuprinse între 67 şi 106 ng/mL pentru doza de 1,0 mg/m^2 şi, respectiv între 89 şi 120 ng/ml, pentru doza de 1,3 mg/m^2.

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie (V_d) al bortezomibului a variat între 1659 și 3294 litri după administrarea intravenoasă în doză unică sau doze multiple de 1,0 mg/m^2 sau de 1,3 mg/m^2 la pacienţii cu mielom multiplu. Aceasta sugerează că bortezomibul se distribuie într-o mare măsură în ţesuturile periferice. Într-un interval de concentraţii de bortezomib de la 0,01 µg/ml până la 1,0 µg/ml, la om, legarea de proteinele plasmatice *in vitro* a atins o medie de 82,9%. Fracţia de bortezomib legată de proteinele plasmatice nu a fost dependentă de concentraţie.

Biotransformare
Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani şi izoenzime umane ale citocromului P450 expresie a ADNc indică faptul că bortezomib este metabolizat oxidativ în principal via enzimele 3A4, 2C19 şi 1A2 ale citocromului P450. Calea metabolică principală este deborinarea pentru a forma doi metaboliţi deborinaţi care sunt ulterior hidroxilaţi la diferiţi metaboliţi. Metaboliţii deborinaţi ai bortezomibului nu prezintă activitate de inhibare a proteazomului 26S.

Eliminare
Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare ($t_{1/2}$) al bortezomibului după doze multiple a variat între 40 şi 193 de ore. Bortezomib este eliminat mai rapid după prima doză comparativ cu dozele ulterioare. Mediile clearance-ului corporal total au fost de 102 şi 112 l/oră după prima doză, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2 şi au variat de la 15 la 32 l/oră şi de la 18 la 32 l/oră după doze ulterioare, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2.

Grupe speciale de pacienţi
Disfuncţia hepatică
Efectul disfuncţiei hepatice asupra farmacocineticii bortezomib a fost evaluat într-un studiu de Fază I pe perioada primului ciclu de tratament, la 61 de pacienţi care au în principal tumori solide şi grade variate de disfuncţie hepatică, cu doze variate de bortezomib de la 0,5 la 1,3 mg/m^2.

Comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală, disfuncţia hepatică uşoară nu a alterat ASC a dozei normalizate de bortezomib. Cu toate acestea, valorile ASC medii ale dozei normalizate au crescut cu aproximativ 60% la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă. O doză de iniţiere mai scăzută este recomandată la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă şi aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi (vezi pct. 4.2, tabelul 6).

Disfuncţia renală
A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la pacienţi cu diverse grade de disfuncţie renală care au fost clasificaţi în funcţie de valorile clearance-ului la creatinină (ClCr) în următoarele grupuri: funcţie renală normală (ClCr ≥ 60 ml/min şi 1,73 m², n = 12), disfuncţie renală uşoară (Cl Cr = 40-59 ml/min şi 1,73 m², n = 10), disfuncţie renală moderată (Cl Cr = 20-39 ml/min şi 1,73 m², n = 9) şi disfuncţie renală severă (ClCr < 20 ml/min şi 1,73 m², n = 3). A fost inclus în studiu şi un grup de pacienţi care efectuau dializă cărora li s-a administrat tratament după dializă (n = 8). Pacienţilor li s-a administrat bortezomib intravenos în doză de 0,7-1,3 mg/m² de două ori pe săptămână. Expunerea la bortezomib (ASC şi C_{max} corectate în funcţie de doză) au fost comparabile pentru toate grupurile (vezi pct. 4.2).

Vârsta

Farmacocinetica bortezomib a fost descrisă după administrarea de două ori pe săptămână în bolus intravenos a unei doze de 1,3 mg/m^2 la 104 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 2-16 ani) cu leucemie limfoblastică acută (LLA) sau leucemie mieloidă acută (LMA). Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul bortezomib crește proporțional cu aria suprafeței corporale (ASC). Media geometrică (%CV) a clearance-ului a fost de 7,79 (25%) l/oră și m^2, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 834 (39%) l/m^2, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 100 (44%) ore. După corectarea în funcție de efectul ASC, alte date demografice, precum vârsta, greutatea corporală și sexul nu au avut efecte clinic semnificative asupra clearance-ului bortezomib. Clearanceul bortezomib normalizat în funcție de ASC la pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bortezomib a demonstrat potențial genotoxic. La evaluarea *in vitro* a aberaţiilor cromozomiale, utilizând celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), la concentraţii mici de 3,125 µg/ml, care a fost concentraţia cea mai mică studiată, bortezomibul a prezentat un rezultat pozitiv privind activitatea clastogenică (aberaţii cromozomiale structurale). Bortezomibul nu a prezentat rezultat pozitiv când a fost testat prin evaluarea mutagenităţii *in vitro* (testul Ames) şi *in vivo* prin testul micronucleilor la şoarece.

Studiile de toxicitate asupra dezvoltării la şobolan şi iepure au demonstrat efecte letale embrio-fetale la doze toxice pentru femelă, dar nu şi toxicitate directă embrio-fetală la doze mai mici decât dozele toxice pentru femela gestantă. Nu s-au realizat studii de fertilitate, dar evaluarea ţesuturilor implicate în funcţia reproductivă a fost efectuată în studiile de toxicitate generală. Într-un studiu cu durata de 6 luni la şobolan s-au observat efecte degenerative atât în testicule, cât şi în ovare. De aceea, este probabil ca bortezomib să prezinte efect potenţial asupra fertilităţii masculine sau feminine. Nu s-au realizat studii de dezvoltare peri-şi postnatală.

În studii multi-ciclu de toxicitate generală efectuate la şobolan şi maimuţă, principalele organe ţintă au inclus tractul gastro-intestinal având ca rezultat vărsături şi/sau diaree; ţesuturile hematopoietic şi limfatic rezultând citopenie în sângele periferic, atrofia ţesutului limfatic şi hipocelularitatea măduvei osoase hematopoietice; neuropatie periferică (observată la maimuţă, şoarece şi câine) implicând axonii nervilor senzitivi; şi uşoare modificări la nivelul rinichiului. După întreruperea tratamentului, în toate aceste organe ţintă s-a demonstrat o recuperare parţială până la totală.
Pe baza studiilor la animale, traversarea barierei hemato-encefalice de către bortezomib pare să fie scăzută, dacă aceasta există, şi relevanţa la om nu este cunoscută.

Studiile farmacologice de siguranţă cardiovasculară la maimuţă şi câine au evidenţiat că doze administrate intravenos de aproximativ două până la trei ori doza clinică recomandată în mg/m^2 sunt asociate cu creşteri ale frecvenţei cardiace, scăderea contractilităţii, hipotensiune arterială şi letalitate. La câine, scăderea contractilităţii cardiace şi hipotensiunea arterială au prezentat răspuns la intervenţia rapidă cu medicamente inotrop pozitive şi vasopresoare. Mai mult, în studii la câine s-a observat o creştere uşoară a intervalului QT corectat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon închis
2 ani

Soluţia reconstituită
Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituirea soluţiei, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu capacitate de 5 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde, ce conţine bortezomib 1 mg.

Flaconul este prevăzut cu folie de protecție (fără ambalaj de tip tăviță) sau este poziționat într-un ambalaj de tip tăviță, prevăzut cu un capac. Fiecare ambalaj conţine un flacon de unică folosinţă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Precauţii generale
Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, bortezomib trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

Tehnica aseptică trebuie respectată strict în timpul manipulării bortezomib, deoarece acesta nu conţine niciun conservant.

Au existat cazuri letale de administrare inadecvată a bortezomib pe cale intratecală. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă se administrează numai intravenos iar Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează intravenos sau subcutanat. Bortezomib nu trebuie administrat intratecal.

Instrucţiuni pentru reconstituire
Bortezomib trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătăţii.

Fiecare flacon de 5 ml de Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu atenție cu 1 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puţin de 2 minute. După reconstituire, fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de bortezomib. Soluţia reconstituită este limpede şi incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia reconstituită trebuie eliminată.

Eliminarea reziduurilor

Bortezomib este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1397/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
Fiecare flacon conţine bortezomib 2,5 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
Fiecare flacon conţine bortezomib 3,5 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

După reconstituire, 1 ml soluţie pentru injecţie subcutanată conţine bortezomib 2,5 mg.

După reconstituire, 1 ml soluţie pentru injecţie intravenoasă conţine bortezomib 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie injectabilă.

Pulbere liofilizată sau sub formă de aglomerat de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bortezomib administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi la care s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

Bortezomib în asociere cu melfalan şi prednison este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib în asociere cu dexametazonă, sau cu dexametazonă și talidomidă, este indicat pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cu celule de mantă netrataţi anterior şi care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu bortezomib trebuie inițiat sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în tratamentul pacienților cu neoplazii, cu toate acestea, bortezomib poate fi administrat de un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Bortezomib trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătății (vezi pct. 6.6).

Doze pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv (pacienți tratați cu cel puțin o terapie

anterioară)

Monoterapie

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală de două ori pe săptămână timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 -săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă ca la pacienţi să se administreze 2 cicluri terapeutice de bortezomib după confirmarea unui răspuns complet. De asemenea, se recomandă ca la pacienţii care răspund la tratament, dar la care nu se obţine o remisiune completă, să se administreze un total de 8 cicluri terapeutice cu bortezomib. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Ajustări ale dozajului în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru monoterapie

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia, după cum este prezentat mai jos (vezi şi pct. 4.4). Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu bortezomib poate fi reiniţiat cu o doză scăzută cu 25% (de la 1,3 mg/m^2, scăzută la 1,0 mg/m^2; de la 1,0 mg/m^2, scăzută la 0,7 mg/m^2). Dacă efectele toxice nu se remit sau dacă reapar la cea mai mică doză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bortezomib, cu excepţia cazului în care beneficiul tratamentului depăşeşte clar riscul.

Durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică

Pacienţii cu durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică determinată de administrarea de bortezomib trebuie trataţi după cum este prezentat în tabelul 1 (vezi pct 4.4). Pacienţii cu neuropatie severă preexistentă pot fi trataţi cu bortezomib numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei la pacienţii cu neuropatie determinată de bortezomib*

Severitatea neuropatiei	**Modificarea dozei**
Gradul 1 (asimptomatic; pierdere a reflexelor tendinoase profunde sau parestezii) fără dureri sau pierderea funcției	Niciuna
Gradul 1 cu dureri sau gradul 2 [simptome moderate; limitarea Activităţilor Cotidiene (AC) instrumentale**]	Scăderea dozei de bortezomib la 1,0 mg/m^2 sau Schimbarea ritmului de administrare a bortezomib la 1,3 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 (simptome severe; limitarea AC de autoîngrijire***)	Întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă	Se întrerupe tratamentul cu bortezomib

* Pe baza modificărilor dozelor în studiile de Fază II şi III la pacienţi cu mielom multiplu şi a experienţei după punerea pe piaţă.
Clasificare pe baza Criteriilor Comune de Toxicitate ale NCI, CTCAE v 4.0.

** *AC instrumentale*: se referă la gătit, mersul la cumpărături după alimente sau haine, folosirea telefonului, gestionarea banilor, etc;

*** *AC de autoîngrijire*: se referă la spălat, îmbrăcat şi dezbrăcat, hrănire, folosirea toaletei, administrarea medicamentelor, fără a fi imobilizat la pat.

Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală peghilată

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele

consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Doxorubicina lipozomală peghilată se administrează în doză de 30 mg/m^2 în ziua 4 a ciclului de tratament cu bortezomib, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, administrată după injectarea bortezomib.
Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atât timp cât pacienţii nu au prezentat progresia bolii şi tolerează tratamentul. Pacienţii care au obţinut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puţin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pacienţii ale căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri pot continua atât timp cât tratamentul este tolerat şi continuă să răspundă la acesta.
Pentru informaţii suplimentare despre doxorubicina lipozomală peghilată, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 din ciclul de tratament cu bortezomib.
La pacienţii care obţin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea aceleiaşi asocieri pentru maximum 4 cicluri suplimentare.
Pentru informaţii suplimentare despre dexametazonă, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

Ajustarea dozei în asocierea terapeutică la pacienţi cu mielom multiplu progresiv
Pentru ajustarea dozei de bortezomib în asocierea terapeutică urmaţi ghidurile de modificare a dozei descrise mai sus în cazul monoterapiei.

<u>Doze la pacienţi cu mielom multiplu netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice</u>
Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în asociere cu melfalan şi prednison administrate pe cale orală, după cum este prezentat în tabelul 2. O perioadă de 6-săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul ciclurilor 1-4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 şi 32. În cadrul ciclurilor 5-9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 şi 29. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.
Melfalan şi prednison trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 şi 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.
Se administrează nouă cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru bortezomib, când este utilizat în asociere cu melfalan şi prednison

Bortezomib de două ori pe săptămână (ciclurile 1-4)												
Săptămâna	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	Ziua 4	Ziua 8	Ziua 11	perioadă de pauză	Ziua 22	Ziua 25	Ziua 29	Ziua 32	perioadă de pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	--	perioadă de pauză	--	--	--	--	perioadă de pauză
Bortezomib o dată pe săptămână (ciclurile 5-9)												

Săptămâna	1				2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	--	Ziua 8	perioadă de pauză	Ziua 22	Ziua 29	perioadă de pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	perioadă de pauză	--	--	perioadă de pauză

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednison

Ajustările dozei în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru terapia asociată cu melfalan şi prednison

Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 70 x 10^9/l şi numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥ 1,0 x 10^9/l
- Efectele toxice altele decât cele hematologice trebuie să se remită până la gradul 1 sau valoarea iniţială

Tabelul 3: Modificări ale dozei în timpul ciclurilor ulterioare ale terapiei cu bortezomib în asociere cu melfalan şi prednison

Toxicitate	**Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului**
Toxicitate hematologică în timpul unui ciclu • Dacă în ciclul anterior se observă neutropenie sau trombocitopenie prelungită de grad 4 sau trombocitopenie cu hemoragie	În următorul ciclu trebuie avută în vedere scăderea dozei de melfalan cu 25%.
• Dacă numărul de trombocite ≤ 30 x 10^9/l sau NAN ≤ 0,75 x 10^9/l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1)	Terapia cu bortezomib trebuie întreruptă
• Dacă nu sunt administrate mai multe doze de bortezomib dintr-un ciclu (≥ 3 doze în timpul administrării de două ori pe săptămână sau ≥ 2 doze în timpul administrării o dată pe săptămână)	Doza de bortezomib trebuie scăzută cu un nivel (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2)
Toxicitate alta decât cea hematologică de gradul ≥ 3	Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). Pentru durere neuropatică şi/sau neuropatie periferică asociate cu bortezomib, se menţine şi/sau se modifică bortezomib după cum este prezentat în tabelul 1.

Pentru informaţii suplimentare privind melfalan şi prednison, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

<u>Doze la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducţie)</u>

Asocierea terapeutică cu dexametazonă

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib.
Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injectare intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Această perioadă de 4-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doza de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib.
Talidomida se administrează pe cale orală în doza de 50 mg zilnic în zilele 1-14 şi, dacă este tolerată, doza este crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28 şi apoi, poate fi crescută la 200 mg zilnic începând cu ciclul 2 (a se vedea tabelul 4).
Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienţii care au cel puţin un răspuns parţial.

Tabelul 4: Doze pentru asocierea terapeutică cu bortezomib la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

B+Dx	**Ciclurile 1 până la 4**				
	Săptămâna	**1**	**2**	**3**	
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	**Ciclul 1**				
	Săptămâna	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 50 mg	Zilnic	Zilnic	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclurile 2 până la 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 200 mg[a]	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-

B = bortezomib; Dx = dexametazonă; T = talidomidă
[a] Doza de talidomidă este crescută la 100 mg din săptămâna-3 a ciclului doar dacă este tolerată doza de 50 mg şi la 200 mg din ciclul 2 în cazul în care doza de 100 mg este tolerată.
[b] Pacienţilor care obţin cel puţin un răspuns parţial după 4 cicluri li se pot administra 6 cicluri

Ajustarea dozei la pacienţii care sunt eligibili pentru transplant
Pentru ajustările dozei de bortezomib trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei prezentate pentru monoterapie.
În plus, când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere reducerea corespunzătoare a dozei acesta în cazul apariţiei toxicităţilor, în conformitate cu recomandările din Rezumatul caracteristicilor produsului.

<u>Doze la pacienţi cu limfom cu celule de mantă (LCM) netrataţi anterior</u>
Asocierea terapeutică cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP)
Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează prin injecţie intravenoasă sau subcutanată la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două

săptămâni, în zilele 1, 4, 8, şi 11, urmată de o perioadă de pauză de 10 zile în zilele 12-21. Această perioadă de 3-săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă administrarea a şase cicluri de bortezomib, deşi în cazul pacienţilor care înregistrează răspuns pentru prima dată în ciclul 6, se pot administra încă două cicluri suplimentare de bortezomib. Trebuie să treacă cel puţin 72 de ore între dozele consecutive de bortezomib.

Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib cu durata de 3 săptămâni, prin perfuzie intravenoasă: rituximab la doza de 375 mg/m^2, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m^2 şi doxorubicină la doza de 50 mg/m^2.
Prednison se administrează oral la doza de 100 mg/m^2 în zilele 1, 2, 3, 4 şi 5 ale fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului administrat pacienţilor cu limfom cu celule de mantă netrataţi anterior
Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 100000 celule/µL, iar numărul absolut de neutrofile (ANC) trebuie să fie ≥ 1500 celule/µL
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75000 celule/µL la pacienții cu infiltraţii la nivelul măduvei osoase sau la cei cu sechestrare splenică
- Hemoglobina ≥ 8 g/dL
- Toxicităţile non-hematologice trebuie să se fi remis la gradul 1 sau la nivelul iniţial.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariţia oricăror toxicităţi non-hematologice ≥ grad 3 asociate tratamentului cu bortezomib (cu excepţia neuropatiei) sau a toxicităţilor hematologice ≥ grad 3 (vezi şi pct. 4.4). Pentru ajustarea dozei vezi tabelul 5 de mai jos.
În cazul toxicităţilor hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii standard locale. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament. Trebuie avută în vedere transfuzia de trombocite pentru tratamentul trombocitopeniei în cazurile în care este clinic indicată.

Tabelul 5: Ajustări ale dozei în timpul tratamentului la pacienţi cu limfom cu celule de mantă netratat anterior

Toxicitate	**Modificarea sau amânarea dozei**
Toxicitate hematologică	
- Neutropenie ≥ grad 3 însoţită de febră, neutropenie de grad 4 ce durează peste 7 zile, număr de trombocite < 10000 celule/µl	Terapia cu bortezomib trebuie amânată timp de până la 2-săptămâni până când pacientul are ANC ≥ 750 celule/µl şi un număr de trombocite ≥ 25000 celule/µl. - Dacă, după amânarea tratamentului cu bortezomib toxicitatea nu se remite, aşa cum este definit mai sus, atunci tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt. - Dacă toxicitatea se remite, adică pacientul are ANC ≥ 750 celule/µl şi număr de trombocite ≥ 25000 celule/µl, tratamentul cu bortezomib se poate reiniţia la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2).
- Dacă numărul de trombocite < 25000 celule/µl sau ANC < 750 celule/µl în ziua de administrare a bortezomib (în afară de Ziua 1 a fiecărui ciclu)	Terapia cu bortezomib trebuie amânată
Toxicităţi non-hematologice de grad ≥ 3 considerate ca fiind asociate bortezomib	Terapia cu bortezomib trebuie amânată până la remisiunea simptomelor de toxicitate la gradul 2 sau mai bine. Apoi, tratamentul cu bortezomib se poate reiniţia la o doză scăzută cu o treaptă (de la

	1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). În cazul durerii neuropate şi/sau neuropatiei periferice asociate terapiei cu bortezomib, aceasta trebuie amânată şi/sau modificată după cum este prezentat în tabelul 1.

În plus, dacă bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere scăderea corespunzătoare a dozei acestor medicamente în cazul apariţiei toxicităţilor, conform recomandărilor din Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici
Nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani cu mielom multiplu sau limfom cu celule de mantă.
Nu există studii privind utilizarea bortezomib la pacienții vârstnici cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice. Prin urmare, la această categorie de pacienţi nu se pot face recomandări privind doza. Într-un studiu, la pacienţii netratati anterior pentru limfom cu celule de mantă, 42,9% și 10,4% dintre pacienții expuși la bortezomib au avut vârste cuprinse între 65-74 ani și respectiv ≥ 75 de ani. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, ambele regimuri, BR-CAP, precum și R-CHOP, au fost mai puțin bine tolerate (vezi pct 4.8).

Disfuncţie hepatică
Pacienţii cu disfuncţie hepatică uşoară nu necesită ajustarea dozei şi trebuie trataţi cu doza recomandată. La pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă la care trebuie iniţiat tratamentul cu bortezomib cu o doză scăzută de 0,7 mg/m^2 per administrare în cursul primului ciclu de tratament, poate fi luată în considerare creşterea ulterioară a dozei la 1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2, în funcţie de tolerabilitatea pacientului (vezi tabelul 6 şi pct. 4.4 şi 5.2).

Tabelul 6: Modificarea dozei iniţiale recomandate de bortezomib la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul insuficienței hepatice*	**Valorile bilirubinemiei**	**Valorile serice ale TGO (AST)**	**Modificarea dozei inițiale**
Ușoară	≤ 1,0 x LSVN	> LSVN	Niciuna
	> 1,0x-1,5 x LSVN	Oricare	Nicuna
Moderată	> 1,5 x-3 x LSVN	Oricare	Se reduce doza de bortezomib la 0,7 mg/m^2 în primul ciclu de tratament. Se va lua în considerare creşterea dozei la 1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2 în următoarele cicluri terapeutice în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
Severă	> 3 x LSVN	Oricare	

Abrevieri: TGO = transaminaza glutamil oxalacetică serică;
AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale
* Pe baza clasificării Grupului de Lucru privind Disfuncţia de Organ din cadrul NCI pentru încadrarea tipului de insuficienţă hepatică (uşoară, moderată, severă).

Disfuncţia renală
La pacienţii cu disfuncţie renală uşoară până la moderată [Clearance-ul Creatininei (ClCr) > 20 ml/min şi 1,73 m²] farmacocinetica bortezomibului nu este influenţată; prin urmare, la aceşti pacienţi nu este necesară modificarea dozei. Nu se cunoaşte dacă farmacocinetica bortezomib este influenţată la pacienţii cu insuficienţă renală severă care nu efectuează şedinţe de dializă (ClCr < 20 ml/min şi 1,73 m²). Deoarece dializa poate scădea concentraţia plasmatică de bortezomib, bortezomib trebuie administrat după dializă (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea bortezomib nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozajul.

Mod de administrare

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat numai pentru administrare intravenoasă.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă este destinat pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Nu trebuie folosite alte căi de administrare pentru bortezomib. Administrarea intratecală a condus la deces.

Injecţie intravenoasă
Soluţia reconstituită de bortezomib se administrează sub formă de injecţie intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat periferic sau central, urmată de spălare cu o soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minimum 72 de ore.

Injecţie subcutanată
Soluția reconstituită de bortezomib se administrează subcutanat în coapse (dreaptă sau stângă) sau în abdomen (partea dreaptă sau partea stângă). Soluţia trebuie injectată subcutanat, într-un unghi de 45-90°. Locurile de injectare trebuie schimbate pentru injectări succesive.

Dacă ulterior injectării subcutanate de bortezomib apar reacţii locale la nivelul locului de injectare, fie se poate administra subcutanat o soluţie cu o concetraţie mai mică de bortezomib (bortezomib se reconstituie la 1 mg/ml în loc de 2,5 mg/ml) sau se recomandă trecerea la injectare intravenoasă.

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente pentru instrucţiuni de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alt medicament, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente pentru contraindicaţii suplimentare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente, înainte de iniţierea tratamentului cu bortezomib. Atunci când se utilizează talidomida, este necesară o atenţie deosebită în vederea depistării sarcinii şi a necesităţii prevenirii acesteia (vezi pct. 4.6).

Administrare intratecală
Au existat cazuri de deces ca urmare a administrării intratecale inadecvate a bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă se administrează numai pe cale intravenoasă, în timp ce Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se

administrează pe cale intravenoasă sau subcutanată. Bortezomib nu trebuie administrat pe cale intratecală.

Toxicitate gastro-intestinală
Efectele toxice gastro-intestinale, incluzând greaţă, diaree, vărsături şi constipaţie sunt foarte frecvente în timpul tratamentului cu bortezomib. Mai puţin frecvent au fost raportate cazuri de ileus (vezi pct. 4.8). De aceea pacienţii cu constipaţie trebuie atent monitorizaţi.

Toxicitate hematologică
Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu efecte toxice hematologice (trombocitopenie, neutropenie şi anemie). În studiile desfăşurate la pacienţi cu mielom multiplu recidivant care au fost trataţi cu bortezomib şi la pacienţii cu LCM netrataţi anterior cărora li s-a administrat bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP), unul din cele mai frecvente efecte toxice hematologice a fost trombocitopenia tranzitorie. Valoarea trombocitelor era cea mai scăzută în ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib şi de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. Nu s-a evidenţiat trombocitopenie cumulativă. Valoarea medie a numărului minim de trombocite determinat a fost de aproximativ 40% din valoarea iniţială în studiile cu monoterapie în mielomul multiplu şi de 50% în studiul pentru LCM. La pacienţii cu mielom în stadiu avansat severitatea trombocitopeniei s-a corelat cu numărul de trombocite anterior tratamentului: la pacienţii cu număr iniţial de trombocite < 75000/µl, 90% din 21 pacienţi au prezentat în timpul studiului număr de trombocite ≤ 25000/µl, inclusiv 14% cu < 10000/µl; spre deosebire, la pacienţii cu un număr iniţial de trombocite > 75000/µl, numai 14% din 309 pacienţi au prezentat în timpul studiului un număr de trombocite ≤ 25000/µl.

La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), s-a observat o frecvenţă crescută (56,7% comparativ cu 5,8%) de apariţie a trombocitopeniei de grad ≥ 3 la grupul de tratament cu bortezomib (BR-CAP) comparativ cu grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP]). Cele două grupuri de tratament au fost similare în ceea ce priveşte incidenţa globală a evenimentelor hemoragice de toate gradele (6,3% în grupul de tratament BR-CAP şi 5,0% în grupul R-CHOP) precum şi a evenimentelor hemoragice de grad 3 şi superior (BR-CAP: 4 pacienţi [1,7%]; R-CHOP: 3 pacienţi [1,2%]). În grupul de tratament cu BR-CAP, 22,5% dintre pacienţi au primit transfuzii cu trombocite comparativ cu 2,9% din pacienţii din grupul de tratament cu R CHOP.

Hemoragiile gastro-intestinale şi intracerebrale au fost raportate în asociere cu terapia cu bortezomib. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib. Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/µl sau în cazul asocierii cu melfalan şi prednison, dacă numărul de trombocite este ≤ 30000/µl (vezi pct. 4.2). Beneficiul potenţial al tratamentului trebuie evaluat atent comparativ cu riscurile, în special în cazul trombocitopeniei moderate până la severă şi a factorilor de risc pentru hemoragie.

Hemoleucograma completă (HLG), inclusiv formula leucocitară și numărătoarea trombocitelor, trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului cu bortezomib. Transfuzia de trombocite trebuie avută în vedere atunci când este clinic indicată (vezi pct. 4.2).

La pacienţii cu LCM, s-a observat neutropenie tranzitorie reversibilă între ciclurile de tratament, fără dovezi de neutropenie cumulativă. Valoarea neutrofilelor era cea mai scăzută în Ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib şi de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. În studiul LYM-3002, s-au administrat factori de stimulare a coloniilor la 78% dintre pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP şi la 61% dintre pacienţii din braţul de tratament cu R-CHOP. Deoarece pacienţii cu neutropenie prezintă un risc crescut de infecţii, aceştia trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de infecţie şi trebuie trataţi cu promptitudine. În cazul toxicităţilor hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii locale standard. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament (vezi pct 4.2).

Reactivarea virusului Herpes zoster
Profilaxia antivirală este recomandată la pacienţii trataţi cu bortezomib. Într-un studiu clinic de Fază III efectuat la pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, incidenţa globală a reactivării virusului herpes zoster a fost mai frecventă la pacienţii trataţi cu Bortezomib+Melfalan+Prednison comparativ cu Melfalan+Prednison (14% comparativ cu 4%).
La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), incidenţa infecţiilor cu virusul herpes zoster a fost de 6,7% în braţul de tratament cu BR-CAP şi de 1,2% în braţul de tratament cu R-CHOP (vezi pct. 4.8).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)
În cazurile când rituximab este utilizat în asociere cu bortezomib, înainte de iniţierea tratamentului trebuie să se efectueze întotdeauna screening-ul pentru VHB la pacienţii cu risc de infecţie cu VHB. Purtătorii de hepatita B şi pacienţii cu antecedente de hepatită B trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor clinice şi de laborator de infecţie activă cu VHB în timpul şi după terapia de asociere cu rituximab şi bortezomib. Trebuie avută în vedere profilaxia antivirală. Consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informaţii suplimentare.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
Au fost raportate la pacienţii în tratament cu bortezomib, cazuri foarte rare de cauză necunoscută de infecţie cu virus John Cunningham (JC), determinând LMP şi deces. Pacienţilor diagnosticaţi cu LMP li s-a administrat anterior sau concomitent tratament imunosupresor. Cele mai multe cazuri de LMP au fost diagnosticate nu mai târziu de 12 luni de la administrarea primei doze de bortezomib. Pacienţii trebuie monitorizaţi la intervale regulate de timp pentru orice simptome sau semne neurologice noi sau agravate care ar putea sugera LMP ca parte a diagnosticului diferenţial al problemelor de la nivel SNC. Dacă se suspectează un diagnostic de LMP, pacienţii trebuie să se adreseze unui specialist în LMP şi trebuie iniţiate măsuri corespunzătoare de diagnostic pentru LMP. Se întrerupe tratamentul cu bortezomib în cazul în care LMP este diagnosticat.

Neuropatie periferică
Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu neuropatie periferică predominant senzorială. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri de neuropatie motorie severă cu sau fără neuropatie periferică senzorială. Incidenţa neuropatiei periferice creşte la începutul tratamentului şi s-a observat că este maximă în timpul ciclului 5 de tratament.

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor pentru simptome de neuropatie cum sunt senzaţie de arsură, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, disconfort, durere neuropatică sau senzaţie de slăbiciune.

În cadrul studiului de Fază III care a comparat bortezomib administrat intravenos şi administrat subcutanat, incidenţa evenimentelor de neuropatie periferică de grad ≥ 2 a fost de 24% pentru grupul la care tratamentul s-a administrat prin injecţie subcutanată şi de 41% pentru grupul la care tratamentul s-a administrat prin injecţie intravenoasă (p = 0,0124). Neuropatia periferică de grad ≥ 3 a apărut la 6% dintre pacienţii din grupul de tratament cu administrare subcutanată în comparaţie cu 16% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă (p = 0,0264). Incidenţa neuropatiei periferice de toate gradele în cazul administrării intravenoase de bortezomib a fost mai redusă în studiile anterioare cu bortezomib administrat intravenos în comparaţie cu studiul MMY-3021.

Pacienţii la care apare sau se agravează neuropatia periferică, trebuie supuşi unei evaluări neurologice şi pot necesita ajustarea dozei, a schemei de tratament sau a căii de administrare la cea subcutanată (vezi pct. 4.2). Neuropatia a fost tratată cu terapie de susţinere şi alte terapii.

La pacienţii cărora li se administrează bortezomib în asociere cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu neuropatia (de exemplu talidomidă) trebuie avută în vedere monitorizarea precoce şi regulată a simptomelor de neuropatie cauzată de tratament, împreună cu o evaluare neurologică şi trebuie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului.

În anumite cazuri există şi o componentă de neuropatie vegetativă cu reacţii adverse cum sunt hipotensiunea arterială ortostatică şi constipaţia severă cu ileus, în plus faţă de neuropatia periferică.

Informaţiile despre neuropatia vegetativă şi rolul acesteia la aceste reacţii adverse sunt limitate.

Convulsii
La pacienţii fără antecedente de convulsii sau epilepsie s-au raportat mai puţin frecvent convulsiile. Când se tratează pacienţi cu orice factori de risc pentru convulsii, sunt necesare precauţii speciale.

Hipotensiune arterială
Tratamentul cu bortezomib se asociază frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi apar în timpul tratamentului. La pacienţii la care a apărut hipotensiune arterială ortostatică în timpul tratamentului cu bortezomib (injectare intravenoasă) nu s-a evidenţiat existenţa hipotensiunii arteriale ortostatice anterior tratamentului cu bortezomib. La majoritatea pacienţilor a fost necesar un tratament pentru hipotensiunea arterială ortostatică. O mică parte dintre pacienţii cu hipotensiune arterială ortostatică au prezentat episoade de sincopă. Hipotensiunea arterială ortostatică/posturală nu a avut o legătură strânsă cu administrarea în bolus a medicamentului bortezomib. Nu se cunoaşte mecanismul acestui efect, deşi o componentă poate fi datorată neuropatiei vegetative. Neuropatia vegetativă poate avea legătură cu bortezomibul sau bortezomibul poate agrava o afecţiune preexistentă, cum este neuropatia diabetică sau amiloidă. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de sincopă şi la care se administrează medicamente cunoscute ca fiind asociate cu hipotensiunea arterială; sau la pacienţii deshidrataţi din cauza diareei sau a vărsăturilor recurente. Tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice/posturale poate include ajustarea dozelor de antihipertensive, rehidratarea sau administrarea de mineralocorticoizi şi/sau de simpatomimetice. Pacienţii trebuie instruiţi să se adreseze medicului dacă apar simptome de ameţeală, confuzie sau leşin.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
Au fost raportate cazuri de *SEPR* la pacienţii cărora li s-a administrat bortezomib. *SEPR* este o boală neurologică rară, cu evoluţie rapidă, deseori reversibilă, care se manifestă prin crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, letargie, confuzie, cecitate şi alte tulburări neurologice şi oculare. Imagistica cerebrală, de preferinţă imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), este utilizată pentru a confirma diagnosticul. La pacienţii care dezvoltă SEPR, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

Insuficienţă cardiacă
În timpul tratamentului cu bortezomib s-au raportat dezvoltarea în mod acut sau agravarea insuficienţei cardiace congestive şi/sau apariţia scăderii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Retenţia lichidiană poate fi un factor predispozant pentru semnele şi simptomele de insuficienţă cardiacă. Pacienţii cu factori de risc pentru cardiopatie sau cardiopatie prezentă trebuie monitorizaţi atent.

Electrocardiograma
În studii clinice s-au observat cazuri izolate de prelungire a intervalului QT, fără a fi stabilită cauza.

Tulburări pulmonare
La pacienţii trataţi cu bortezomib s-au raportat rar boli pulmonare infiltrative difuze acute de etiologie necunoscută precum pneumonie, pneumonie interstiţială, infiltrat pulmonar şi sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste evenimente au fost letale. Se recomandă efectuarea unei radiografii toracice înainte de iniţierea tratamentului pentru a servi ca referinţă pentru eventuale modificări pulmonare post tratament.

În eventualitatea unor simptome pulmonare noi sau agravate (de exemplu tuse, dispnee) trebuie evaluat prompt diagnosticul şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Înainte de a continua terapia cu bortezomib trebuie luat în considerare raportul risc/beneficiu.

Într-un studiu clinic, doi pacienţi (din doi) la care s-au administrat doze mari de citarabină (2 g/m^2 pe zi) în perfuzie continuă timp de 24 ore, în asociere cu daunorubicină şi bortezomib, pentru leucemie mieloidă acută recidivată, au decedat prin SDRA la scurt timp de la debutul tratamentului şi studiul a fost încheiat. De aceea, acest regim specific cu administrare concomitentă de citarabină în doze mari (2 g/m^2 pe zi) prin perfuzie continuă pe durata a 24 de ore, nu este recomandat.

Disfuncţie renală
Complicaţiile renale sunt frecvente la pacienţii cu mielom multiplu. Pacienţii cu disfuncţie renală trebuie monitorizaţi atent (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Disfuncţie hepatică
Bortezomib este metabolizat de enzimele hepatice. Expunerea la bortezomib este crescută la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă; aceşti pacienţi trebuie trataţi cu doze scăzute de bortezomib şi monitorizaţi atent pentru toxicitate (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Reacţii hepatice
S-au raportat cazuri rare de insuficienţă hepatică la pacienţii trataţi cu bortezomib şi cărora li s-au administrat concomitent medicamente şi care aveau boli grave asociate. Alte reacţii hepatice raportate includ creşteri ale valorilor enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie şi hepatită. Aceste modificări pot fi reversibile după întreruperea tratamentului cu bortezomib (vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală
Deoarece bortezomib este o substanţă citotoxică, poate distruge rapid plasmocitele maligne şi celulele LCM şi pot să apară complicaţiile sindromului de liză tumorală. Pacienţii cu impregnare neoplazică mare anterior tratamentului sunt expuşi riscului de sindrom de liză tumorală. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent şi trebuie luate precauţiile adecvate.

Administrarea concomitentă de medicamente
Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent când li se administrează bortezomib în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Se recomandă prudenţă când bortezomibul se administrează în asociere cu substraturi ale enzimelor CYP3A4 sau CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

La pacienţii la care se administrează oral medicamente hipoglicemiante este necesară confirmarea unei funcţii hepatice normale şi trebuie manifestată prudenţă (vezi pct. 4.5).

Reacţii potenţial mediate prin complexe imune
S-au raportat, mai puţin frecvent, reacţii potenţial mediate prin complexe imune, cum ar fi reacţii de tip boala serului, poliartrită cu erupţii cutanate tranzitorii şi glomerulonefrită proliferativă. Dacă apar reacţii grave, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* demonstrează că bortezomib este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Având ca argument contribuţia limitată (7%) a CYP2D6 la metabolizarea bortezomibului, nu se aşteaptă ca fenotipul metabolizatorului slab al CYP2D6 să afecteze distribuţia generală a bortezomibului.

Un studiu de interacţiune medicamentoasă de evaluare a efectului ketoconazolului, un inhibitor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o creştere medie a ASC pentru bortezomib de 35% (IÎ$_{90\%}$ [1,032 la 1,772], bazat pe datele de la 12 pacienţi. De aceea, pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi atunci când li se administrează bortezomib concomitent cu inhibitori potenţi ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, ritonavir).

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului omeprazolului, un inhibitor potent al CYP2C19 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat un efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 17 pacienţi.

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului rifampicinei, un inductor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o scădere medie a ASC pentru bortezomib de 45%, bazat pe datele obţinute de la 6 pacienţi. De aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a bortezomib cu inductori potenţi de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital şi sunătoare), din moment ce eficacitatea poate fi scăzută.

În acelaşi studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului dexametazonei, un inductor mai slab al CYP3A4, asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 7 pacienţi.

Un studiu de interacţiune medicamentoasă efectuat pentru evaluarea efectului melfalan-prednison asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos) a demonstrat o creştere a ASC medie a bortezomib de 17%, pe baza datelor obţinute de la 21 pacienţi. Aceasta nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

În timpul studiilor clinice, la pacienţii diabetici trataţi cu medicamente antidiabetice orale s-au raportat mai puţin frecvent şi frecvent hipoglicemie şi hiperglicemie. Pacienţii trataţi cu antidiabetice orale şi la care se administrează bortezomib pot necesita monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozei de antidiabetice orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepţia la bărbaţi şi femei
Din cauza potențialului genotoxic al bortezomib (vezi pct. 5.3), femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să evite să rămână însărcinate în timpul tratamentului cu bortezomib și timp de 8 luni după terminarea tratamentului. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în timpul tratamentului cu bortezomib și timp de 5 luni după terminarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

Sarcina
Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la bortezomib în timpul sarcinii. Potenţialul teratogen al bortezomibului nu a fost complet studiat.

În studiile preclinice, la cele mai mari doze tolerate de femelele gestante bortezomibul nu a prezentat efecte asupra dezvoltării embrionului/fetusului la şobolan şi iepure. Nu s-au efectuat studii la animale pentru a se determina efectele bortezomib asupra naşterii şi dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Bortezomib nu trebuie administrat în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu bortezomib.
Dacă bortezomib se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată despre riscurile potenţiale pentru făt.

Talidomida este o substanţă activă cu efect teratogen cunoscut la om, care produce malformaţii congenitale care pun în pericol viaţa. Talidomida este contraindicată în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite criteriile din programul de prevenire a sarcinii. Pacienţii la care se administrează bortezomib în asociere cu talidomida trebuie să participe la programul de prevenire a sarcinii în timpul utilizării talidomidei. Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru talidomidă.

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă bortezomib se elimină în laptele matern. Din cauza potenţialului medicamentului bortezomib de a determina reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu bortezomib.

Fertilitatea
Nu a fost studiată fertilitatea la utilizarea bortezomib (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului genotoxic al bortezomibului (vezi pct. 5.3), pacienții bărbați trebuie să solicite consiliere în ceea ce privește conservarea materialului seminal (spermei), iar femeile cu potențial fertil trebuie să solicite consiliere cu privire la crioconservarea ovulelor (ovocitelor) înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bortezomib poate avea o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.
Bortezomib poate fi asociat foarte frecvent cu oboseală, frecvent cu ameţeli, mai puţin frecvent cu sincopă şi frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală sau cu vedere înceţoşată. În consecinţă, pacienţii trebuie să fie prudenţi când conduc vehicule sau folosesc utilaje și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste simptome (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Reacţiile adverse grave mai puţin frecvente raportate în timpul tratamentului cu bortezomib includ insuficienţa cardiacă, sindromul de liză tumorală, hipertensiunea pulmonară, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă, afecţiunile pulmonare infiltrative difuze acute şi, rar, neuropatia vegetativă.
Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu bortezomib sunt greaţa, diareea, constipaţia, vărsăturile, fatigabilitatea, febra, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferică (inclusiv senzorială), cefaleea, parestezia, scăderea apetitului alimentar, dispneea, erupţia cutanată tranzitorie, herpesul zoster şi mialgia.

Lista tabelară a reacţiilor adverse
Mielom multiplu
Reacţiile adverse menţionate în tabelul 7 au fost considerate de către investigatori a avea cel puţin o relaţie cauzală, posibilă sau probabilă cu bortezomib. Aceste reacţii adverse au la bază un set integrat de date ce provin de la 5476 pacienţi dintre care 3996 pacienţi au fost trataţi cu bortezomib în doză de 1,3 mg/m^2 şi au fost incluşi în tabelul 7.
La nivel global, bortezomib a fost administrat la 3974 de pacienţi pentru tratamentul mielomului multiplu.

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos fiind clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100, < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Tabelul 7 a fost generat utilizând versiunea 14.1 MedDRA.
Reacţiile adverse apărute ulterior punerii pe piaţă şi care nu au fost observate în studiile clinice sunt, de asemenea, incluse.

Tabelul 7: Reacţii adverse la pacienţii cu mielom multiplu trataţi cu bortezomib în studii clinice şi toate reacţiile adverse apărute după punerea pe piaţă, indiferent de indicaţie[#]

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	**Frecvența**	**Reacția adversă**
Infecții și infestări	Frecvente	Herpes zoster (inclusiv difuz şi oftalmic), pneumonie*, Herpes simplex*, infecţie fungică*
	Mai puțin frecvente	Infecţie*, infecţii bacteriene*, infecţii virale*, sepsis (inclusiv șoc septic)*, bronhopneumonie, infecţie cu virusul herpetic*, meningoencefalită herpetică[#], bacteriemie (inclusiv stafilococică), orjelet, gripă, celulită, infecţii asociate dispozitivului, infecţii cutanate*, infecţie auriculară*, infecţie stafilococică*, infecţie dentară*
	Rare	Meningită (inclusiv bacteriană), infecţie cu virus Epstein-Barr, herpes genital, amigdalită, mastoidită, sindrom de oboseală postvirală
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi	Rare	Afecţiune neoplazică malignă, leucemie plasmocitară, carcinom renocelular, formaţiune tumorală, micoză fungică, tumori benigne*

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvența	Reacția adversă
polipi)		
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie*, anemie*
	Frecvente	Leucopenie*, limfopenie*
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie*, neutropenie febrilă, coagulopatie*, leucocitoză*, limfadenopatie, anemie hemolitică#
	Rare	Coagulare intravasculară diseminată, trombocitoză*, sindrom de hipervâscozitate, tulburări trombocitare NOS, microangiopatie trombotică (inclusiv purpură trombocitopenică)#, tulburări hematologice NOS, diateză hemoragică, infiltrat limfocitar
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Angioedem#, hipersensibilitate*
	Rare	Şoc anafilactic, amiloidoză, reacţii potenţial mediate prin complexe imune de tip III
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Sindrom Cushing*, hipertiroidism*, secreţie inadecvată de hormon antidiuretic
	Rare	Hipotiroidism
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	Deshidratare, hipokaliemie*, hiponatremie*, valori anormale ale glicemiei*, hipocalcemie*, anomalii enzimatice*
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală, dezvoltare insuficientă*, hipomagnezemie*, hipofosfatemie*, hiperkaliemie*, hipercalcemie*, hipernatremie*, anomalii ale acidului uric*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Rare	Hipermagnezemie*, acidoză, dezechilibru electrolitic*, hipervolemie, hipocloremie*, hipovolemie, hipercloremie*, hiperfosfatemie*, tulburări metabolice, deficit al complexului de vitamine B, deficit de vitamină B 12, gută, creştere a apetitului alimentar, intoleranţă la alcool etilic
Tulburări Psihice	Frecvente	Modificări şi tulburări ale dispoziţiei*, tulburare de anxietate*, tulburări de somn şi dereglări ale somnului*
	Mai puțin frecvente	Tulburări mentale*, halucinaţii*, tulburare psihotică*, confuzie*, nelinişte
	Rare	Ideaţie suicidară*, tulburare de adaptare, delir, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatii*, neuropatie senzorială periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatie motorie*, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), ameţeli*, disgeuzie*, letargie, cefalee*
	Mai puțin frecvente	Tremor, neuropatie senzitivo-motorie periferică, diskinezie*, tulburări de echilibru şi coordonare cerebeloase*, pierdere a memoriei (excepţie demenţa)*, encefalopatie*, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă#, neurotoxicitate, convulsii*, nevralgie post herpetică, tulburări de vorbire*, sindromul picioarelor neliniştite, migrenă, lombosciatică, tulburări de atenţie, anomalii ale reflexelor*, parosmie
	Rare	Hemoragie cerebrală*, hemoragie intracraniană (inclusiv subarahnoidiană)*, edem cerebral, atac ischemic tranzitoriu, comă, dezechilibru al sistemului nervos vegetativ, neuropatie vegetativă, paralizie de nervi cranieni*, paralizie*, pareză*, presincopă, sindrom de trunchi cerebral, tulburare cerebrovasculară, leziune a rădăcinii nervoase, hiperactivitate

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
		psihomotorie, compresie medulară, tulburări cognitive NOS, disfuncţii motorii, tulburări ale sistemului nervos NOS, radiculită, salivare, hipotonie, sindrom Guillain-Barré#, polineuropatie demielinizantă#
Tulburări oculare	Frecvente	Tumefacţii oculare*, tulburări de vedere*, conjunctivită*
	Mai puțin frecvente	Hemoragii oculare*, infecţii palpebrale*, şalazion#, blefarită#, inflamaţii oculare*, diplopie, xeroftalmie*, iritaţii oculare*, dureri oculare, creştere a secreţiei lacrimale, secreţii oculare
	Rare	Leziuni ale corneei*, exoftalmie, retinită, scotom, tulburări oculare (inclusiv palpebrale) NOS, dacrioadenită dobândită, fotofobie, fotopsie, neuropatie optică#, diferite grade ale scăderii acuităţii vizuale (mergând până la cecitate)*
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij*
	Mai puțin frecvente	Disacuzie (inclusiv tinitus)*, deficit de auz (până la şi inclusiv surditate), disconfort la nivelul urechii*
	Rare	Hemoragii auriculare, neuronită vestibulară, tulburări acustice NOS
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tamponadă cardiacă#, stop cardiopulmonar*, fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), insuficienţă cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă ventriculară stângă şi dreaptă)*, aritmii*, tahicardie*, palpitaţii, angină pectorală, pericardită (inclusiv efuzie pericardică)*, cardiomiopatie*, disfuncţii ventriculare*, bradicardie
	Rare	Flutter atrial, infarct miocardic*, bloc atrioventricular*, afecţiuni cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen), torsada vârfurilor, angină instabilă, boli valvulare cardiace*, insuficienţă coronariană, stop sinusal
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială*
	Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular#, tromboză venoasă profundă*, hemoragii, tromboflebită (inclusiv superficială), colaps circulator (inclusiv şoc hipovolemic), flebită, hiperemie facială*, hematoame (inclusiv perirenale)*, insuficienţa circulaţiei periferice*, vasculită, hiperemie (inclusiv oculară)*
	Rare	Embolie periferică, limfedem, paloare, eritromelalgie, vasodilataţie, modificări de culoare la nivelul venelor, insuficienţă venoasă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, epistaxis, infecţii ale căilor respiratorii superioare/inferioare*, tuse*
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară, efuziuni pleurale, edem pulmonar (inclusiv acut), hemoragie pulmonară alveolară#, bronhospasm, boală pulmonară obstructivă cronică*, hipoxemie*, congestie a căilor respiratorii*, hipoxie, pleurezie*, sughiţ, rinoree, disfonie, wheezing
	Rare	Insuficienţă respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută, apnee, pneumotorax, atelectazie, hipertensiune pulmonară, hemoptizie, hiperventilaţie, ortopnee, pneumonită, alcaloză respiratorie, tahipnee, fibroză pulmonară, afecţiuni bronşice*, hipocapnie*, boală pulmonară interstiţială, infiltraţie pulmonară, constricţie la nivelul gâtului, senzaţie de uscăciune a gâtului, secreţii crescute ale căilor respiratorii superioare, iritaţie a gâtului, sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome precum greaţă şi vărsături*, diaree*, constipaţie
	Frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (inclusiv ale mucoaselor)*, dispepsie, stomatită*, distensie abdominală, dureri orofaringiene*, dureri abdominale (inclusiv dureri gastro-intestinale şi splenice)*, afecţiuni ale cavităţii bucale*, flatulenţă
	Mai puțin frecvente	Pancreatită (inclusiv cronică)*, hematemeză, inflamaţia buzelor*, ocluzie gastro-intestinală (inclusiv ocluzie la nivelul intestinului subţire, ileus)*, disconfort abdominal, ulceraţii bucale*, enterită*, gastrită*, hemoragii gingivale, boală de reflux gastro-esofagian*, colită (inclusiv colită cu clostridium difficile)*, colită ischemică#, inflamaţie gastro-intestinală*, disfagii, sindrom de colon iritabil, tulburări gastro-intestinale NOS, limbă încărcată, tulburări de motilitate gastro-intestinală*, tulburări ale glandelor salivare*
	Rare	Pancreatită acută, peritonită*, edem lingual*, ascită, esofagită, cheilită, incontinenţă fecală, atonia sfincterului anal, fecalom*, ulceraţie şi perforaţie gastro-intestială*, hipertrofie gingivală, megacolon, secreţii rectale, pustule orofaringiene*, dureri la nivelul buzelor, periodontită, fisuri anale, tulburări ale tranzitului intestinal, proctalgie, fecale anormale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale enzimelor hepatice*
	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice), hepatită*, colestază
	Rare	Insuficienţă hepatică, hepatomegalie, sindrom Budd-Chiari, hepatită cu Citomegalovirus, hemoragie hepatică, colelitiază
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupţii cutanate tranzitorii* prurit*, eritem, xerodermie
	Mai puțin frecvente	Eritem polimorf, urticarie, dermatoză acută neutrofilică febrilă, erupţie cutanată toxică, necroliză epidermică toxică#, sindrom Stevens-Johnson#, dermatită*, afecţiuni ale părului*, peteşii, echimoze, leziuni cutanate, purpură, formaţiune tumorală cutanată*, psoriazis, hiperhidroză, transpiraţii nocturne, ulcer de decubit#, acnee*, pustule*, tulburări de pigmentare*
	Rare	Reacţie cutanată, infiltraţie limfocitară Jessner, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, hemoragii subcutanate, livedo reticularis, induraţii cutanate, vezicule, reacţii de fotosensibilizare, seboree, transpiraţii reci, afecţiuni cutanate NOS, eritroză, ulcer cutanat, boli ale unghiilor
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice*
	Frecvente	Spasme musculare*, dureri la nivelul extremităţilor, slăbiciune musculară
	Mai puțin frecvente	Crampe musculare, tumefierea articulaţiilor, artrită*, rigiditatea articulaţiilor, miopatie*, senzaţie de greutate
	Rare	Rabdomioliză, sindromul articulaţiei temporomandibulare, fistule, efuziune articulară, dureri la nivelul maxilarului, tulburări osoase, infecţii şi inflamaţii la nivelul ţesutului musculoscheletic şi conjunctiv*, chist sinovial
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Disfuncţie renală*
	Mai puțin frecvente	Insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică*, infecţii ale căilor urinare*, semne şi simptome ale căilor urinare*, hematurie*, retenţie de urină, tulburări de micţiune*,

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvenţa	Reacţia adversă
		proteinurie, azotemie, oligurie*, polakiurie
	Rare	Iritaţia vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Hemoragii vaginale, dureri genitale*, disfuncţii erectile
	Rare	Afecţiuni testiculare*, prostatită, tulburări ale sânului la femei, sensibilitate epididimală, epididimită, dureri pelvine, ulceraţii vulvare
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice	Rare	Aplazie, malformaţii gastro-intestinale, ihtioză
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, dureri*, stare generală de rău*
	Mai puţin frecvente	Deteriorare generală a sănătăţii fizice*, edem facial*, reacţie la locul injectării*, afecţiuni ale mucoaselor*, dureri toracice, tulburări de mers, sindrom pseudogripal, extravazare*, complicaţii asociate cateterului*, modificări ale senzaţiei de sete*, disconfort toracic, senzaţie de modificare a temperaturii corporale, dureri la locul injectării*
	Rare	Deces (inclusiv subit), insuficienţă multiorgan, hemoragii la locul injectării*, hernie (inclusiv hiatală)*, tulburări de vindecare*, inflamaţie, flebită la locul administrării*, sensibilitate, ulceraţii, iritabilitate, dureri toracice altele decât cele de origine cardiacă, dureri în zona cateterului, senzaţie de corp străin
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puţin frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, creştere ponderală, rezultate anormale la analizele de sânge*, proteina C-reactivă crescută
	Rare	Valori anormale ale presiunilor gazelor sanguine*, anomalii pe electrocardiogramă (inclusiv prelungirea intervalului QT)*, valori anormale ale ratei normalizate internaţionale*, scăderea pH-ului gastric, creşterea agregării plachetare, valori crescute ale concentraţiei plasmatice ale troponinei I, modificări ale testelor de identificare virale şi serologice*, valori anormale ale testelor de laborator ale urinei*
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Mai puţin frecvente	Căderi, contuzii
	Rare	Reacţie la transfuzie, fracturi*, rigiditate*, leziuni faciale, leziuni ale articulaţiilor*, arsuri, plăgi lacerate, dureri cauzate de procedurile utilizate, leziuni cauzate de radiaţie*
Proceduri medicale şi chirurgicale	Rare	Activarea macrofagelor

NOS=dacă nu se specifică altfel
* Indică termenii unde este inclus mai mult de un termen preferat MedDRA
\# Reacţii adverse raportate ulterior punerii pe piaţă indiferent de indicaţie

Limfom cu celule de mantă (LCM)
Profilul de siguranţă al bortezomib la 240 pacienţi trataţi cu bortezomib la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP) comparativ cu 242 pacienţi trataţi cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP] a fost relativ concordant cu cel observat la pacienţii cu mielom multiplu, diferenţele principale fiind descrise mai jos. Reacţiile adverse la medicament identificate suplimentar în contextul utilizării terapiei de asociere (BR-CAP) au fost infecţia cu virusul hepatitic B (< 1%) şi ischemie miocardică

(1,3%). Incidenţele similare ale acestor evenimente în ambele braţe de tratament au indicat faptul că aceste reacţii adverse la medicament nu se pot atribui doar tratamentului cu bortezomib. Diferenţele importante între categoria de pacienţi cu LCM comparativ cu pacienţii din studiile cu mielom multiplu au fost o incidenţă crescută cu ≥ 5% a reacţiilor adverse hematologice (neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie, limfopenie), neuropatie senzorială periferică, hipertensiune arterială, pirexie, pneumonie, stomatită şi afecţiuni ale părului.
În tabelul 8 de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse identificate ca având o frecvenţă ≥ 1%, o frecvenţă similară sau mai mare în braţul de tratament cu BR-CAP şi ca având o relaţie de cauzalitate cel puţin posibilă sau probabilă cu componentele braţului de tratament cu BR-CAP. Sunt de asemenea incluse reacţiile adverse la medicament identificate în braţul de tratament cu BR-CAP care au fost considerate de către investigatori ca având cel puţin o relaţie de cauzalitate posbilă sau probabilă cu bortezomib, pe baza datelor anterioare din studiile pentru mielom multiplu.

Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/,000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravităţii. Tabelul 8 a fost generat utilizând Versiunea 16 a MedDRA.

Tabel 8: Reacţii adverse la pacienţii cu limfom cu celule de mantă trataţi cu BR-CAP într-un studiu clinic

Aparate, sisteme, organe	**Frecvența**	**Reacție adversă**
Infecţii şi infestări	Foarte frecvente	Pneumonie*
	Frecvente	Sepis (inclusiv șoc septic)*, herpes zoster (inclusiv diseminat și oftalmic), infecție cu virusul herpes*, infecţii bacteriene*, infecţii ale căilor respiratorii superioare / inferioare*, infecție fungică*, herpes simplex*
	Mai puțin frecvente	Infecţie cu virusul hepatitic B*, bronhopneumonie
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie febrilă, neutropenie*, leucopenie*, anemie*, limfopenie*
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate*
	Mai puțin frecvente	Reacţie anafilactică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte Frecvente	Scădere a apetitului
	Frecvente	Hipopotasemie*, valori anormale ale glucozei sanguine*, hiponatremie*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări şi dereglări ale somnului*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzitivă periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatii*, neuropatie motorie *, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), encefalopatie*, neuropatie periferică senzitivomotorie, amețeli*, disgeuzie*, neuropatie vegetativă
	Mai puțin frecvente	Dezechilibru al sistemului nervos vegetativ
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere*
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Dizacuzii (inclusiv tinitus)*
	Mai puţin	Vertij*, tulburări de auz (până la şi inclusiv surditate)

Aparate, sisteme, organe	Frecvența	Reacție adversă
	frecvente	
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), aritmie*, insuficiență cardiacă (inclusiv ventriculară stânga și dreapta)*, ischemie miocardică, disfuncție ventriculară*
	Mai puțin frecvente	Tulburări cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială*, hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, tuse*, singultus (sughiţ)
	Mai puțin frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută, embolism pulmonar, pneumonită, hipertensiune pulmonară, edem pulmonar (inclusiv acut)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome de greață și vărsături*, diaree*, stomatită*, constipație
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv la nivelul mucoaselor)*, distensie abdominală, dispepsie, durere orofaringiană*, gastrită*, ulcerații orale*, disconfort abdominal, disfagie, inflamație gastro-intestinală*, durere abdominală (inclusiv durere gastro-intestinală și splenică)*, afecţiuni ale cavităţii bucale*
	Mai puțin frecvente	Colită (inclusiv infecție cu Clostridium difficile)*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice)
	Mai puțin frecvente	Insuficienţă hepatică
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Afecţiuni ale părului*
	Frecvente	Prurit*, dermatită*, erupții cutanate tranzitorii*
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare*, dureri musculoscheletice*, dureri la nivelul extremităţilor
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Infecţii ale tractului urinar*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, reacţie la locul de injectare*, stare de rău*
Investigaţii Diagnostice	Frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, scădere ponderală, creştere ponderală

* Grupează mai mult de un termen preferat MedDRA.

<u>Descrierea anumitor reacţii adverse</u>

<u>Reactivarea virusului Herpes zoster</u>

Mielom Multiplu

Profilaxia antivirală a fost administrată la 26% din pacienţii grupului tratat cu B+M+P. Incidenţa reactivării virusului herpes zoster la pacienţii din grupul tratat cu B+M+P a fost de 17% pentru pacienţii cărora nu li s-a administrat profilaxie antivirală comparativ cu 3% pentru pacienţii cărora li s-a administrat profilaxie antivirală.

Limfom cu celule de mantă

Profilaxia antivirală a fost administrată la 137 pacienți din 240 (57%) din brațul de tratament cu BR-CAP. Incidența herpes zoster în rândul pacienţilor din braţul de tratament cu BR-CAP a fost de 10,7% pentru pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxia antivirală, comparativ cu 3,6% pentru

pacienții cărora li s-a administrat profilaxia antivirală (vezi pct. 4.4).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)
Limfom cu celule de mantă
Infecţia cu VHB cu rezultate letale s-a produs la 0,8% (n = 2) dintre pacienţii din grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, şi prednison; R-CHOP) şi la 0,4% (n = 1) dintre pacienţii care au fost trataţi cu bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, şi prednison (BR-CAP). Incidenţa globală a infecţiilor cu hepatita B a fost similară la pacienţii trataţi cu BR-CAP sau cu R-CHOP (0,8% comparativ cu 1,2% respectiv).

Neuropatia periferică în cazul terapiilor asociate
Mielom multiplu
În studiile în care bortezomib s-a administrat ca tratament de inducţie în asociere cu dexametazonă (studiul IFM-2005-01) şi cu dexametazonă-talidomidă (studiul MMY-3010), incidenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 9: Incidenţa neuropatiei periferice în timpul tratamentului de inducţie în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	IFM-2055-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Incidența NP (%)				
NP de toate gradele	3	15	12	45
NP ≥ grad 2	1	10	2	31
NP ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Întreruperi din cauza NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vincristină, doxorubicină, dexametazonă; BDx = bortezomib, dexametazonă; TDx = talidomidă, dexametazonă; BTDx = bortezomib, talidomidă, dexametazonă; NP = neuropatie periferică
Observaţie: Neuropatia periferică a inclus termenii preferaţi: neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială şi polineuropatiile.

Limfom cu celule de mantă
În studiul LYM-3002 în care bortezomib s-a administrat împreună cu rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina şi prednison (BR-CAP), frecvenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 10: Incidenţa neuropatiei periferice în studiul LYM-3002 în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidența NP (%)		
NP de toate gradele	30	29
NP ≥ grad 2	18	9
NP ≥ grad 3	8	4
Întreruperi din cauza NP (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison; NP = neuropatie periferică
Neuropatia periferică a inclus termenii preferaţi: neuropatie periferică senzorială, neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie şi neuropatie periferică senzitivo-motorie.

Pacienții vârstnici cu LCM
42,9% și 10,4% dintre pacienții din brațul BR-CAP aveau vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și respectiv, ≥ 75 de ani. Deși la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, atât BR-CAP cât și R-CHOP au fost mai puțin tolerate, rata de apariţie a evenimentelor adverse grave în grupul BR-CAP a fost de 68%, comparativ cu 42% în grupul R-CHOP.

Diferenţe semnificative în ceea ce priveşte profilul de siguranţă al bortezomib administrat subcutanat

comparativ cu bortezomib administrat intravenos în monoterapie
În studiul de Fază III, pacienţii trataţi cu bortezomib administrat subcutanat în comparaţie cu cei care au fost trataţi prin administrare intravenoasă, au avut incidenţa generală a reacţiilor adverse legate de tratament cu toxicitate de grad 3 sau mai mare mai redusă cu 13%, şi o incidenţă cu 5% mai mică a întreruperii tratamentului cu bortezomib. Incidenţa generală de apariţie a diareei, durerilor gastro-intestinale şi abdominale, a afecţiunilor astenice, infecţiilor tractului respirator superior şi a neuropatiilor periferice a fost mai redusă cu 12%-15% la grupul cu administrare subcutanată decât la grupul cu administrare intravenoasă. În plus, incidenţa neuropatiilor periferice de grad 3 sau mai mare a fost redusă cu 10% şi rata întreruperii tratamentului din cauza neuropatiilor periferice a fost redusă cu 8% la grupul cu administrare subcutanată în comparaţie cu grupul cu administrare intravenoasă.

Şase la sută dintre pacienţi au avut o reacţie adversă locală la administrarea subcutanată, de cele mai multe ori eritem. Aceste cazuri s-au rezolvat într-o perioadă cu o mediană de 6 zile, la unii pacienţi fiind necesară modificarea dozei. Doi (1%) dintre pacienţi au avut reacţii adverse severe: 1 caz de prurit şi 1 caz de eritem.

Incidenţa decesului în timpul tratamentului a fost de 5% în grupul de tratament cu administrare subcutanată şi de 7% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă. Incidenţa decesului determinat de "progresia bolii" a fost de 18% în grupul de tratament cu administrare subcutanată şi de 9% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă.

Repetarea tratamentului la pacienţii cu mielom multiplu în faza de recădere
Într-un studiu efectuat la 130 pacienţi cu mielom multiplu în faza de recădere la care s-a repetat tratamentul cu bortezomib, pacienţi care au avut anterior un răspuns parţial la schema terapeutică care a conţinut bortezomib, cele mai frecvente reacţii adverse care au apărut la cel puţin 25% dintre pacienţi au fost trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia de toate gradele (37%), diareea (35%) şi constipaţia (28%). Au fost observate toate gradele de neuropatie periferică şi respectiv, neuropatie periferică de grad ≥ 3 la 40% şi, respectiv 8,5% dintre pacienţi.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

La pacienţi, supradozajul cu doze mai mari de două ori decât dozele recomandate s-a asociat cu instalarea acută a hipotensiunii arteriale simptomatice şi a trombocitopeniei cu evoluţie letală. Pentru studiile farmacologice preclinice de siguranţă cardiovasculară vezi pct. 5.3.

Nu se cunoaşte un antidot specific pentru supradozajul cu bortezomib. În eventualitatea unui supradozaj, funcţiile vitale ale pacientului trebuie monitorizate şi trebuie acordată asistenţă medicală adecvată de susţinere a tensiunii arteriale (precum administrarea de lichide, substanţe presoare şi/sau agenţi inotropi) şi a temperaturii corpului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alte antineoplazice. Cod ATC: L01XG01.

Mecanismul de acţiune
Bortezomib este un inhibitor proteazomal. Este special conceput să inhibe activitatea asemănătoare chemotripsinei a proteazomului 26S în celulele de mamifer. Proteazomul 26S este un complex proteic mare care degradează proteinele de care se leagă ubicuitina. Calea metabolică ubicuitin-proteazomală

are un rol esenţial în reglarea turnover-ului proteinelor specifice, menţinând astfel homeostazia în interiorul celulelor. Inhibarea proteazomului 26S împiedică această proteoliză ţintită şi afectează multiplele cascade de semnale din interiorul celulei, având ca rezultat final apoptoza celulei neoplazice.

Bortezomib prezintă selectivitate mare pentru proteazom. La concentraţii de 10 µM, bortezomib nu inhibă niciunul dintr-o mare varietate de receptori şi proteaze cercetate şi este de peste 1500 ori mai selectiv faţă de proteazom decât faţă de următoarea enzimă pe care o preferă. Cinetica inhibării proteazomale s-a evaluat *in vitro* şi s-a evidenţiat că bortezomib disociază de pe proteazom cu un timp de înjumătăţire plasmatică de 20 minute, prin aceasta demonstrând că inhibarea proteazomală prin bortezomib este reversibilă.

Inhibarea proteazomală mediată prin bortezomib afectează celulele neoplazice în câteva moduri, incluzând, dar fără a se limita la, alterarea proteinelor de reglare, care controlează progresia ciclului celular şi activarea factorului nuclear kappa B (NF-kB). Inhibarea proteazomului are ca rezultat oprirea ciclului celular şi apoptoza. NF-kB este un factor de transcripţie a cărui activare este necesară pentru multe aspecte ale genezei tumorale, inclusiv creşterea şi supravieţuirea celulară, angiogeneza, interacţiunile celulă-celulă şi metastazarea. În cadrul mielomului multiplu, bortezomib afectează capacitarea celulelor mielomatoase de a interacţiona cu micromediul din măduva osoasă.

Cercetările experimentale au demonstrat că bortezomib este citotoxic pentru o varietate de tipuri de celule neoplazice şi că celulele neoplazice sunt mult mai sensibile la efectele pro-apoptotice ale inhibării proteazomale decât celulele normale. Bortezomib determină scăderea creşterii tumorale *in vivo* la multe modele tumorale preclinice, inclusiv în mielomul multiplu.

Date rezultate din studii cu bortezomib efectuate *in vitro, ex-vivo* şi la modele animale sugerează că acesta creşte diferenţierea şi activitatea osteoblastelor şi inhibă funcţia osteoclastelor. Aceste efecte au fost observate la pacienţi cu mielom multiplu diagnosticaţi cu o boală osteolitică în stadiu avansat şi care au fost trataţi cu bortezomib.

Eficacitatea clinică la pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior:
Un studiu clinic prospectiv (MMY-3002 VISTA), de Fază III, deschis, randomizat (1:1), internaţional, care a inclus 682 pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, a fost efectuat pentru a determina dacă bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat intravenos) în asociere cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m^2) a determinat o îmbunătăţire a timpului până la progresia bolii (TPP) comparativ cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m^2). Tratamentul a fost administrat pentru maximum 9 cicluri (aproximativ 54-săptămâni) şi a fost întrerupt precoce datorită progresiei bolii sau a toxicităţii majore. Vârsta mediană a pacienţilor din studiu a fost de 71 de ani, 50% au fost de sex masculin, 88% au aparţinut rasei albe, iar scorul median al statusului de performanţă Karnofsky al pacienţilor a fost de 80. În 63%/25%/8% din cazuri pacienţii sufereau de mielom multiplu IgG/IgA/cu lanţ uşor, mediana hemoglobinei era de 105 g/l, iar numărul median de trombocite era de 221,5 x 10^9 /l. Proporţii similare de pacienţi aveau clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min (3% în fiecare braţ).
În momentul analizei interimare programate, criteriul final principal, timpul până la progresia bolii a fost îndeplinit şi pacienţilor din grupul M+P li s-a propus tratament B+M+P. Perioada de urmărire mediană a fost de 16,3 luni. Actualizarea finală a ratei de supravieţuire a fost făcută cu o valoare mediană a duratei de urmărire de 60,1 luni. S-a observat o îmbunătăţire statistic semnificativă a ratei de supravieţuire în favoarea grupului tratat cu B+M+P (RR = 0,695; p = 0,00043), în pofida utilizării ulterioare a tratamentelor care au inclus scheme de administrare pe bază de bortezomib. Valoarea mediană a duratei de supravieţuire în grupul tratat cu B+M+P a fost de 56,4 luni, comparativ cu 43,1 luni în grupul tratat cu M+P. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 11:

Tabelul 11: Rezultatele eficacităţii după actualizarea finală a supravieţuirii în studiul VISTA

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
Timp până la progresia bolii Evenimente n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediană[a] (IÎ 95%)	20,7 luni	15,0 luni

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P** **n = 344**	**M+P** **n = 338**
	(17,6, 24,7)	(14,1, 17,9)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valoare p[c]	0,000002	
Supravieţuire fără progresia bolii Evenimente n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediană[a] (IÎ 95%)	18,3 luni (16,6, 21,7)	14,0 luni (11,1, 15,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	
Valoare p[c]	0,00001	
Supravieţuirea generală* Evenimente (decese) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediană[a] (IÎ 95%)	56,4 luni (52,8, 60,9)	43,1 luni (35,3, 48,3)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,695 (0,567, 0,8452)	
Valoare p[c]	0,00043	
Rata de răspuns populaţie[e] n = 668	n = 337	n = 331
RC[f] n (%)	102 (30)	12 (4)
RP[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nRC n (%)	5 (1)	0
RC + RP[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
Valoare p[d]	$< 10^{-10}$	
Scăderea proteinei plasmatice M populaţie[g] n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Timpul până la primul răspuns RC + RP		
Mediană	1,4 luni	4,2 luni
Durata mediană[a] a răspunsului		
RC[f]	24,0 luni	12,8 luni
RC + RP[f]	19,9 luni	13,1 luni
Timpul până la următorul tratament Evenimente n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediană[a] (IÎ 95%)	27,0 luni (24,7, 31,1)	19,2 luni (17,0, 21,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,557 (0,462, 0,671)	
Valoare p[c]	< 0,000001	

a Estimare Kaplan-Meier.
b Estimarea ratei de risc se bazează pe modelul Cox de risc proporţional, adaptat pentru factorii de stratificare: ß2-microglobulină, albumină şi regiune geografică. O rată de risc mai mică decât 1 indică un avantaj pentru VMP
c Valoarea nominală a p calculată cu testul log-rank stratificat; adaptat pentru factorii de stratificare: β2-microglobulină, albumină şi regiune geografică
d Valoarea p pentru Rata de Răspuns (RC + RP) din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare
e Populaţia evaluabilă include pacienţii care au avut boală măsurabilă în momentul iniţial
f RC = Răspuns complet; RP = Răspuns parţial, Criteriu EBMT
g Toţi pacienţii randomizaţi cu mielom secretor
* Rata de supravieţuire actualizată pe baza unei valori mediane a duratei de urmărire de 60,1 luni
IÎ = Interval de încredere

Pacienţi eligibili pentru transplant de celule stem

Două studii randomizate, deschise, multicentrice, de Fază III (IFM-2005-01, MMY-3010) s-au desfăşurat pentru a demonstra siguranţa şi eficacitatea bortezomib în asocieri duble şi triple cu alte substanţe chimioterapice, ca terapie de inducţie înaintea transplantului de celule stem, la pacienţi cu mielom multiplu, netrataţi anterior.

În studiul IFM-2005-01 tratamentul cu bortezomib în asociere cu dexametazonă [BDx, n = 240] a fost comparat cu tratamentul cu vincristină-doxorubicină-dexametazonă [VDDx, n = 242]. La pacienţii din grupul de tratament cu BDx s-au administrat patru cicluri de 21 de zile, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat intravenos de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, şi 11) şi dexametazonă administrată pe cale orală (40 mg/zi în zilele 1-4 şi zilele 9-12, în ciclurile 1 şi 2, şi în zilele 1-4 în ciclurile 3 şi 4).
Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 198 (82%) pacienţi şi la 208 (87%) dintre pacienţii din grupurile de tratament cu VDDx şi, respectiv BDx; la majoritatea pacienţilor s-a efectuat o singură procedură de transplant. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta medie a pacienţilor din studiu a fost de 57 de ani, 55% dintre pacienţi erau de sex masculin şi 48% dintre pacienţi au prezentat risc citogenetic mare. Durata mediană a tratamentului a fost de 13-săptămâni pentru grupul VDDx şi de 11-săptămâni pentru grupul BDx. Numărul median de cicluri administrate ambelor grupuri a fost de 4 cicluri.
Criteriul final principal de eficacitate al studiului a fost rata de răspuns post-inducţie (RC+nRC). O diferenţă a ratei de răspuns semnificativă statistic RC+nRC s-a observat în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus ratele de răspuns post-transplant (RC+nRC, RC+nRC+RPFB+RP), supravieţuirea fără progresia bolii și supravieţuire generală. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultatele de eficacitate din studiul IFM-2005-01

Criterii finale	**BDx**	**VDDx**	**OR; IÎ 95%; Valoare p[a]**
IFM-2005-01	N = 240 (populaţia în IT)	N = 242 (populaţia în IT)	
RR (Post-inducţie) *RC+nRC RC+nRC+RPFB+RP % (IÎ 95%)	 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 (Post-transplant)[b] RC+nRC RC+nRC+RPFB+RP % (IÎ 95%)	 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

IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; IT = intenţia de tratament; RR = rată de răspuns; B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametazonă; VDDx = vincristină, doxorubicină, dexametazonă; RPFB = răspuns parţial foarte bun; RP = răspuns parţial, OR = risc relativ estimat;

* Criteriul final principal

a OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.

b Se referă la rata răspunsului după al doilea transplant la pacienţii la care s-a efectuat al doilea transplant (42/240 [18%] la pacienţii din grupul BDx şi 52/242 [21%] la pacienţii din grupul VDDx).

Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine B.

În studiul MMY-3010 tratamentul de inducţie cu bortezomib în asociere cu talidomidă şi dexametazonă [BTDx, n = 130] a fost comparat cu tratamentul cu talidomidă-dexametazonă [TDx, n = 127]. La pacienţii din grupul de tratament cu BTDx s-au administrat şase cicluri de 4-săptămâni, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, şi 11, urmat de o perioadă de pauză de 17 zile începând din ziua 12 şi până în ziua 28), dexametazonă (doză de 40 mg administrată pe cale orală în zilele 1-4 şi zilele 8-11) şi talidomidă (administrare pe cale orală în doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14, apoi doza este crescută la 100 mg în zilele 15-28 şi ulterior la 200 mg zilnic).
Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 105 (81%) pacienţi din grupul de tratament cu BTDx şi la 78 (61%) pacienţi din grupul de tratament cu TDx. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienţilor din grupurile BTDx şi, respectiv TDx a fost de 57 de ani respectiv 56 de ani,

99% respectiv 98% dintre pacienţi au aparţinut rasei albe şi 58% respectiv 54% dintre pacienţi au fost de sex masculin. În grupul de tratament BTDx, 12% dintre pacienţi au fost clasificaţi ca având risc mare citogenetic comparativ cu 16% dintre pacienţii din grupul de tratament TDx. Durata mediană a tratamentului a fost de 24,0-săptămâni şi numărul de cicluri de tratament administrate a fost de 6,0, tratamentul a fost uniform în grupurile de tratament.
Criteriul final principal de eficacitate al studiului au fost ratele de răspuns post-inducţie şi posttransplant (RC+nRC). A fost observată o diferenţă semnificativă statistic a RC+nRC în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă şi talidomidă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus supravieţuirea fără progresia bolii şi supravieţuirea generală. Rezultatele de eficacitate principale sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele de eficacitate din studiul MMY-3010

Criterii finale	**BTDx**	**TDx**	**OR; 95% IÎ; Valoare p[a]**
MMY-3010	N = 130 (populaţia în ITT)	N = 127 (populaţia în ITT)	
**RR (Post-inducţie)*			
RC+nRC	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); <0,001[a]
RC+nRC+RP % (IÎ 95%)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); <0,001[a]
**RR (Post-transplant)*			
RC+nRC	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001[a]
RC+nRC+RP % (IÎ 95%)	77,7 (69,6 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); <0,001[a]

IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; ITT = intenția de tratament; RR = rată de răspuns; BTDx = bortezomib, talidomidă, dexametazonă; TDx = talidomidă, dexametazonă; RP = răspuns parţial, OR = risc relativ estimat;

* Criteriul final principal

[a] OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.

Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine bortezomib.

Eficacitatea clinică în cazul mielomului multiplu refractar la tratament sau recidivant
Siguranţa şi eficacitatea bortezomib (administrat intravenos) s-au evaluat în 2 studii clinice cu doza recomandată de 1,3 mg/m^2: un studiu de Fază III randomizat, studiu comparativ (APEX) cu dexametazonă (Dex), la 669 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior 1-3 linii de tratament şi un studiu de Fază II cu un singur braţ, la 202 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior cel puţin 2 cicluri de tratament şi la care s-a observat progresia bolii în cursul tratamentului cel mai recent.

În studiul clinic de Fază III, tratamentul cu bortezomib a condus la o creştere semnificativă a timpului până la progresia bolii, o supravieţuire semnificativ crescută și o rată de răspuns semnificativ mai mare, comparativ cu tratamentul cu dexametazonă (vezi tabelul 14), la toţi pacienţii precum şi la pacienţii la care s-a administrat anterior un ciclu de tratament. Ca rezultat al analizei interimare programate, braţul de tratament cu dexametazonă a fost oprit la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor şi tuturor pacienţilor randomizaţi la tratament cu dexametazonă li s-a administrat bortezomib, indiferent de statutul bolii. Din cauza acestei administrări încrucişate precoce, durata mediană de supraveghere la pacienţii care au supravieţuit a fost de 8,3 luni. Atât la pacienţii refractari la ultimul ciclu anterior de tratament, cât şi la cei care nu au fost refractari la tratament, supravieţuirea totală a fost crescută semnificativ şi rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în braţul la care s-a administrat bortezomib.

Dintre cei 669 pacienţi incluşi în studiu, 245 (37%) aveau vârsta de 65 ani sau peste. Parametrii de răspuns la tratament precum și TTP (timpul până la progresia bolii) au rămas semnificativ mai buni pentru bortezomib, independent de vârstă. Indiferent de valorile iniţiale ale β_2-microglobulinei, toţi parametrii de eficacitate (timpul până la progresia bolii şi supravieţuirea totală, precum şi rata de răspuns) au fost îmbunătăţiţi semnificativ în braţul la care s-a administrat bortezomib.

În populaţia refractară din studiul clinic de Fază II, răspunsurile au fost stabilite de un comitet independent de evaluare şi criteriile de răspuns au fost cele ale Grupului European de Transplant de

Măduvă Osoasă. Mediana supravieţuirii tuturor pacienţilor incluşi a fost de 17 luni (limite extreme < 1 şi 36+ luni). Această supravieţuire a fost mai mare decât mediana de supravieţuire de şase-la-nouă luni anticipată de investigatorii clinicieni consultanţi pentru o populaţie similară de pacienţi. Prin analiza multivariabilă, rata răspunsului a fost independentă de tipul mielomului, statutul de performanţă, statutul deleţiei cromozomului 13 sau de numărul sau tipul tratamentelor anterioare. Pacienţii la care s-au administrat anterior 2 sau 3 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 32% (10/32) şi pacienţii la care s-au administrat mai mult de 7 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 31% (21/67).

Tabelul 14: Rezumatul consecinţelor bolii din studiile de Fază III (APEX) şi de Fază II

	Fază III		**Fază III**		**Fază III**		**Fază II**
	Toți pacienții		**1 ciclu anterior de tratament**		**> 1 ciclu anterior de tratament**		**≥ 2 cicluri anterioare de tratament**
Evenimente în funcție de timp	**B n = 333[a]**	**Dex n = 336[a]**	**B n = 132[a]**	**Dex n = 119[a]**	**B n = 200[a]**	**Dex n = 217[a]**	**B n = 202[a]**
TTP, zile [IÎ 95%]	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 an de supravieţuire, % [IÎ 95%]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Cel mai bun răspuns (%)	**B n = 315[c]**	**Dex n = 312[c]**	**B n = 128**	**Dex n = 110**	**B n = 187**	**Dex n = 202**	**B n = 193**
RC	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + nRC	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC + nRC + RP	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
RC + nRC + RP + RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediană Zile (luni)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Timpul până la răspuns RC + RP (zile)	43	43	44	46	41	27	38*

a Populaţia cu intenţie de tratament (ITT)
b Valoarea p din testul log-rank stratificat; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic; p < 0,0001
c Populaţia care răspunde include pacienţii care au avut boală detectabilă la momentul iniţial şi la care s-a administrat cel puţin o doză de medicament în studiu.
d Valoarea p din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic
* RC+RP+RM **RC = RC, (IF-); nRC = RC (IF+)
NA = nu se aplică, NE = nu s-a estimat
TTP-Timpul până la progresia bolii
IÎ = Interval de încredere
B = bortezomib; Dex = dexametazonă
RC = Răspuns complet; nRC = Răspuns apropiat de răspunsul complet
RP = Răspuns parţial; RM = Răspuns minim

În studiul clinic de Fază II, pacienţii la care nu s-a obţinut un răspuns optim la tratamentul cu bortezomib în monoterapie au putut utiliza doze mari de dexametazonă în asociere cu bortezomib. Protocolul a permis pacienţilor să utilizeze dexametazonă dacă au prezentat un răspuns suboptimal la monoterapia cu bortezomib. Un număr total de 74 pacienţi evaluaţi au utilizat dexametazonă în asociere cu bortezomib. Optsprezece procente din pacienţi au obţinut sau au prezentat un răspuns ameliorat [RM (11%) sau RP (7%)] la tratamentul asociat.

Eficacitatea clinică a administrării subcutanate de bortezomib la pacienţi cu mielom multiplu recidivant/refractar la tratament

Un studu deshis, randomizat, de Fază III pentru demonstrarea non-inferioritătii a comparat eficacitatea şi siguranţa administrării subcutanate de bortezomib versus administrarea intravenoasă. Acest studiu a inclus 222 de pacienţi cu mielom multiplu recidivant/refractar la tratament, care au fost randomizaţi în raport de 2:1 să primească 1,3 mg/m^2 de bortezomib, fie pe cale subcutanată sau intravenoasă pentru 8 cicluri. Pacienţilor care după 4 cicluri nu au obţinut un răspuns optim (mai puţin decât Răspuns Complet [RC]) la terapia cu bortezomib administrat în monoterapie, li s-a permis să primească dexametazonă 20 mg zilnic în ziua de administrare şi după administrarea bortezomib. Au fost excluşi pacienţii care la momentul iniţial aveau neuropatie periferică de grad ≥ 2 sau un număr de trombocite < 50000/µl. Un număr total de 218 pacienţi au fost evaluabili pentru răspuns.

Acest studiu a atins obiectivul principal de non-inferioritate a ratei de răspuns (RC+RP) după 4 cicluri de tratament cu bortezomib în monoterapie, pentru ambele căi de administrare atât cea subcutanată cât şi intravenoasă, 42% în ambele grupuri. În plus, obiectivul final secundar de eficacitate corelat cu răspunsul şi durata de timp până la apariţia evenimentului a demonstrat rezultate concordante atât pentru administrarea subcutanată cât şi pentru cea intravenoasă (tabel 15).

Tabelul 15: Rezumatul analizelor de eficacitate ce compară administrarea subcutanată şi cea intravenoasă a bortezomib

	Braţul de administrare intravenoasă a bortezomib		**Braţul de administrare subcutanată a bortezomib**
Populaţia evaluabilă dpdv al răspunsului	**n = 73**		**n = 145**
Rata Răspunsului după 4 cicluri n (%)			
RRG (RC+RP)	31 (42)		61 (42)
Valoarea p[a]		0,00201	
RC n (%)	6 (8)		9 (6)
RP n (%)	25 (34)		52 (36)
nRC n (%)	4 (5)		9 (6)
Rata Răspunsului după 8 cicluri n (%)			
RRG (RC+RP)	38 (52)		76 (52)
Valoarea p[a]		0,0001	
RC n (%)	9 (12)		15 (10)
RP n (%)	29 (40)		61 (42)
nRC n (%)	7 (10)		14 (10)
Populaţia cu intenţie de tratament[b]	**n = 74**		**n = 148**
TPP, luni	9,4		10,4
(IÎ95%)	(7,6, 10,6)		(8,5, 11,7)
Rata de risc (IÎ 95%)[c]		0,839 (0,564, 1,249)	
Valoarea p[d]		0,38657	
Supravieţuire în absenţa progresiei bolii, luni	8,0		10,2
(IÎ95%)	(6,7, 9,8)		(8,1, 10,8)
Rata de risc (IÎ 95%)[c]		0,824 (0,574, 1,183)	
Valoarea p[d](d)		0,295	
Supravieţuirea globală 1-an (%)[e]	76,7		72,6
(IÎ95%)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

a Valoarea p este pentru ipoteza de non-inferioritate, conform căreia braţul SC îşi păstrează cel puţin 60% din rata răspunsului pentru braţul IV.
b au fost înrolaţi în studiu 222 de subiecţi; 221 de subiecţi au fost trataţi cu bortezomib
c Estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS şi numărul de linii terapeutice anterioare.
d Testul log rank ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS şi numărul de linii terapeutice anterioare.
e Durata mediană a urmăririi este de 11,8 luni

Asocierea terapeutică cu bortezomib şi doxorubicină lipozomală peghilată (studiul DOXIL-MMY-3001)
Un studiu multicentric, de Fază III, randomizat, cu grupuri paralele, deschis, a fost efectuat la

646 pacienți pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea bortezomib plus doxorubicină lipozomală peghilată comparativ cu monoterapia cu bortezomib la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a adminstrat cel puțin 1 tratament anterior și care nu au înregistrat progresia bolii în timpul terapiei cu antracicline. Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost TTP, în timp ce obiectivele secundare de eficacitate au fost SG și RRG (RC + RP), utilizând criteriile Grupului European pentru sânge şi transplant de maduvă (EBMT).
O analiză intermediară definită în protocol (pe baza a 249 evenimente TTP) a condus la întreruperea prematură a studiului din motive de eficacitate. Această analiză interimară a indicat o scădere a riscului de TTP cu 45% (IÎ 95%, 29-57%, p < 0,0001) pentru pacienţii trataţi cu asocierea terapeutică cu bortezomib și doxorubicină lipozomală peghilată. Mediana TPP a fost de 6,5 luni pentru pacienţii trataţi cu bortezomib în monoterapie, comparativ cu 9,3 luni pentru pacienţii cărora li s-a administrat asocierea terapeutică cu bortezomib plus doxorubicină lipozomală peghilată. Aceste rezultate, deși nu foarte elaborate, au constituit analiza finală definită de protocol.
Analiza finală referitoare la ST realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferenţe semnificative a ST între cele două brațe de tratament. Valoarea mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% IÎ; 25,2-36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat bortezomib ca monoterapie şi 33,0 luni (95% IÎ; 28,9 - 37,1 luni) pentru pacienţii cărora li s-a administrat tratamentul asociat bortezomib cu doxorubicină lipozomală peghilată.

Asocierea terapeutică bortezomib şi dexametazonă
În lipsa unei comparații directe între monoterapia cu bortezomib și asocierea terapeutică cu bortezomib şi dexametazonă la pacienţi cu mielom multiplu progresiv, s-a efectuat o analiză statistică pe perechi corespunzătoare pentru a compara rezultatele obţinute în brațul de tratament ne-randomizat cu bortezomib în asociere cu dexametazonă (studiu deschis, de Fază II, MMY-2045), cu rezultatele obținute în brațele de tratament cu bortezomib în monoterapie din diferite studii randomizate, de Fază III (M34101-039 [APEX] și DOXIL MMY-3001) în aceeași indicație.
Analiza pe perechi corespunzătoare este o metodă statistică în care pacienţii din grupul de tratament (de exemplu bortezomib în asociere cu dexametazonă) și pacienții din grupul de comparaţie (de exemplu bortezomib) sunt făcuţi comparabili în ceea ce priveşte factorii de confuzie prin asocierea individuală a subiecţilor din studiu. Aceasta minimalizează efectele factorilor de confuzie observaţi atunci când se estimează efectele tratamentului, folosind date care nu sunt randomizate.
Au fost identificate o sută și douăzeci și șapte de perechi corespunzătoare pacienţilor. Analiza a demonstrat îmbunătățirea RRG (RC + RP) (risc relativ 3,769, IÎ 95% 2,045-6,947, p < 0,001), PFS (rata de risc 0,511; IÎ 95% 0,309-0,845; p = 0,008), TTP (rata de risc 0,385; IÎ 95% 0,212-0,698, p = 0,001) pentru bortezomib în asociere cu dexametazona comparativ cu monoterapia cu bortezomib.

Sunt disponibile informaţii limitate cu privire la repetarea tratamentului cu bortezomib la pacienţii cu mielom multiplu recidivat.
Studiul MMY-2036 (RETRIEVE) de Fază II, cu un singur braţ, deschis, a fost realizat în vederea determinării eficacităţii şi siguranţei la repetarea tratamentului cu bortezomib. La o sută treizeci de pacienţi (cu vârsta ≥ 18 ani) cu mielom multiplu care au avut anterior cel puţin un răspuns parţial la schemele terapeutice care au conţinut şi bortezomib s-a repetat tratamentul din cauza progresiei bolii. A fost început tratamentul cu bortezomib la cel puţin 6 luni după tratamentul anterior, cu ultima doză tolerată de 1,3 mg/m^2 (n = 93) sau ≤ 1,0 mg/m^2 (n = 37) şi s-a administrat în zilele 1, 4, 8 şi 11 la interval de 3-săptămâni, timp de maximum 8 cicluri de tratament, fie în monoterapie, fie în asociere cu dexametazonă, în conformitate cu standardul de îngrijire.
Dexametazona a fost administrată în asociere cu bortezomib la 83 pacienţi în ciclul 1, iar unui număr suplimentar de 11 pacienţi li s-a administrat dexametazonă în timpul ciclurilor de repetare a tratamentului cu bortezomib.
Criteriul final principal a fost cel mai bun răspuns confirmat la repetarea tratamentului şi a fost evaluat pe baza criteriilor EBMT. Rata de răspuns cea mai bună generală (RC + RP) la repetarea tratamentului la 130 pacienţi a fost de 38,5% (95% IÎ: 30,1, 47,4).

<u>Eficacitatea clinică la pacienţii cu limfom cu celule de mantă (LCM) netrataţi anterior</u>
Studiul LYM 3002 a fost un studiu de Fază III, randomizat, deschis ce a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei de asociere cu bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP; n = 243), comparativ cu terapia cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și

prednison (R-CHOP; n = 244), la pacienți adulți cu LCM, netrataţi anterior (stadiul II, III sau IV). Pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP au primit bortezomib (1,3 mg/m^2; în zilele 1, 4, 8, 11, cu o perioadă de pauză între zilele 12-21), rituximab 375 mg/m^2 IV în ziua 1; ciclofosfamidă 750 mg/m^2 IV in ziua 1; doxorubicină 50 mg/m^2 IV în ziua 1; și prednison 100 mg/m^2 oral, din ziua 1 până în ziua 5 a ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 21 zile. Pacienții care au avut un răspuns documentat pentru prima dată în ciclul 6, au primit două cicluri suplimentare de tratament. Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii, bazat pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC). Obiectivele secundare au inclus durata de timp până la progresia bolii (TTP), durata de timp până la următorul tratament anti-limfom (TNT), durata intervalului fără tratament (TFI), rata răspunsului global (RRG) și rata răspunsului complet (RC/RCN), supraviețuirea globală (SG) și durata răspunsului.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost în general bine echilibrate între cele două brațe de tratament: vârsta medie a pacienţilor a fost 66 ani, 74% au fost de sex masculin, 66% au fost caucazieni și 32% asiatici, 69% dintre pacienți au avut un aspirat medular pozitiv și/sau o biopsie de măduvă osoasă pozitivă pentru LCM, 54% dintre pacienți au avut un scor de ≥ 3 la Indicele Internaţional de Prognostic (IPI), iar 76% au avut boală în Stadiul IV. Durata tratamentului (mediana = 17-săptămâni) și durata de urmărire (mediana = 40 luni) au fost comparabile în ambele brațe de tratament. Pacienții din ambele brațe de tratament au fost trataţi în medie cu 6 cicluri de tratament, iar 14% din subiecții din grupul BR-CAP și 17% din pacienții din grupul R-CHOP au primit 2 cicluri suplimentare de tratament. Majoritatea pacienților din ambele grupuri au finalizat tratamentul, 80% în grupul BR-CAP și 82% în grupul R-CHOP. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 16:

Tabelul 16: Rezultate privind eficacitatea din studiul LYM-3002

Criteriul final de eficacitate	**BR-CAP**	**R-CHOP**	
n: pacienți ITT	243	244	
Supraviețuire fără progresia bolii (IRC)[a]			
Evenimente n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RR[b] (IÎ95%) = 0,63 (0,50; 0,79) Valoarea-p[d] < 0,0001
Mediana[c] (IÎ 95%) (luni)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Rata de răspuns			
n: pacienți cu răspuns evaluabil	229	228	
Răspuns complet global (RC + RCn)[f] n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-value[g] = 0,007
Răspuns global (RC + RCn + RP)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722) Valoarea-p[g] = 0,275

a bazată pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC) (doar date radiografice).
b estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox stratificat în funcţie de riscul IPI şi stadiul bolii. O rată de risc < 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
c pe baza estimatorului de produs limită Kaplan-Meier.
d pe baza testului Log rank stratificat în funcție de riscul IPI și stadiul bolii.
e se utilizează estimarea Mantel-Haenszel privind riscul relativ estimat frecvent pentru tabelele de stratificare, în care factori de stratificare sunt riscul IPI şi stadiul bolii. Un risc relativ estimat (OR) > 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
f Include toate CR+CRu, în funcție de IRC, măduvă osoasă şi LDH.
g Valoarea-p din testul chi-pătrat după Cochran Mantel-Haenszel, în care factori de stratificare sunt IPI și stadiul bolii.
h Include toate evaluările radiografice CR+CRu+PR efectuate de IRC indiferent de verificarea în funcţie de măduva osoasă şi LDH.
RC = Răspuns complet; RCn = Răspuns complet neconfirmat; RP = Răspuns parţial; IÎ = Interval de încredere, RR = Risc relativ; OR = Risc relativ estimat; ITT = Intenția de tratament

Mediana SFP conform evaluării investigatorului a fost de 30,7 luni în grupul de tratament cu BR-CAP și de 16,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP (risc relativ [RR] = 0,51; p < 0,001). Un beneficiu semnificativ statistic (p < 0,001) în favoarea grupului de tratament cu BR-CAP faţă de grupul de tratament cu R-CHOP a fost observat pentru TTP (mediana 30,5 comparativ cu 16,1 luni), TNT

(mediana 44,5 comparativ cu 24,8 luni) și TFI (mediana 40,6 comparativ cu 20,5 luni). Durata medie a răspunsului complet a fost 42,1 luni în grupul de tratament cu BR-CAP comparativ cu 18 luni în grupul de tratament cu R-CHOP. Durata răspunsului global a fost cu 21,4 luni mai mare în grupul de tratament cu BR-CAP (mediana 36,5 luni comparativ cu 15,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP). Analiza finală pentru SG a fost efectuată după o durată medie de urmărire de 82 de luni. Valoarea mediană a SG a fost de 90,7 luni pentru grupul de tratament cu BR-CAP comparativ cu 55,7 luni pentru grupul de tratament cu R-CHOP (RR = 0,66; p=0,001). Diferenţa finală medie observată între cele două grupuri de tratament în ceea ce priveşte SG a fost de 35 de luni.

Pacienţi trataţi anterior pentru amiloidoza cu lanţuri uşoare (LA)
Un studiu de Fază I/II deschis, nerandomizat, a fost efectuat pentru a determina siguranţa şi eficacitatea bortezomib la pacienţii trataţi anterior pentru amiloidoză cu lanţuri uşoare (LA). Pe parcursul studiului nu au fost observate noi motive de îngrijorare şi în mod particular bortezomib nu a produs o agravare a afectării organelor ţintă (inimă, rinichi şi ficat). Într-o analiză experimentală a eficacităţii, la 49 de pacienţi evaluaţi, trataţi cu doza maximă admisă de 1,6 mg/m^2 pe săptămână şi 1,3 mg/m^2 de două ori pe săptămână, a fost raportată o rată de răspuns de 67,3% (incluzând o rată a RC de 28,6%) măsurată prin răspuns hematologic (proteina M). Pentru aceste grupuri, rata de supravieţuire combinată la 1 an a fost de 88,1%.

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bortezomib la unul sau mai multe subgrupuri de copii şi adolescenţi cu mielom multiplu şi cu limfom cu celule de mantă (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Un studiu de Fază II, cu un singur braț de tratament, desfășurat de Grupul de Oncologie Pediatrică pentru evaluarea activității, siguranței și farmacocineticii a evaluat efectul adăugării bortezomib la chimioterapia de reinducție cu medicamente multiple la pacienți copii și adolescenți și tineri adulți cu tumori maligne ale țesutului limfoid (leucemie limfoblastică acută [LLA] cu celule pre-B, LLA cu celule T, și limfom limfoblastic [LL] cu celule T). Un regim eficient de chimioterapie de reinducție cu medicamente multiple a fost administrat în 3 blocuri. Bortezomib a fost administrat doar în Blocurile 1 și 2 pentru a evita eventualele toxicități ce se pot suprapune cu medicamentele administrate concomitent în Blocul 3.

Răspunsul complet (RC) a fost evaluat la încheierea Blocului 1. La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18 luni de la diagnosticare (n = 27) rata RC a fost de 67% (IÎ 95%: 46, 84); rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 44% (IÎ 95%: 26, 62). La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18-36 luni de la diagnosticare (n = 33) rata RC a fost de 79% (IÎ 95%: 61, 91), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 73% (IÎ 95%: 54, 85). Rata RC la pacienții cu LLA cu celule T aflați la prima recidivă (n = 22) a fost de 68% (IÎ 95%: 45, 86), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 67% (IÎ 95%: 42, 83). Datele raportate privind eficacitatea sunt considerate ca fiind neconcludente (vezi pct. 4.2).

Un număr de 140 pacienți cu LLA sau LL au fost înrolați și evaluați pentru siguranță; vârsta medie a fost de 10 ani (interval 1-26). Nu au fost observate probleme noi de siguranță în contextul asocierii bortezomib cu regimul standard de chimioterapie de bază la copii și adolescenți cu LLA cu celule pre-B. Următoarele reacții adverse (grad ≥ 3) au fost observate cu o frecvență superioară pentru regimul terapeutic ce includea și bortezomib în comparație cu un studiu de control desfășurat anterior în care regimul de bază se administra în monoterapie: în Blocul 1 neuropatie senzitivă periferică (3% comparativ cu 0%); ileus (2,1% comparativ cu 0%); hipoxie (8% comparativ cu 2%). În acest studiu nu au fost disponibile informații privind eventuale sechele sau ratele de rezolvare ale neuropatiilor periferice. De asemenea, a fost observată o frecvență crescută a infecțiilor cu neutropenie de grad ≥ 3 (24% comparativ cu 19% în Blocul 1 și 22% comparativ cu 11% în Blocul 2), valori crescute ale ALT (17% comparativ cu 8% în Blocul 2), hipopotasemie (18% comparativ cu 6% în Blocul 1 și 21% comparativ cu 12% în Blocul 2) și hiponatremie (12% comparativ cu 5% în Blocul 1 și 4% comparativ cu 0 în Blocul 2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbţia
După administrarea intravenoasă în bolus a unei doze de 1,0 mg/m^2 şi 1,3 mg/m^2 la 11 pacienţi cu mielom multiplu şi valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/min, mediile concentraţiilor plasmatice maxime de bortezomib după prima doză au fost, de 57 şi respectiv 112 ng/ml. La următoarele administrări, mediile concentraţiilor plamatice maxime observate au fost cuprinse între 67 şi 106 ng/mL pentru doza de 1,0 mg/m^2 şi, respectiv între 89 şi 120 ng/ml, pentru doza de 1,3 mg/m^2.

În urma injectării intravenoase în bolus sau a injectării subcutanate a unei doze de 1,3 mg/m^2 la pacienţi cu mielom multiplu (n = 14 în grupul cu administrare intravenoasă, n = 17 în grupul cu administrare subcutanată), expunerea sistemică totală după administrarea dozelor repetate (ASC_{last}) a fost echivalentă pentru administrările subcutanate şi intravenoase. C_{max} după administrare subcutanată (20,4 ng/ml) a fost mai mică decât după administrare intravenoasă (223 ng/ml). Raportul mediei geometrice ASC_{last} a fost de 0,99 şi intervalele de încredere de 90% au fost 80,18% - 122,80%.

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie (V_d) al bortezomibului a variat între 1659 şi 3294 litri după administrarea intravenoasă în doză unică sau doze multiple de 1,0 mg/m^2 sau de 1,3 mg/m^2 la pacienţii cu mielom multiplu. Aceasta sugerează că bortezomibul se distribuie într-o mare măsură în ţesuturile periferice. Într-un interval de concentraţii de bortezomib de la 0,01 µg/ml până la 1,0 µg/ml, la om, legarea de proteinele plasmatice *in vitro* a atins o medie de 82,9%. Fracţia de bortezomib legată de proteinele plasmatice nu a fost dependentă de concentraţie.

Biotransformare
Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani şi izoenzime umane ale citocromului P450 expresie a ADNc indică faptul că bortezomib este metabolizat oxidativ în principal via enzimele 3A4, 2C19 şi 1A2 ale citocromului P450. Calea metabolică principală este deborinarea pentru a forma doi metaboliţi deborinaţi care sunt ulterior hidroxilaţi la diferiţi metaboliţi. Metaboliţii deborinaţi ai bortezomibului nu prezintă activitate de inhibare a proteazomului 26S.

Eliminare
Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare ($t_{1/2}$) al bortezomibului după doze multiple a variat între 40 şi 193 de ore. Bortezomib este eliminat mai rapid după prima doză comparativ cu dozele ulterioare. Mediile clearance-ului corporal total au fost de 102 şi 112 l/oră după prima doză, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2 şi au variat de la 15 la 32 l/oră şi de la 18 la 32 l/oră după doze ulterioare, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2.

Grupe speciale de pacienţi
Disfuncţia hepatică
Efectul disfuncţiei hepatice asupra farmacocineticii bortezomib a fost evaluat într-un studiu de Fază I pe perioada primului ciclu de tratament, la 61 de pacienţi care au în principal tumori solide şi grade variate de disfuncţie hepatică, cu doze variate de bortezomib de la 0,5 la 1,3 mg/m^2.

Comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală, disfuncţia hepatică uşoară nu a alterat ASC a dozei normalizate de bortezomib. Cu toate acestea, valorile ASC medii ale dozei normalizate au crescut cu aproximativ 60% la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă. O doză de iniţiere mai scăzută este recomandată la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă şi aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi (vezi pct. 4.2, tabelul 6).

Disfuncţia renală
A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la pacienţi cu diverse grade de disfuncţie renală care au fost clasificaţi în funcţie de valorile clearance-ului la creatinină (ClCr) în următoarele grupuri: funcţie renală normală (ClCr ≥ 60 ml/min şi 1,73 m², n = 12), disfuncţie renală uşoară (Cl Cr = 40-59 ml/min şi 1,73 m², n = 10), disfuncţie renală moderată (Cl Cr = 20-39 ml/min şi 1,73 m², n = 9) şi disfuncţie renală severă (ClCr < 20 ml/min şi 1,73 m², n = 3). A fost inclus în studiu şi un grup de pacienţi care efectuau dializă cărora li s-a administrat tratament după dializă (n = 8). Pacienţilor li s-a administrat bortezomib intravenos în doză de 0,7-1,3 mg/m² de două ori pe săptămână. Expunerea la bortezomib

(ASC şi C_{max} corectate în funcţie de doză) au fost comparabile pentru toate grupurile (vezi pct. 4.2).

Vârsta
Farmacocinetica bortezomib a fost descrisă după administrarea de două ori pe săptămână în bolus intravenos a unei doze de 1,3 mg/m^2 la 104 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 2-16 ani) cu leucemie limfoblastică acută (LLA) sau leucemie mieloidă acută (LMA). Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul bortezomib crește proporțional cu aria suprafeței corporale (ASC). Media geometrică (%CV) a clearance-ului a fost de 7,79 (25%) l/oră și m^2, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 834 (39%) l/m^2, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 100 (44%) ore. După corectarea în funcție de efectul ASC, alte date demografice, precum vârsta, greutatea corporală și sexul nu au avut efecte clinic semnificative asupra clearance-ului bortezomib. Clearanceul bortezomib normalizat în funcție de ASC la pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Bortezomib a demonstrat potențial genotoxic. La evaluarea *in vitro* a aberaţiilor cromozomiale, utilizând celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), la concentraţii mici de 3,125 µg/ml, care a fost concentraţia cea mai mică studiată, bortezomibul a prezentat un rezultat pozitiv privind activitatea clastogenică (aberaţii cromozomiale structurale). Bortezomibul nu a prezentat rezultat pozitiv când a fost testat prin evaluarea mutagenităţii *in vitro* (testul Ames) şi *in vivo* prin testul micronucleilor la şoarece.

Studiile de toxicitate asupra dezvoltării la şobolan şi iepure au demonstrat efecte letale embrio-fetale la doze toxice pentru femelă, dar nu și toxicitate directă embrio-fetală la doze mai mici decât dozele toxice pentru femela gestantă. Nu s-au realizat studii de fertilitate, dar evaluarea ţesuturilor implicate în funcţia reproductivă a fost efectuată în studiile de toxicitate generală. Într-un studiu cu durata de 6 luni la şobolan s-au observat efecte degenerative atât în testicule, cât şi în ovare. De aceea, este probabil ca bortezomib să prezinte efect potenţial asupra fertilităţii masculine sau feminine. Nu s-au realizat studii de dezvoltare peri- şi postnatală.

În studii multi-ciclu de toxicitate generală efectuate la şobolan şi maimuţă, principalele organe ţintă au inclus tractul gastro-intestinal având ca rezultat vărsături şi/sau diaree; ţesuturile hematopoietic şi limfatic rezultând citopenie în sângele periferic, atrofia ţesutului limfatic şi hipocelularitatea măduvei osoase hematopoietice; neuropatie periferică (observată la maimuţă, şoarece şi câine) implicând axonii nervilor senzitivi; şi uşoare modificări la nivelul rinichiului. După întreruperea tratamentului, în toate aceste organe ţintă s-a demonstrat o recuperare parţială până la totală.

Pe baza studiilor la animale, traversarea barierei hemato-encefalice de către bortezomib pare să fie scăzută, dacă aceasta există, şi relevanţa la om nu este cunoscută.

Studiile farmacologice de siguranţă cardiovasculară la maimuţă şi câine au evidenţiat că doze administrate intravenos de aproximativ două până la trei ori doza clinică recomandată în mg/m^2 sunt asociate cu creşteri ale frecvenţei cardiace, scăderea contractilităţii, hipotensiune arterială şi letalitate. La câine, scăderea contractilităţii cardiace şi hipotensiunea arterială au prezentat răspuns la intervenţia rapidă cu medicamente inotrop pozitive şi vasopresoare. Mai mult, în studii la câine s-a observat o creştere uşoară a intervalului QT corectat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon închis
2 ani

Soluţia reconstituită
Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml și 2,5 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituirea soluţiei, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I cu capacitate de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare galbenă, ce conţine bortezomib 2,5 mg.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Flacon din sticlă transparentă de tip I cu capacitate de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare albastră, ce conţine bortezomib 3,5 mg.

Flaconul este prevăzut cu folie de protecție (fără ambalaj de tip tăviță) sau este poziționat într-un ambalaj de tip tăviță, prevăzut cu un capac. Fiecare ambalaj conţine un flacon de unică folosinţă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Precauţii generale
Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, bortezomib trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

Tehnica aseptică trebuie respectată strict în timpul manipulării bortezomib, deoarece acesta nu conţine niciun conservant.

Au existat cazuri de deces ca urmare a administrării intratecale inadecvate a bortezomib. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă se administrează numai pe cale intravenoasă, în timp ce Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează pe cale intravenoasă sau subcutanată. Bortezomib nu trebuie administrat pe cale intratecală.

Instrucţiuni pentru reconstituire
Bortezomib trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătăţii.

Injecție intravenoasă

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu atenție cu 2,5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puţin de 2 minute.
După reconstituire, fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de bortezomib. Soluţia reconstituită este limpede şi incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia reconstituită trebuie eliminată.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu atenție cu 3,5 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puţin de 2 minute.
După reconstituire, fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de bortezomib. Soluţia reconstituită este limpede şi incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia reconstituită trebuie eliminată.

Injecţie subcutanată

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu atenție cu 1 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puţin de 2 minute.
După reconstituire, fiecare ml de soluţie conţine 2,5 mg de bortezomib. Soluţia reconstituită este limpede şi incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia reconstituită trebuie eliminată.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie reconstituit cu atenție cu 1,4 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puţin de 2 minute.
După reconstituire, fiecare ml de soluţie conţine 2,5 mg de bortezomib. Soluţia reconstituită este limpede şi incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia reconstituită trebuie eliminată.

Eliminarea reziduurilor
Bortezomib este numai pentru o singură utilizare.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă
bortezomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bortezomib 1 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E421)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă, după reconstituire.
Pentru unică folosinţă.
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.
Administrare intravenoasă: se adaugă 1 ml soluție clorură de sodiu 0,9% pentru o concentraţie finală de 1 mg/ml.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
A se manipula cu prudență.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1397/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
bortezomib
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
bortezomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bortezomib 2,5 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E421)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată sau intravenoasă, după reconstituire.
Pentru unică folosinţă.
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.
Administrare subcutanată: se adaugă 1 ml soluție clorură de sodiu 0,9% pentru o concentrație finală de 2,5 mg/ml.
Administrare intravenoasă: se adaugă 2,5 ml soluție clorură de sodiu 0,9% pentru o concentraţie finală de 1 mg/ml.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
A se manipula cu prudență.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1397/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
bortezomib
s.c. sau i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
bortezomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bortezomib 3,5 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E421)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată sau intravenoasă, după reconstituire.
Pentru unică folosinţă.
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.
Administrare subcutanată: se adaugă 1,4 ml soluție clorură de sodiu 0,9% pentru o concentrație finală de 2,5 mg/ml.
Administrare intravenoasă: se adaugă 3,5 ml soluție clorură de sodiu 0,9% pentru o concentraţie finală de 1 mg/ml.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
A se manipula cu prudență.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1397/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
bortezomib
s.c. sau i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic
Poate fi letal dacă se folosesc alte căi de administrare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
bortezomib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bortezomib Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi
3. Cum să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bortezomib Fresenius Kabi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bortezomib Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează

Acest medicament conţine substanţa activă denumită bortezomib, un aşa numit "inhibitor proteozomal". Proteozomii au un rol important în controlarea funcţiei şi creşterii celulelor. Interferând cu funcţia lor, bortezomib poate distruge celulele canceroase.

Bortezomib este utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu (un tip de cancer al măduvei osoase) la pacienţi cu vârsta peste 18 ani:
- administrat singur sau împreună cu medicamentele doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă la pacienţii a căror boală s-a agravat (progresiv) după ce li s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi la care transplantul de celule stem sanguine nu a dat rezultate sau care nu sunt eligibili.
- în asociere cu medicamentele melfalan şi prednison, la pacienţii la care boala nu a fost tratată anterior şi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem sanguine.
- în asociere cu medicamentul dexametazonă sau în asociere cu dexametazonă împreună cu talidomidă la pacienţii netrataţi anterior şi înainte de a li se administra chimioterapie în doză mare şi transplant de celule stem sanguine (ca tratament de inducţie).

Bortezomib este utilizat în tratamentul limfomului cu celule de mantă (un tip de cancer care afectează ganglionii limfatici) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste, în asociere cu medicamentele rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison, la pacienţii care nu au fost trataţi anterior pentru boala de care suferă și care nu sunt eligibili pentru transplant cu celule stem din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi

Nu utilizați bortezomib
- dacă sunteţi alergic la bortezomib, bor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- dacă aveţi unele afecţiuni grave ale plămânilor şi inimii.

Atenționări și precauții
Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre punctele de mai jos se aplică în cazul dumneavoastră:

- număr scăzut de globule roşii sau globule albe
- probleme de sângerare şi/sau un număr scăzut de trombocite
- diaree, constipaţie, greaţă sau vărsături
- antecedente de leşin, ameţeli sau confuzie
- probleme cu rinichii
- probleme hepatice moderate până la severe
- antecedente de amorţeli, furnicături sau dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor (neuropatie)
- probleme cu inima sau cu tensiunea arterială
- respiraţie dificilă sau tuse
- convulsii
- zona zoster (localizată inclusiv în jurul ochilor sau extinsă pe întregul corp)
- simptome de sindrom de liză tumorală precum crampe musculare, slăbiciune musculară, confuzie, pierdere a vederii sau tulburări de vedere şi dificultăţi de respiraţie
- pierdere a memoriei, probleme de gândire, dificultăţi la mers sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale infecţiei severe la nivelul creierului şi doctorul dumneavoastră vă poate recomanda teste suplimentare şi supraveghere.

Înainte de tratamentul cu bortezomib şi pe perioada acestuia, va trebui să faceţi în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica numărul de celule din sânge.

Dacă aveţi limfom cu celule de mantă şi luaţi un medicament numit rituximab împreună cu bortezomib, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră:
- dacă credeţi că aveţi infecţie cu virus hepatitic sau dacă aţi avut în trecut. În cazuri rare, pacienţii care au avut hepatită B pot suferi o revenire a hepatitei, care poate fi letală. Dacă aveţi antecedente de infecţie cu virusul hepatitei B veţi fi evaluat cu atenţie de medicul dumneavoastră pentru depistarea semnelor de hepatită B activă.

Înainte de a începe tratamentul cu bortezomib, trebuie să citiţi prospectele tuturor medicamentelor care vi se administrează în asociere cu bortezomib, pentru informaţii despre aceste medicamente. Atunci când se administrează în asociere cu talidomidă, este necesară o atenţie deosebită pentru depistarea sarcinii şi necesitatea de prevenire a sarcinii (vezi pct. Sarcina şi alăptarea).

Copii şi adolescenţi
Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece nu se cunoaşte cum îi va afecta medicamentul.

Bortezomib împreună cu alte medicamente
Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea lua orice alte medicamente.
În special, spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi medicamente ce conţin oricare dintre următoarele substanţe active:
- ketoconazol, utilizat în tratamentul infecţiilor fungice
- ritonavir, utilizat în tratamentul infecţiei HIV
- rifampicină, un antibiotic utilizat în tratamentul infecţiilor bacteriene
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, utilizate în tratamentul epilepsiei
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizată în tratamentul depresiei sau în alte afecţiuni
- antidiabetice orale

Sarcina şi alăptarea
Nu trebuie să utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă, decât dacă este absolut necesar.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului şi timp de 8 luni după terminarea acestuia. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vă congelați ovulele înainte de începerea tratamentului.
Bărbații nu trebuie să conceapă copii în timpul tratamentului cu bortezomib și trebuie să utilizeze

metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de până la 5 luni după întreruperea acestuia. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vă congelați sperma înainte de începerea tratamentului.

Nu trebuie să alăptaţi în timp ce utilizaţi bortezomib. Dacă doriţi să reîncepeţi alăptarea după terminarea tratamentului, trebuie să discutaţi acest lucru cu medicul dumneavoastră pentru a vă spune când este sigur să reîncepeţi.

Talidomida determină malformaţii congenitale şi deces al fătului. Atunci când bortezomib se administrează împreună cu talidomida, trebuie să urmaţi programul de prevenire a sarcinii dezvoltat pentru talidomidă (a se citi prospectul pentru talidomidă).

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Bortezomib poate determina oboseală, ameţeli, leşin sau vedere înceţoşată. Nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje dacă aveţi astfel de reacţii adverse; chiar dacă nu aveţi astfel de reacţii, trebuie totuşi să fiţi prudent.

3. Cum să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi

Medicul va determina doza de bortezomib în funcţie de înălţimea şi greutatea dumneavoastră (suprafaţa corporală). Doza iniţială uzuală de bortezomib este de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală de două ori pe săptămână. Medicul poate să schimbe doza şi numărul total de cicluri de tratament, în funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament la apariţia anumitor reacţii adverse şi a afecţiunilor dumneavoastră de bază (de exemplu, probleme cu ficatul).

Mielom multiplu progresiv
Atunci când bortezomib este administrat singur, veţi primi 4 doze de bortezomib administrat intravenos în zilele 1, 4, 8 şi 11, urmate de o "perioadă de pauză" de 10 zile fără tratament. Această perioadă de 21 de zile (3 săptămâni) corespunde unui ciclu de tratament. Vi se pot administra până la 8 cicluri de tratament (24 de săptămâni).

De asemenea, vi se poate administra bortezomib împreună cu medicamentele doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă.

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu doxorubicina lipozomală peghilată, vi se va administra bortezomib intravenos sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile, iar doxorubicina lipozomală peghilată se administrează în doză de 30 mg/m^2 în ziua a 4-a a ciclului de tratament cu durata de 21 de zile cu bortezomib, sub forma unei perfuzii intravenoase după injecţia cu bortezomib.
Vi se pot administra până la 8 cicluri (24-săptămâni).

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu dexametazona, veţi primi bortezomib administrat intravenos sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile, iar dexametazona în doză de 20 mg se administrează oral în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale ciclului de tratament cu durata de 21 de zile cu bortezomib.
Vi se pot administra până la 8 cicluri (24-săptămâni).

Mielom multiplu netratat anterior
Dacă nu aţi mai fost tratat anterior pentru mielom multiplu, şi dumneavoastră nu întruniţi criteriile pentru efectuarea unui transplant de celule stem sanguine, vi se va administra bortezomib intravenos împreună cu alte două medicamente: melfalan şi prednison.
În acest caz, durata unui ciclu de tratament este de 42 de zile (6-săptămâni). Vi se vor administra 9 cicluri de tratament (54 de-săptămâni).

- În ciclurile 1 până la 4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 şi 32.
- În ciclurile 5 până la 9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 şi 29.

Melfalanul (9 mg/m^2) şi prednisonul (60 mg/m^2) sunt administrate pe cale orală, şi se iau în zilele 1, 2, 3 şi 4 ale primei săptămâni din fiecare ciclu de tratament.

Dacă nu aţi mai fost tratat anterior pentru mielom multiplu, şi dumneavoastră întruniţi criteriile pentru efectuarea unui transplant de celule stem sanguine, vi se va administra bortezomib intravenos împreună cu medicamentele dexametazonă sau dexametazonă şi talidomidă ca tratament de inducţie.

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu dexametazona, veţi utiliza bortezomib administrat intravenos sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile şi dexametazonă în doză de 40 mg administrată oral în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 21 de zile.
Vi se vor administra 4 cicluri de tratament (12-săptămâni).

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu talidomida şi dexametazona, durata unui ciclu de tratament este de 28 zile (4-săptămâni).

Dexametazona 40 mg se administrează oral în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 28 de zile, iar talidomida se administrează oral în doză de 50 mg până în ziua a 14-a a primului ciclu, iar dacă este tolerată, doza de talidomidă este crescută la 100 mg în zilele 15-28, iar ulterior poate fi crescută suplimentar la 200 mg pe zi începând cu al doilea ciclu de tratament.
Vi se pot administra până la 6 cicluri de tratament (24-săptămâni).

Limfom cu celule de mantă netratat anterior
Dacă nu ați fost tratat înainte pentru limfomul cu celule de mantă, bortezomib vi se va administra intravenos împreună cu medicamentele rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison. Bortezomib se administrează intravenos în zilele 1, 4, 8 și 11, urmate de o "perioadă de pauză", fără tratament. Durata unui ciclu de tratament este de 21 zile (3-săptămâni). Vi se pot administra până la 8 cicluri de tratament (24-săptămâni).
Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile de tratament cu bortezomib, sub formă de perfuzii intravenoase:
Rituximab la doza de 375 mg/m^2, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m^2 și doxorubicină la doza de 50 mg/m^2.
Prednison se administrează oral la doza de 100 mg/m^2 în zilele 1, 2, 3, 4 și 5 ale ciclului de tratament cu bortezomib.

Cum se administrează bortezomib
Acest medicament se administrează numai intravenos. Bortezomib vi se va administra de către un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.
Pulberea de bortezomib trebuie dizolvată înainte de administrare. Acest lucru va fi făcut de un profesionist în domeniul sănătăţii. Soluţia astfel obţinută se injectează apoi într-o venă, rapid, în decurs de 3-5 secunde.

Dacă vi se administrează mai mult bortezomib decât trebuie
Având în vedere că acest medicament vă este administrat de un medic sau asistentă medicală, este puţin probabil să vi se adminstreze mai mult.
În cazul improbabil al unei supradoze, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariţia reacţiilor adverse.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele din aceste reacţii pot fi grave.
Dacă vi se administrează bortezomib pentru mielom multiplu sau limfom cu celule de mantă, spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele următoare:
- crampe musculare, slăbiciune musculară

- confuzie, pierdere a vederii sau tulburări de vedere, orbire, convulsii, dureri de cap
- dificultăţi de respiraţie, umflare a picioarelor sau modificări ale bătăilor inimii, creştere a tensiunii arteriale, oboseală, leşin
- tuse şi dificultăţi de respiraţie sau senzaţie de apăsare în piept.

Tratamentul cu bortezomib poate fi asociat foarte frecvent cu o scădere a numărului de globule roşii şi albe şi a numărului de trombocite din sânge. De aceea, înainte de tratamentul cu bortezomib şi pe perioada acestuia, va trebui să faceţi în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica regulat numărul de celule din sânge. Se poate să aveţi o scădere a numărului de:
- trombocite şi de aceea puteţi fi mai predispus la vânătăi sau sângerări, fără o leziune evidentă (de exemplu sângerări la nivelul intestinelor, stomacului, gurii sau gingiilor sau sângerări la nivelul creierului sau ficatului)
- globule roşii, care pot determina anemie cu simptome cum ar fi oboseală şi paloare
- globule albe, şi de aceea puteţi fi mai predispus la infecţii şi la simptome asemănătoare gripei.

Dacă vi se administrează bortezomib pentru tratamentul mielomului multiplu, reacţiile adverse ce pot să apară sunt enumerate mai jos:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- sensibilitate, amorţeli, furnicături sau senzaţie de arsură a pielii, durere la nivelul mâinilor sau picioarelor datorită leziunilor nervoase
- scădere a numărului de globule roşii sau albe din sânge (vezi mai sus)
- febră
- greaţă sau vărsături, pierderea apetitului pentru alimente
- constipaţie cu sau fără balonare (poate fi gravă)
- diaree; dacă aceasta se întâmplă, este important să beţi mai multă apă decât în mod obişnuit. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un alt medicament pentru a trata diareea
- oboseală (fatigabilitate), senzaţie de slăbiciune
- dureri musculare, dureri osoase

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- tensiune arterială scăzută, scădere bruscă a tensiunii arteriale când sunteţi în picioare, ce poate duce la leşin
- tensiune arterială crescută
- scăderea funcţiei rinichilor
- durere de cap
- stare generală de rău, dureri, ameţeli, stare de confuzie, senzaţie de slăbiciune sau pierderea conştienţei
- frisoane
- infecţii, inclusiv pneumonie, infecţii respiratorii, bronşită, infecţii micotice, tuse cu eliminare de spută, boală asemănătoare gripei
- zona zoster (localizată inclusiv în jurul ochilor sau răspândită pe întreg corpul)
- dureri în piept sau respiraţie dificilă la efort fizic
- diferite tipuri de erupţii trecătoare pe piele
- mâncărimi ale pielii, noduli cutanaţi sau piele uscată
- înroşirea feţei sau spargerea vaselor mici de sânge de la nivelul pielii
- înroşire a pielii
- deshidratare
- senzaţie de arsură în capul pieptului, balonare, eructații, gaze, dureri de stomac, sângerare la nivelul intestinelor sau stomacului
- afecţiuni ale ficatului
- leziuni ale gurii sau buzelor, dureri la nivelul gurii, uscăciune a gurii, ulceraţii la nivelul mucoasei gurii sau dureri în gât
- scădere în greutate, pierdere a gustului
- crampe musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară, dureri la nivelul membrelor

- vedere înceţoşată
- infecţii ale stratului exterior al ochiului şi a suprafeţei interioare a pleoapelor (conjunctivită)
- sângerări de la nivelul nasului
- dificultăţi sau probleme de adormire, transpiraţii, anxietate, modificări ale dispoziţiei, stare depresivă, nelinişte sau agitaţie, modificări ale statusului mental, dezorientare
- umflături ale corpului, inclusiv în jurul ochilor şi în alte zone ale corpului

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- insuficienţă cardiacă, atac de cord, durere toracică, disconfort toracic, frecvenţa crescută sau scăzută a bătăilor inimii
- insuficienţă renală
- inflamaţia unei vene, cheaguri de sânge în vene şi plămâni
- probleme de coagulare a sângelui
- probleme ale circulației
- inflamaţie a învelişurilor inimii sau acumulare de lichid în jurul inimii
- infecţii, inclusiv infecţii ale tractului urinar, gripă, infecţii cu virusul herpetic, infecţii la nivelul urechii şi celulită
- scaune cu sânge sau hemoragii la nivelul membranelor mucoase, de exemplu mucoasa gurii, mucoasa vaginală
- afecţiuni cerebrovasculare
- paralizie, convulsii, căderi, tulburări de mişcare, senzaţii anormale sau modificate sau scăzute (pipăit, auz, gust, miros), dereglarea atenţiei, tremurături, spasme
- artrită, inclusiv inflamaţia articulaţiilor degetelor de la mâini, picioare şi a maxilarului
- tulburări care afectează plămânii, împiedicând corpul să primească suficient oxigen. Unele dintre acestea includ dificultăţi în respiraţie, respiraţie dificilă, respiraţie dificilă în absenţa efortului, respiraţia devine superficială, dificilă sau se opreşte, respiraţie şuierătoare (*wheezing*)
- sughiţuri, tulburări de limbaj
- producerea unei cantităţi mai mari sau mai mici de urină (afectarea funcţiei renale), eliminare dureroasă a urinii sau prezenţa de sânge/proteine în urină, retenţie de lichide
- modificarea nivelului de conştienţă, confuzie, tulburări de memorie sau pierderea memoriei
- hipersensibilitate
- pierdere a auzului, surditate sau zgomote în urechi, disconfort la nivelul urechii
- dereglări hormonale care pot afecta absorbţia sării şi a apei
- glanda tiroidă hiperactivă
- imposibilitatea de a produce cantităţi suficiente de insulină sau rezistenţă la concentraţiile normale de insulină
- ochi iritaţi sau inflamaţi, lacrimare în exces, durere la nivelul ochilor, senzaţie de uscăciune la nivelul ochilor, infecţii la nivelul ochilor, umflătură la nivelul pleoapei (şalazion), pleoape înroşite şi umflate, scurgere a unor secreţii din ochi, tulburări de vedere, sângerări la nivelul ochilor
- mărirea în volum a glandelor limfatice
- rigiditate articulară sau musculară, senzaţie de greutate, durere la nivelul zonei inghinale
- cădere a părului şi textură anormală a părului
- reacţii alergice
- înroşire sau durere la locul injectării
- durere la nivelul gurii
- infecţii sau inflamaţii ale gurii, ulceraţii la nivelul gurii, esofagului, stomacului şi intestinelor, uneori asociate cu dureri sau sângerări, mişcări slabe ale intestinului (inclusiv blocaj), disconfort abdominal sau esofagian, dificultăţi la înghiţire, vărsături cu sânge
- infecţii ale pielii
- infecţii bacteriene şi virale
- infecţie dentară
- inflamaţia pancreasului, obstrucţia canalului biliar
- dureri genitale, probleme cu obţinerea unei erecţii
- creştere în greutate

- sete
- hepatită
- afecţiuni la nivelul locului de injectare sau asociate cu dispozitivul de injectare
- reacţii şi afecţiuni ale pielii (care pot fi severe şi pot pune viaţa în pericol), ulceraţii ale pielii
- echimoze, căzături şi răniri
- inflamaţii sau sângerări la nivelul vaselor de sânge care pot apare ca puncte roşii sau purpurii, de mici dimensiuni (de obicei la nivelul picioarelor) până la pete cu aspect de vânătaie la nivel subcutanat sau tisular
- chisturi benigne
- afecţiune cerebrală severă, reversibilă, care include convulsii, tensiune arterială mare, dureri de cap, oboseală, confuzie, orbire sau alte probleme de vedere.

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- probleme la nivelul inimii ce includ atac de cord, angină
- inflamație gravă a nervilor, care poate provoca paralizie și dificultăți de respirație (sindrom Guillain-Barré)
- înroşire a feţei
- decolorarea venelor
- inflamaţia nervului spinal
- probleme la nivelul urechii, sângerare din ureche
- activitate scăzută a glandei tiroide
- sindrom Budd-Chiari (simptomele clinice cauzate de blocajul venelor hepatice)
- modificări sau funcţie anormală a intestinelor
- sângerări la nivelul creierului
- colorare în galben a ochilor şi pielii (icter)
- reacţie alergică gravă (şoc anafilactic) ale cărei semne pot include dificultăţi de respiraţie, dureri în piept sau presiune la nivelul pieptului, şi/sau senzaţie de ameţeală/leşin, mâncărimi severe ale pielii sau umflături pe piele, umflături ale feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului care pot provoca dificultăţi de înghiţire, colaps
- afecţiuni la nivelul sânului
- răni vaginale
- inflamaţii genitale
- imposibilitatea de a tolera consumul de alcool etilic
- scădere a greutăţii corporale
- creştere a apetitului pentru alimente
- fistule
- acumularea de lichid la nivelul articulaţiilor
- chisturi la nivelul învelişului articulaţiilor (chisturi sinoviale)
- fracturi
- distrugerea fibrelor musculare ce conduce la alte complicaţii
- inflamaţia ficatului, sângerări la nivelul ficatului
- cancer la nivelul rinichiului
- afecţiune a pielii de tip psoriazis
- cancer de piele
- paloare a pielii
- creştere a numărului de trombocite sau de limfocite (un tip de globule albe) din sânge
- cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (microangiopatie trombotică)
- reacţii anormale la transfuziile de sânge
- pierderea parţială sau totală a vederii
- scăderea libidoului
- salivare excesivă
- ochi umflaţi
- sensibilitate la lumină
- respiraţie rapidă

- durere la nivelul rectului
- calculi biliari
- hernie
- răniri
- unghii fragile sau subţiri
- depozite anormale de proteine în organele vitale
- comă
- ulcere intestinale
- insuficienţă multiplă de organe
- deces

Dacă vi se administrează bortezomib împreună cu alte medicamente pentru tratamentul limfomului cu celule de mantă, reacțiile adverse care pot să apară sunt enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- pneumonie
- scăderea apetitului pentru alimente
- sensibilitate, amorțeală, furnicături sau senzație de arsură a pielii, sau dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor, datorită unor leziuni la nivelul nervilor
- greață și vărsături
- diaree
- afte bucale
- constipație
- dureri musculare, dureri osoase
- cădere a părului și textură anormală a părului
- oboseală, senzație de slăbiciune
- febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- zona zoster (localizate inclusiv în jurul ochilor sau răspândite în corp)
- infecții cu virus herpetic
- infecții bacteriene și virale
- infecții respiratorii, bronșită, tuse productivă, simptome asemănătoare gripei
- infecții fungice
- hipersensibilitate (reacție alergică)
- incapacitate de a produce suficientă insulină sau rezistenţă la valori normale de insulină
- retenție de lichide
- dificultate sau probleme în a dormi
- pierdere a conştienţei
- alterare a nivelului de conștiență, confuzie
- senzație de amețeală
- creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială crescută, transpirație,
- tulburări de vedere, vedere încețoșată
- insuficiență cardiacă, infarct miocardic, durere în piept, disconfort în piept, ritm cardiac crescut sau scăzut
- tensiune arterială crescută sau scăzută
- scădere bruscă a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare ce poate conduce la leșin
- dificultăţi de respirație la efort
- tuse
- sughiţ
- ţiuit în urechi, disconfort la nivelul urechii
- sângerare la nivelul intestinelor sau stomacului
- arsuri la nivelul stomacului
- dureri de stomac, balonare

- dificultăţi la înghițire
- infecție sau inflamație a stomacului și intestinelor
- dureri de stomac
- dureri la nivelul gurii sau buzelor, durere în gât
- modificare a funcției hepatice
- mâncărimi ale pielii
- înroșire a pielii
- erupții pe piele
- spasme musculare
- infecție a tractului urinar
- durere la nivelul membrelor
- umflare a corpului, ce include ochii și alte părți ale corpului
- frisoane
- înroșire și durere la locul injectării
- stare generală de rău
- scădere în greutate
- creștere în greutate

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- hepatită
- reacție alergică severă (reacție anafilactică) ale cărei semne pot include dificultăţi de respiraţie, dureri în piept sau senzație de apăsare în piept, și/sau senzație de amețeală/leșin, mâncărimi severe la nivelul pielii sau umflături pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, ce pot determina dificultăți la înghițire, colaps
- tulburări de mișcare, paralizie, convulsii
- vertij
- pierdere a auzului, surditate
- tulburări ce afectează plămânii şi împiedică corpul să se oxigeneze suficient. Unele dintre acestea includ dificultăți de respirație, scurtare a respirației, scurtare a respirație în absenţa efortului, respirație ce devine superficială, dificilă sau se oprește, respirație șuierătoare (*wheezing*)
- cheaguri de sânge în plămâni
- colorarea în galben a ochilor și a pielii (icter)
- umflătură la nivelul pleoapei (șalazion), pleoape înroșite și umflate

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (microangiopatie trombotică)
- inflamație gravă a nervilor, care poate provoca paralizie și dificultăți de respirație (sindrom Guillain-Barré)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bortezomib Fresenius Kabi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie, după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

Bortezomib este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bortezomib Fresenius Kabi

- Substanţa activă este bortezomib. Fiecare flacon conţine 1 mg de bortezomib (sub formă de ester boronic de manitol). După reconstituire, 1 ml de soluție pentru injecție intravenoasă conține 1 mg bortezomib.
- Cealaltă componentă este manitol (E421).

Cum arată Bortezomib Fresenius Kabi și conținutul ambalajului

Bortezomib pulbere pentru soluţie injectabilă este o pulbere liofilizată sau sub formă de aglomerat de culoare albă până la aproape albă.

Fiecare cutie de Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă conține un flacon din sticlă transparentă cu capacitate de 5 ml, prevăzut cu dop din cauciuc de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare verde, ce conţine bortezomib 1 mg.

Flaconul este prevăzut cu folie de protecție (fără ambalaj de tip tăviță) sau este poziționat într-un ambalaj de tip tăviță, prevăzut cu un capac. Fiecare ambalaj conţine un flacon de unică folosinţă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați Deținătorul Autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

1. RECONSTITUIREA PENTRU INJECŢIE INTRAVENOASĂ

Notă: Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, bortezomib trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

TEHNICA ASEPTICĂ TREBUIE RESPECTATĂ STRICT ÎN TIMPUL MANIPULĂRII BORTEZOMIB, DEOARECE ACESTA NU CONŢINE NICIUN CONSERVANT.

1.1. **Pregătirea flaconului de 1 mg: adăugaţi cu atenție 1 ml** soluţie injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conţine pulberea de bortezomib, prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate se realizează în mai puţin de 2 minute.

Concentrația soluției rezultate va fi de 1 mg/ml. Soluția va fi limpede și incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Nu trebuie să verificați pH-ul soluției.

1.2. Înainte de administrare, inspectaţi vizual soluţia pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă se observă orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia trebuie aruncată. Verificaţi concentraţia de pe flacon pentru a vă asigura că folosiţi doza corectă pentru calea de administrare intravenoasă (1 mg/ml).

1.3. Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

Nu este necesară protejarea medicamentului reconstituit de lumină.

2. ADMINISTRAREA

- Odată dizolvată, extrageţi cantitatea potrivită de soluţie reconstituită în conformitate cu doza calculată pe baza suprafeţei corporale a pacientului.
- Confirmaţi doza şi concentraţia din seringă înainte de administrare (verificaţi că seringa este inscripţionată pentru administrare intravenoasă).
- Administraţi soluţia reconstituită prin injectare intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat într-o venă periferică sau centrală.
- Spălaţi cateterul intravenos sau periferic cu o soluţie sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg ESTE DESTINAT PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ. Nu trebuie utilizate alte căi de administrare. Administrarea pe cale intratecală a avut ca rezultat decesul.

3. ELIMINAREA REZIDUURILOR

Un flacon este destinat unei singure utilizări, iar soluţia rămasă neutilizată trebuie aruncată.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă
bortezomib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bortezomib Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi
3. Cum să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bortezomib Fresenius Kabi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Bortezomib Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează

Acest medicament conţine substanţa activă denumită bortezomib, un aşa numit “inhibitor proteozomal”. Proteozomii au un rol important în controlarea funcţiei şi creşterii celulelor. Interferând cu funcţia lor, bortezomib poate distruge celulele canceroase.

Bortezomib este utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu (un tip de cancer al măduvei osoase) la pacienţi cu vârsta peste 18 ani:
- administrat singur sau împreună cu medicamentele doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă la pacienţii a căror boală s-a agravat (progresiv) după ce li s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi la care transplantul de celule stem sanguine nu a dat rezultate sau care nu sunt eligibili.
- în asociere cu medicamentele melfalan şi prednison, la pacienţii la care boala nu a fost tratată anterior şi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem sanguine.
- în asociere cu medicamentul dexametazonă sau în asociere cu dexametazonă împreună cu talidomidă la pacienţii netrataţi anterior şi înainte de a li se administra chimioterapie în doză mare şi transplant de celule stem sanguine (ca tratament de inducţie).

Bortezomib este utilizat în tratamentul limfomului cu celule de mantă (un tip de cancer care afectează ganglionii limfatici) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste, în asociere cu medicamentele rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison, la pacienţii care nu au fost trataţi anterior pentru boala de care suferă și care nu sunt eligibili pentru transplant cu celule stem din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi

Nu utilizați bortezomib
- dacă sunteţi alergic la bortezomib, bor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- dacă aveţi unele afecţiuni grave ale plămânilor şi inimii.

Atenționări și precauții
Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre punctele de mai jos se aplică în cazul

dumneavoastră:

- număr scăzut de globule roşii sau globule albe
- probleme de sângerare şi/sau un număr scăzut de trombocite
- diaree, constipaţie, greaţă sau vărsături
- antecedente de leşin, ameţeli sau confuzie
- probleme cu rinichii
- probleme hepatice moderate până la severe
- antecedente de amorţeli, furnicături sau dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor (neuropatie)
- probleme cu inima sau cu tensiunea arterială
- respiraţie dificilă sau tuse
- convulsii
- zona zoster (localizată inclusiv în jurul ochilor sau extinsă pe întregul corp)
- simptome de sindrom de liză tumorală precum crampe musculare, slăbiciune musculară, confuzie, pierdere a vederii sau tulburări de vedere şi dificultăţi de respiraţie
- pierdere a memoriei, probleme de gândire, dificultăţi la mers sau pierdere a vederii. Acestea pot fi semne ale infecţiei severe la nivelul creierului şi doctorul dumneavoastră vă poate recomanda teste suplimentare şi supraveghere.

Înainte de tratamentul cu bortezomib şi pe perioada acestuia, va trebui să faceţi în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica numărul de celule din sânge.

Dacă aveţi limfom cu celule de mantă şi luaţi un medicament numit rituximab împreună cu bortezomib, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră:
- dacă credeţi că aveţi infecţie cu virus hepatitic sau dacă aţi avut în trecut. În cazuri rare, pacienţii care au avut hepatită B pot suferi o revenire a hepatitei, care poate fi letală. Dacă aveţi antecedente de infecţie cu virusul hepatitei B veţi fi evaluat cu atenţie de medicul dumneavoastră pentru depistarea semnelor de hepatită B activă.

Înainte de a începe tratamentul cu bortezomib, trebuie să citiţi prospectele tuturor medicamentelor care vi se administrează în asociere cu bortezomib, pentru informaţii despre aceste medicamente. Atunci când se administrează în asociere cu talidomidă, este necesară o atenţie deosebită pentru depistarea sarcinii şi necesitatea de prevenire a sarcinii (vezi pct. Sarcina şi alăptarea).

Copii şi adolescenţi
Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece nu se cunoaşte cum îi va afecta medicamentul.

Bortezomib împreună cu alte medicamente
Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea lua orice alte medicamente.
În special, spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente ce conţin oricare dintre următoarele substanţe active:
- ketoconazol, utilizat în tratamentul infecţiilor fungice
- ritonavir, utilizat în tratamentul infecţiei HIV
- rifampicină, un antibiotic utilizat în tratamentul infecţiilor bacteriene
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, utilizate în tratamentul epilepsiei
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizată în tratamentul depresiei sau în alte afecţiuni
- antidiabetice orale

Sarcina şi alăptarea
Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteţi gravidă, decât dacă este absolut necesar.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului şi timp de 8 luni după terminarea acestuia. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vă congelați ovulele înainte de începerea tratamentului.

Bărbații nu trebuie să conceapă copii în timpul tratamentului cu bortezomib și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de până la 5 luni după întreruperea acestuia. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vă congelați sperma înainte de începerea tratamentului.

Nu trebuie să alăptaţi în timp ce utilizaţi bortezomib. Dacă doriţi să reîncepeţi alăptarea după terminarea tratamentului, trebuie să discutaţi acest lucru cu medicul dumneavoastră pentru a vă spune când este sigur să reîncepeţi.

Talidomida determină malformaţii congenitale şi deces al fătului. Atunci când bortezomib se administrează împreună cu talidomida, trebuie să urmaţi programul de prevenire a sarcinii dezvoltat pentru talidomidă (a se citi prospectul pentru talidomidă).

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Bortezomib poate determina oboseală, ameţeli, leşin sau vedere înceţoşată. Nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje dacă aveţi astfel de reacţii adverse; chiar dacă nu aveţi astfel de reacţii, trebuie totuşi să fiţi prudent.

3. Cum să utilizați Bortezomib Fresenius Kabi

Medicul va determina doza de bortezomib în funcţie de înălţimea şi greutatea dumneavoastră (suprafaţa corporală). Doza iniţială uzuală de bortezomib este de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală de două ori pe săptămână. Medicul poate să schimbe doza şi numărul total de cicluri de tratament, în funcţie de răspunsul dumneavoastră la tratament la apariţia anumitor reacţii adverse şi a afecţiunilor dumneavoastră de bază (de exemplu, probleme cu ficatul).

Mielom multiplu progresiv
Atunci când bortezomib este administrat singur, veţi primi 4 doze de bortezomib administrat intravenos sau subcutanat în zilele 1, 4, 8 și 11, urmate de o "perioadă de pauză" de 10 zile fără tratament. Această perioadă de 21 de zile (3-săptămâni) corespunde unui ciclu de tratament. Vi se pot administra până la 8 cicluri de tratament (24 de-săptămâni).

De asemenea, vi se poate administra bortezomib împreună cu medicamentele doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă.

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu doxorubicina lipozomală peghilată, vi se va administra bortezomib intravenos sau subcutanat sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile, iar doxorubicina lipozomală peghilată se administrează în doză de 30 mg/m^2 în ziua a 4-a a ciclului de tratament cu durata de 21 de zile cu bortezomib, sub forma unei perfuzii intravenoase după injecţia cu bortezomib.
Vi se pot administra până la 8 cicluri (24-săptămâni).

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu dexametazona, veţi primi bortezomib administrat intravenos sau subcutanat sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile, iar dexametazona în doză de 20 mg se administrează oral în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale ciclului de tratament cu durata de 21 de zile cu bortezomib.
Vi se pot administra până la 8 cicluri (24-săptămâni).

Mielom multiplu netratat anterior
Dacă nu aţi mai fost tratat anterior pentru mielom multiplu, şi dumneavoastră nu întruniţi criteriile pentru efectuarea unui transplant de celule stem sanguine, vi se va administra bortezomib împreună cu alte două medicamente: melfalan şi prednison.
În acest caz, durata unui ciclu de tratament este de 42 de zile (6-săptămâni). Vi se vor administra 9 cicluri de tratament (54 de săptămâni).

- În ciclurile 1 până la 4, bortezomib este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 şi 32.

- În ciclurile 5 până la 9, bortezomib este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 şi 29. Melfalanul (9 mg/m^2) şi prednisonul (60 mg/m^2) sunt administrate pe cale orală, şi se iau în zilele 1, 2, 3 şi 4 ale primei săptămâni din fiecare ciclu de tratament.

Dacă nu aţi mai fost tratat anterior pentru mielom multiplu, şi dumneavoastră întruniţi criteriile pentru efectuarea unui transplant de celule stem sanguine, vi se va administra bortezomib intravenos sau subcutanat împreună cu medicamentele dexametazonă sau dexametazonă şi talidomidă ca tratament de inducţie.

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu dexametazona, veţi utiliza bortezomib administrat intravenos sau subcutanat sub forma unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile şi dexametazonă în doză de 40 mg administrată oral în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 21 de zile.
Vi se vor administra 4 cicluri de tratament (12-săptămâni).

Atunci când bortezomib se administrează împreună cu talidomida şi dexametazona, durata unui ciclu de tratament este de 28 zile (4-săptămâni).

Dexametazona 40 mg se administrează oral în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 28 de zile, iar talidomida se administrează oral în doză de 50 mg până în ziua a 14-a a primului ciclu, iar dacă este tolerată, doza de talidomidă este crescută la 100 mg în zilele 15-28, iar ulterior poate fi crescută suplimentar la 200 mg pe zi începând cu al doilea ciclu de tratament.
Vi se pot administra până la 6 cicluri de tratament (24-săptămâni).

Limfom cu celule de mantă netratat anterior
Dacă nu ați fost tratat înainte pentru limfomul cu celule de mantă, bortezomib vi se va administra intravenos sau subcutanat împreună cu medicamentele rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison.
Bortezomib se administrează intravenos sau subcutanat în zilele 1, 4, 8 și 11, urmate de o "perioadă de pauză", fără tratament. Durata unui ciclu de tratament este de 21 zile (3-săptămâni). Vi se pot administra până la 8-cicluri de tratament (24-săptămâni).
Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile de tratament cu bortezomib, sub formă de perfuzii intravenoase:
Rituximab la doza de 375 mg/m^2, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m^2 și doxorubicină la doza de 50 mg/m^2.
Prednison se administrează oral la doza de 100 mg/m^2 în zilele 1, 2, 3, 4 și 5 ale ciclului de tratament cu bortezomib.

Cum se administrează bortezomib
Acest medicament se administrează intravenos sau subcutanat. Bortezomib vi se va administra de către un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.
Pulberea de bortezomib trebuie dizolvată înainte de administrare. Acest lucru va fi făcut de un profesionist în domeniul sănătăţii. Soluţia astfel obţinută se injectează apoi într-o venă sau sub piele. Injecţia într-o venă se face rapid, în decurs de 3-5 secunde. Injecţia sub piele se face fie în coapse sau în abdomen.

Dacă vi se administrează mai mult bortezomib decât trebuie
Având în vedere că acest medicament vă este administrat de un medic sau asistentă medicală, este puţin probabil să vi se adminstreze mai mult.
În cazul improbabil al unei supradoze, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru apariţia reacţiilor adverse.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele. Unele din aceste reacţii pot fi grave.
Dacă vi se administrează bortezomib pentru mielom multiplu sau limfom cu celule de mantă, spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele următoare:
- crampe musculare, slăbiciune musculară
- confuzie, pierdere a vederii sau tulburări de vedere, orbire, convulsii, dureri de cap
- dificultăţi de respiraţie, umflare a picioarelor sau modificări ale bătăilor inimii, creştere a tensiunii arteriale, oboseală, leşin
- tuse şi dificultăţi de respiraţie sau senzaţie de apăsare în piept.

Tratamentul cu bortezomib poate fi asociat foarte frecvent cu o scădere a numărului de globule roşii şi albe şi a numărului de trombocite din sânge. De aceea, înainte de tratamentul cu bortezomib şi pe perioada acestuia, va trebui să faceţi în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica regulat numărul de celule din sânge. Se poate să aveţi o scădere a numărului de:
- trombocite şi de aceea puteţi fi mai predispus la vânătăi sau sângerări, fără o leziune evidentă (de exemplu sângerări la nivelul intestinelor, stomacului, gurii sau gingiilor sau sângerări la nivelul creierului sau ficatului)
- globule roşii, care pot determina anemie cu simptome cum ar fi oboseală şi paloare
- globule albe, şi de aceea puteţi fi mai predispus la infecţii şi la simptome asemănătoare gripei.

Dacă vi se administrează bortezomib pentru tratamentul mielomului multiplu, reacţiile adverse ce pot să apară sunt enumerate mai jos:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- sensibilitate, amorţeli, furnicături sau senzaţie de arsură a pielii, durere la nivelul mâinilor sau picioarelor datorită leziunilor nervoase
- scădere a numărului de globule roşii sau albe din sânge (vezi mai sus)
- febră
- greaţă sau vărsături, pierderea apetitului pentru alimente
- constipaţie cu sau fără balonare (poate fi gravă)
- diaree; dacă aceasta se întâmplă, este important să beţi mai multă apă decât în mod obişnuit. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un alt medicament pentru a trata diareea
- oboseală (fatigabilitate), senzaţie de slăbiciune
- dureri musculare, dureri osoase

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- tensiune arterială scăzută, scădere bruscă a tensiunii arteriale când sunteţi în picioare, ce poate duce la leşin
- tensiune arterială crescută
- scăderea funcţiei rinichilor
- durere de cap
- stare generală de rău, dureri, ameţeli, stare de confuzie, senzaţie de slăbiciune sau pierderea conştienţei
- frisoane
- infecţii, inclusiv pneumonie, infecţii respiratorii, bronşită, infecţii micotice, tuse cu eliminare de spută, boală asemănătoare gripei
- zona zoster (localizată inclusiv în jurul ochilor sau răspândită pe întreg corpul)
- dureri în piept sau respiraţie dificilă la efort fizic
- diferite tipuri de erupţii trecătoare pe piele
- mâncărimi ale pielii, noduli cutanaţi sau piele uscată
- înroşirea feţei sau spargerea vaselor mici de sânge de la nivelul pielii
- înroşire a pielii
- deshidratare
- senzaţie de arsură în capul pieptului, balonare, eructaţii, gaze, dureri de stomac, sângerare la nivelul intestinelor sau stomacului
- afecţiuni ale ficatului
- leziuni ale gurii sau buzelor, dureri la nivelul gurii, uscăciune a gurii, ulceraţii la nivelul

mucoasei gurii sau dureri în gât
- scădere în greutate, pierdere a gustului
- crampe musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară, dureri la nivelul membrelor
- vedere încețoșată
- infecţii ale stratului exterior al ochiului şi a suprafeţei interioare a pleoapelor (conjunctivită)
- sângerări de la nivelul nasului
- dificultăţi sau probleme de adormire, transpiraţii, anxietate, modificări ale dispoziţiei, stare depresivă, nelinişte sau agitaţie, modificări ale statusului mental, dezorientare
- umflături ale corpului, inclusiv în jurul ochilor şi în alte zone ale corpului

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- insuficienţă cardiacă, atac de cord, durere toracică, disconfort toracic, frecvenţa crescută sau scăzută a bătăilor inimii
- insuficienţă renală
- inflamaţia unei vene, cheaguri de sânge în vene şi plămâni
- probleme de coagulare a sângelui
- probleme ale circulației
- inflamaţie a învelişurilor inimii sau acumulare de lichid în jurul inimii
- infecţii, inclusiv infecţii ale tractului urinar, gripă, infecţii cu virusul herpetic, infecţii la nivelul urechii şi celulită
- scaune cu sânge sau hemoragii la nivelul membranelor mucoase, de exemplu mucoasa gurii, mucoasa vaginală
- afecţiuni cerebrovasculare
- paralizie, convulsii, căderi, tulburări de mişcare, senzaţii anormale sau modificate sau scăzute (pipăit, auz, gust, miros), dereglarea atenţiei, tremurături, spasme
- artrită, inclusiv inflamaţia articulaţiilor degetelor de la mâini, picioare şi a maxilarului
- tulburări care afectează plămânii, împiedicând corpul să primească suficient oxigen. Unele dintre acestea includ dificultăţi în respiraţie, respiraţie dificilă, respiraţie dificilă în absenţa efortului, respiraţia devine superficială, dificilă sau se opreşte, respiraţie şuierătoare (*wheezing*)
- sughiţuri, tulburări de limbaj
- producerea unei cantităţi mai mari sau mai mici de urină (afectarea funcţiei renale), eliminare dureroasă a urinii sau prezenţa de sânge/proteine în urină, retenţie de lichide
- modificarea nivelului de conştienţă, confuzie, tulburări de memorie sau pierderea memoriei
- hipersensibilitate
- pierdere a auzului, surditate sau zgomote în urechi, disconfort la nivelul urechii
- dereglări hormonale care pot afecta absorbţia sării şi a apei
- glanda tiroidă hiperactivă
- imposibilitatea de a produce cantităţi suficiente de insulină sau rezistenţă la concentraţiile normale de insulină
- ochi iritaţi sau inflamaţi, lacrimare în exces, durere la nivelul ochilor, senzaţie de uscăciune la nivelul ochilor, infecţii la nivelul ochilor, umflătură la nivelul pleoapei (şalazion), pleoape înroşite şi umflate, scurgere a unor secreţii din ochi, tulburări de vedere, sângerări la nivelul ochilor
- mărirea în volum a glandelor limfatice
- rigiditate articulară sau musculară, senzaţie de greutate, durere la nivelul zonei inghinale
- cădere a părului şi textură anormală a părului
- reacţii alergice
- înroşire sau durere la locul injectării
- durere la nivelul gurii
- infecţii sau inflamaţii ale gurii, ulceraţii la nivelul gurii, esofagului, stomacului şi intestinelor, uneori asociate cu dureri sau sângerări, mişcări slabe ale intestinului (inclusiv blocaj), disconfort abdominal sau esofagian, dificultăţi la înghiţire, vărsături cu sânge
- infecţii ale pielii
- infecţii bacteriene şi virale
- infecţie dentară

- inflamaţia pancreasului, obstrucţia canalului biliar
- dureri genitale, probleme cu obţinerea unei erecţii
- creştere în greutate
- sete
- hepatită
- afecţiuni la nivelul locului de injectare sau asociate cu dispozitivul de injectare
- reacţii şi afecţiuni ale pielii (care pot fi severe şi pot pune viaţa în pericol), ulceraţii ale pielii
- echimoze, căzături şi răniri
- inflamaţii sau sângerări la nivelul vaselor de sânge care pot apare ca puncte roşii sau purpurii, de mici dimensiuni (de obicei la nivelul picioarelor) până la pete cu aspect de vânătaie la nivel subcutanat sau tisular
- chisturi benigne
- afecţiune cerebrală severă, reversibilă, care include convulsii, tensiune arterială mare, dureri de cap, oboseală, confuzie, orbire sau alte probleme de vedere.

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- probleme la nivelul inimii ce includ atac de cord, angină
- inflamație gravă a nervilor, care poate provoca paralizie și dificultăți de respirație (sindrom Guillain-Barré)
- înroşire a feţei
- decolorarea venelor
- inflamaţia nervului spinal
- probleme la nivelul urechii, sângerare din ureche
- activitate scăzută a glandei tiroide
- sindrom Budd-Chiari (simptomele clinice cauzate de blocajul venelor hepatice)
- modificări sau funcţie anormală a intestinelor
- sângerări la nivelul creierului
- colorare în galben a ochilor şi pielii (icter)
- reacţie alergică gravă (şoc anafilactic) ale cărei semne pot include dificultăţi de respiraţie, dureri în piept sau presiune la nivelul pieptului, şi/sau senzaţie de ameţeală/leşin, mâncărimi severe ale pielii sau umflături pe piele, umflături ale feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului care pot provoca dificultăţi de înghiţire, colaps
- afecţiuni la nivelul sânului
- răni vaginale
- inflamaţii genitale
- imposibilitatea de a tolera consumul de alcool etilic
- scădere a greutăţii corporale
- creştere a apetitului pentru alimente
- fistule
- acumularea de lichid la nivelul articulaţiilor
- chisturi la nivelul învelişului articulaţiilor (chisturi sinoviale)
- fracturi
- distrugerea fibrelor musculare ce conduce la alte complicaţii
- inflamaţia ficatului, sângerări la nivelul ficatului
- cancer la nivelul rinichiului
- afecţiune a pielii de tip psoriazis
- cancer de piele
- paloare a pielii
- creştere a numărului de trombocite sau de limfocite (un tip de globule albe) din sânge
- cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (microangiopatie trombotică)
- reacţii anormale la transfuziile de sânge
- pierderea parţială sau totală a vederii
- scăderea libidoului
- salivare excesivă

- ochi umflaţi
- sensibilitate la lumină
- respiraţie rapidă
- durere la nivelul rectului
- calculi biliari
- hernie
- răniri
- unghii fragile sau subţiri
- depozite anormale de proteine în organele vitale
- comă
- ulcere intestinale
- insuficienţă multiplă de organe
- deces

Dacă vi se administrează bortezomib împreună cu alte medicamente pentru tratamentul limfomului cu celule de mantă, reacțiile adverse care pot să apară sunt enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- pneumonie
- scăderea apetitului pentru alimente
- sensibilitate, amorțeală, furnicături sau senzație de arsură a pielii, sau dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor, datorită unor leziuni la nivelul nervilor
- greață și vărsături
- diaree
- afte bucale
- constipație
- dureri musculare, dureri osoase
- cădere a părului și textură anormală a părului
- oboseală, senzație de slăbiciune
- febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- zona zoster (localizate inclusiv în jurul ochilor sau răspândite în corp)
- infecții cu virus herpetic
- infecții bacteriene și virale
- infecții respiratorii, bronșită, tuse productivă, simptome asemănătoare gripei
- infecții fungice
- hipersensibilitate (reacție alergică)
- incapacitate de a produce suficientă insulină sau rezistenţă la valori normale de insulină
- retenție de lichide
- dificultate sau probleme în a dormi
- pierdere a conştienţei
- alterare a nivelului de conștiență, confuzie
- senzație de amețeală
- creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială crescută, transpirație,
- tulburări de vedere, vedere încețoșată
- insuficiență cardiacă, infarct miocardic, durere în piept, disconfort în piept, ritm cardiac crescut sau scăzut
- tensiune arterială crescută sau scăzută
- scădere bruscă a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare ce poate conduce la leșin
- dificultăţi de respirație la efort
- tuse
- sughiţ
- ţiuit în urechi, disconfort la nivelul urechii

- sângerare la nivelul intestinelor sau stomacului
- arsuri la nivelul stomacului
- dureri de stomac, balonare
- dificultăţi la înghițire
- infecție sau inflamație a stomacului și intestinelor
- dureri de stomac
- dureri la nivelul gurii sau buzelor, durere în gât
- modificare a funcției hepatice
- mâncărimi ale pielii
- înroșire a pielii
- erupții pe piele
- spasme musculare
- infecție a tractului urinar
- durere la nivelul membrelor
- umflare a corpului, ce include ochii și alte părți ale corpului
- frisoane
- înroșire și durere la locul injectării
- stare generală de rău
- scădere în greutate
- creștere în greutate

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- hepatită
- reacție alergică severă (reacție anafilactică) ale cărei semne pot include dificultăţi de respiraţie, dureri în piept sau senzație de apăsare în piept, și/sau senzație de amețeală/leșin, mâncărimi severe la nivelul pielii sau umflături pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, ce pot determina dificultăți la înghițire, colaps
- tulburări de mișcare, paralizie, convulsii
- vertij
- pierdere a auzului, surditate
- tulburări ce afectează plămânii şi împiedică corpul să se oxigeneze suficient. Unele dintre acestea includ dificultăţi de respiraţie, scurtare a respirației, scurtare a respirație în absenţa efortului, respirație ce devine superficială, dificilă sau se oprește, respirație șuierătoare (*wheezing*)
- cheaguri de sânge în plămâni
- colorarea în galben a ochilor și a pielii (icter)
- umflătură la nivelul pleoapelor (șalazion), pleoape înroșite și umflate

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)
- cheaguri de sânge în vasele de sânge mici (microangiopatie trombotică)
- inflamație gravă a nervilor, care poate provoca paralizie și dificultăți de respirație (sindrom Guillain-Barré)

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bortezomib Fresenius Kabi

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie, după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml și 2,5 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

Bortezomib este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bortezomib Fresenius Kabi
- Substanţa activă este bortezomib.
- Cealaltă componentă este manitol (E421).

  Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
  Fiecare flacon conţine 2,5 mg de bortezomib (sub formă de ester boronic de manitol).

  Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
  Fiecare flacon conţine 3,5 mg de bortezomib (sub formă de ester boronic de manitol).

Reconstituire intravenoasă:
După reconstituire, 1 ml de soluţie pentru injecţie intravenoasă conţine 1 mg bortezomib.

Reconstituire subcutanată:
După reconstituire, 1 ml de soluţie pentru injecţie subcutanată conţine 2,5 mg bortezomib.

Cum arată Bortezomib Fresenius Kabi și conținutul ambalajului
Bortezomib pulbere pentru soluţie injectabilă este o pulbere liofilizată sau sub formă de aglomerat de culoare albă până la aproape albă.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare cutie de Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă conține un flacon din sticlă transparentă cu capacitate de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare galbenă, ce conţine bortezomib 2,5 mg.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Fiecare cutie de Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă conține un flacon din sticlă transparentă cu capacitate de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc de culoare gri şi o capsă detașabilă din aluminiu de culoare albastră, ce conţine bortezomib 3,5 mg.

Flaconul este prevăzut cu folie de protecție (fără ambalaj de tip tăviță) sau este poziționat într-un ambalaj de tip tăviță, prevăzut cu un capac. Fiecare ambalaj conţine un flacon de unică folosinţă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Germania

Fabricantul
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg,
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați Deținătorul Autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

1. RECONSTITUIREA PENTRU INJECȚIE INTRAVENOASĂ

Notă: Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, bortezomib trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

TEHNICA ASEPTICĂ TREBUIE RESPECTATĂ STRICT ÎN TIMPUL MANIPULĂRII BORTEZOMIB, DEOARECE ACESTA NU CONŢINE NICIUN CONSERVANT.

1.1. **Pregătirea flaconului de 2,5 mg: adăugaţi cu atenție 2,5 ml** soluţie injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conţine pulberea de bortezomib, prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate se realizează în mai puţin de 2 minute.

Pregătirea flaconului de 3,5 mg: adăugaţi cu atenție 3,5 ml soluţie injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conţine pulberea de bortezomib, prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate se realizează în mai puţin de 2 minute.

Concentrația soluției rezultate va fi de 1 mg/ml. Soluția va fi limpede și incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Nu trebuie să verificați pH-ul soluției.

1.2. Înainte de administrare, inspectaţi vizual soluţia pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă se observă orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia trebuie aruncată. Verificaţi concentraţia de pe flacon pentru a vă asigura că folosiţi doza corectă pentru calea de administrare intravenoasă (1 mg/ml).

1.3. Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml și 2,5 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

Nu este necesară protejarea medicamentului reconstituit de lumină.

2. ADMINISTRAREA

- Odată dizolvată, extrageţi cantitatea potrivită de soluţie reconstituită în conformitate cu doza calculată pe baza suprafeţei corporale a pacientului.
- Confirmaţi doza şi concentraţia din seringă înainte de administrare (verificaţi că seringa este inscripţionată pentru administrare intravenoasă).
- Administraţi soluţia reconstituită prin injectare intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat într-o venă periferică sau centrală.
- Spălaţi cateterul intravenos sau periferic cu o soluţie sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg SUNT DESTINATE PENTRU ADMINISTRARE SUBCUTANATĂ SAU INTRAVENOASĂ. Nu trebuie utilizate alte căi de administrare. Administrarea pe cale intratecală a avut ca rezultat decesul.

3. ELIMINAREA REZIDUURILOR

Un flacon este destinat unei singure utilizări, iar soluţia rămasă neutilizată trebuie aruncată.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:
Numai flacoanele de 2,5 mg și 3,5 mg se pot administra subcutanat, asa cum este descris mai jos.

1. RECONSTITUIREA PENTRU INJECŢIE SUBCUTANATĂ

Notă: Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, bortezomib trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

TEHNICA ASEPTICĂ TREBUIE RESPECTATĂ STRICT ÎN TIMPUL MANIPULĂRII BORTEZOMIB, DEOARECE ACESTA NU CONŢINE NICIUN CONSERVANT.

1.1 **Pregătirea flaconului de 2,5 mg: adăugaţi cu atenție 1 ml** soluţie injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conţine pulberea de bortezomib, prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate se realizează în mai puţin de 2 minute.

Pregătirea flaconului de 3,5 mg: adăugaţi cu atenție 1,4 ml soluţie injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flaconul care conţine pulberea de bortezomib, prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea dopului flaconului. Dizolvarea pulberii liofilizate se realizează în mai puţin de 2 minute.

Concentrația soluției rezultate va fi de 2,5 mg/ml. Soluția va fi limpede și incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Nu trebuie să verificați pH-ul soluție.

1.2 Înainte de administrare, inspectaţi vizual soluţia pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă se observă orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluţia trebuie aruncată. Verificaţi concentraţia de pe flacon pentru a vă asigura că utilizați doza corectă pentru calea de administrare **subcutanată** (2,5 mg/ml).

1.3 Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei reconstituite a fost demonstrată la concentrații de 1 mg/ml și 2,5 mg/ml pentru o durată de 96 ore la 25°C și 8 zile la 2-8°C, atunci când aceasta este păstrată în flaconul original şi/sau într-o seringă.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit, înainte de administrare, nu trebuie să depăşească 96 ore (dacă este păstrat la 25°C) și 8 zile (dacă este păstrat la 2-8°C).

Nu este necesară protejarea medicamentului reconstituit de lumină.

2. ADMINISTRAREA

- Odată dizolvată, extrageţi cantitatea potrivită de soluție reconstituită în conformitate cu doza calculată pe baza suprafeței corporale a pacientului.
- Confirmaţi doza şi concentraţia din seringă înainte de administrare (verificaţi că seringa este inscripţionată pentru administrare subcutanată).
- Injectați soluția subcutanat, în unghi de 45-90°.

- Soluția reconstituită se administrează subcutanat în coapse (dreapta sau stânga) sau în abdomen (partea dreaptă sau stângă).
- Locurile de injectare trebuie schimbate pentru injecții succesive.
- Dacă apare o reacție locală la locul injectării după administrarea subcutanată a bortezomib, fie poate fi administrată subcutanat o soluție cu concentrație mai mică de bortezomib (1 mg/ml în loc de 2,5 mg/ml), fie se recomandă comutarea la administrarea intravenoasă.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg și Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg SUNT DESTINATE PENTRU ADMINISTRARE SUBCUTANATĂ SAU INTRAVENOASĂ. Nu trebuie utilizate alte căi de administrare. Administrarea pe cale intratecală a avut ca rezultat decesul.

3. ELIMINAREA REZIDUURILOR

Un flacon este destinat unei singure utilizări, iar soluţia rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.