

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in borove kisline).

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

bela do belkasta pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bortezomib Hospira je indicirano za zdravljenje napredovalega diseminiranega plazmocitoma v monoterapiji ali v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom ali z deksametazonom pri odraslih bolnikih, ki so prejeli najmanj eno predhodno vrsto zdravljenja in so jim že presadili krvotvorne matične celice ali presaditev pri njih ni primerna.

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

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Samostojno zdravljenje

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Priporočamo, da bolniki po potrjenem popolnem odzivu prejmejo še 2 cikla zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira. Priporočamo tudi, da odzivni bolniki, ki ne dosežejo popolne remisije, prejmejo skupno 8 ciklov zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

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

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

Nevropatska bolečina in/ali periferna nevropatija

Bolnike, ki imajo nevropatsko bolečino in/ali periferno nevropatijo v povezavi z jemanjem bortezomiba, zdravite v skladu s preglednico 1 (glejte poglavje 4.4). Bolnike z obstoječo hudo nevropatijo lahko zdravite z zdravilom Bortezomib Hospira šele po skrbnem pretehtanju razmerja med tveganjem in koristjo.

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

Stopnja nevropatije	Prilagoditev odmerjanja
Stopnja 1 (asimptomatska; izguba refleksa globoke tetive ali parestezija) brez bolečine ali izguba funkcije	ni potrebna
Stopnja 1 z bolečino ali stopnja 2 (zmerni simptomi; omejene instrumentalne osnovne vsakodnevne aktivnosti (ADL)**)	zmanjšanje odmerka zdravila Bortezomib Hospira na 1,0 mg/m ² ali sprememba sheme zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira na odmerek 1,3 mg/m ²

Stopnja nevropatije	Prilagoditev odmerjanja
Stopnja 2 z bolečino ali stopnja 3 (hudi simptomi; omejene fizične ADL***)	Prekinitev zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira, dokler ne minejo znaki toksičnosti. Nato ponovno sledi uvedba zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira in zmanjšanje odmerka na 0,7 mg/m ² enkrat na teden.
Stopnja 4 (posledice, ki ogrožajo življenje; potrebno je nujno ukrepanje) in/ali močna avtonomna nevropatija	ukinitve zdravlila Bortezomib Hospira

* na osnovi prilagoditev odmerjanja v preskušanih faze II in III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in izkušenj v obdobju trženja. Razvrstitev po 2. različici enotnih meril toksičnosti za vrednotenje neželenih učinkov nacionalnega onkološkega inštituta (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0).

** *Instrumentalna ADL*: zajema pripravo obrokov, nakup živil ali oblačil, uporabo telefona, upravljanje z denarjem, itd;

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

Kombinirano zdravljenje s pegiliranim liposomskim doksorubicinom

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevni cikli zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

Pegilirani liposomski doksorubicin se daje v obliki 1-urne intravenske infuzije v odmerku 30 mg/m² na 4. dan cikla zdravljenja, po injiciranju zdravila Bortezomib Hospira.

Bolniki, pri katerih bolezen ne napreduje in zdravljenje dobro prenašajo, lahko prejmejo največ 8 ciklov kombiniranega zdravljenja. Bolniki s popolnim odzivom lahko z zdravljenjem nadaljujejo še najmanj dva cikla po prvi ugotovitvi popolnega odziva, tudi če to zahteva zdravljenje, daljše od 8 ciklov. Bolniki, pri katerih se koncentracija paraproteinov po 8 ciklih še znižuje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo, dokler zdravljenje dobro prenašajo in se odzivajo nanj.

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

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevni cikli zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

Deksametazon se jemlje peroralno v odmerku 20 mg na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan v ciklu zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira.

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

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

Prilagoditev odmerjanja pri kombiniranem zdravljenju bolnikov z diseminiranim plazmocitomom

Za prilagoditev odmerjanja zdravila Bortezomib Hospira pri kombiniranem zdravljenju upoštevajte navodila za samostojno zdravljenje, opisana zgoraj pri zdravljenju v obliki monoterapije.

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

Kombinirano zdravljenje z melfalanom in prednizonom

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano v kombinaciji s peroralnim melfalanom in prednizonom, kot je prikazano v preglednici 2. Šesttedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. V ciklih 1-4 se zdravilo Bortezomib Hospira daje dvakrat na teden, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. in 32. dan, v ciklih 5-9 pa enkrat na teden, na 1., 8., 22. in 29. dan. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

Melfalan in prednizon je treba dati peroralno na 1., 2., 3. in 4. dan v prvem tednu vsakega cikla zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira.

Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira traja devet ciklov.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje zdravila Bortezomib Hospira v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Odmerjanje zdravila Bortezomib Hospira dvakrat na teden (cikli 1-4)												
Teden	1				2		3	4		5		6
B (1.3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	Dan 4	Dan 8	Dan 11	premor	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	premor
M (9 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	premor	--	--	--	--	premor
P (60 mg/m ²)												
Odmerjanje zdravila Bortezomib Hospira enkrat na teden (cikli 5-9)												
Teden	1				2		3	4		5		6
B (1.3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	--	Dan 8		premor	Dan 22		Dan 29		premor
M (9 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--		premor	--		--		premor
P (60 mg/m ²)												

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednizon

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

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

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

Preglednica 3: Prilagajanje odmerkov med kasnejšimi cikli zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira v kombinaciji z melfalanom in prednizonom

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost med zdravljenjem</i>	
• če je bila v prejšnjem ciklu zdravljenja opažena dolgotrajna nevtropenija 4. stopnje, trombocitopenija ali trombocitopenija in krvavitev	V naslednjem ciklu zdravljenja razmislite o zmanjšanju odmerka melfalana za 25 %.

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
če je na dan odmerjanja zdravila Bortezomib Hospira (razen dneva 1) število trombocitov $\leq 30 \times 10^9/l$ ali ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira prekinite.
če je več odmerkov zdravila Bortezomib Hospira v enem ciklu zdravljenja izpuščenih (≥ 3 odmerke pri odmerjanju dvakrat na teden ali ≥ 2 odmerka pri odmerjanju enkrat na teden)	Odmerek zdravila Bortezomib Hospira je treba zmanjšati za 1 stopnjo (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<i>nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3</i>	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 1. stopnjo ali stanje pred začetkom zdravljenja. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo Bortezomib Hospira v odmerku, ki je eno stopnjo nižji od prejšnjega (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom ukinite in/ali prilagodite odmerek zdravila Bortezomib Hospira, kot je opisano v preglednici 1.

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

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

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 21-dnevnem ciklu zdravljenja. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

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

Bolnik prejme štiri cikle zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira.

Kombinirano zdravljenje z deksametazonom in talidomidom

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je $1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan v 28-dnevnem ciklu zdravljenja. To 4-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

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

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

Bolnik prejme štiri cikle kombiniranega zdravljenja. Priporočamo, da bolniki z najmanj delnim odzivom prejmejo 2 dodatna cikla zdravljenja.

Preglednica 4: Odmerjanje zdravila Bortezomib Hospira pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna.

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

B = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

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

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

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, primernih za presaditev

Za prilagoditev odmerjanja zdravila Bortezomib Hospira upoštevajte smernice za prilagoditev odmerka pri zdravljenju v obliki monoterapije.

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

Odmerjanje pri bolnikih, pri katerih limfom plaščnih celic (MCL) še ni bil zdravljen

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

Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Priporočeni odmerek je 1,3 mg/m² telesne površine, dvakrat na teden dva tedna, na 1., 4., 8. in 11. dan. Sledi 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne. To 3-tedensko obdobje predstavlja en cikel zdravljenja. Bolnik prejme šest ciklov zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira. Priporočamo, da bolniki, ki dosežejo odziv šele v 6. ciklu, prejmejo dva dodatna cikla zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira. Med zaporednimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira mora preteči najmanj 72 ur.

Zdravila, ki se dajejo v obliki intravenske infuzije na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira so: 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida in 50 mg/m² doksorubicina.

Bolnik jemlje 100 mg/m² prednizona peroralno na 1., 2., 3., 4. in 5. dan vsakega cikla zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira.

Prilagajanje odmerkov med zdravljenjem pri bolnikih z nezdravljenim limfomom plaščnih celic

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- mora biti število trombocitov $\geq 100\,000$ celic/ μ l in celokupno število nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\geq 1\,500$ celic/ μ l.
- mora biti pri bolnikih z infiltracijo kostnega mozga ali sekvestracijo vranice število trombocitov $\geq 75\,000$ celic/ μ l.
- mora biti koncentracija hemoglobina ≥ 8 g/dl (80 g/l).
- se morajo nehematološke toksičnosti povrniti na 1. stopnjo ali na stanje pred začetkom zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira je treba prekiniti ob pojavu katerekoli z uporabo bortezomiba povezane ne-hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (razen nevropatije) ali hematološke toksičnosti stopnje ≥ 3 (glejte tudi poglavje 4.4). Za prilagajanje odmerkov glejte spodnjo preglednico 5.

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

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

Toksičnost	Prilagoditev ali zakasnitev odmerka
<i>Hematološka toksičnost</i>	
nevtropenija z zvišano telesno temperaturo stopnje ≥ 3, nevtropenija 4. stopnje, ki traja več kot 7 dni, število trombocitov $< 10\,000$ celic/μl	Zdravljenje z Bortezomib Hospira je treba prekiniti za največ 2 tedna, dokler nima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov $\geq 25\,000$ celic/μl. - Če po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bortezomib Hospira toksičnost ne mine kot je opisano zgoraj, je treba zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira ukiniti. - Če toksičnost mine oz. ima bolnik ANC ≥ 750 celic/μl in število trombocitov $\geq 25\,000$ celic/μl, lahko ponovno uvedete zdravilo Bortezomib Hospira v odmerku, ki je eno stopnjo nižji od prejšnjega (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$).
če je na dan odmerjanja zdravila Bortezomib Hospira (razen 1. dneva vsakega cikla zdravljenja) število trombocitov $< 25\,000$ celic/μl ali ANC < 750 celic/μl	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira prekinite.
<i>nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3, povezana z uporabo zdravila Bortezomib Hospira</i>	Zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira je treba prekiniti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na 2. stopnjo ali še izboljšajo. Nato lahko ponovno uvedete zdravilo Bortezomib Hospira v odmerku, ki je eno stopnjo nižji od prejšnjega (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 ali z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$). V primeru nevropatske bolečine in/ali periferne nevropatije povezane z bortezomibom zakasnite in/ali prilagodite odmerek zdravila Bortezomib Hospira, kot je opisano v preglednici 1.

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Dokazov, ki bi potrdili, da je pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ali limfomom plaščnih celic, starejših od 65 let, potrebna prilagoditev odmerka, ni.

Preskušanj glede uporabe bortezomiba pri starejših bolnikih, pri katerih diseminirani plazmocitom še ni bil zdravljen in pri katerih je pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic primerna kemoterapija v velikih odmerkih, niso izvedli. Zato priporočil za odmerjanje pri tej populaciji ni mogoče dati.

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

Okvara jeter

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

Preglednica 6: Priporočena prilagoditev začetnega odmerka zdravila Bortezomib Hospira pri bolnikih z boleznijo jeter

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

Okrajšave: SGOT = serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

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

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

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost bortezomiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Bortezomib Hospira je namenjeno za intravensko ali subkutano uporabo.

Zdravilo Bortezomib Hospira se ne sme dajati po nobeni drugi poti. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

Intravensko injiciranje

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

Subkutano injiciranje

Rekonstituirano raztopino zdravila Bortezomib Hospira dajte subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (desno ali levo). Raztopino morate injicirati subkutano, pod kotom 45-90°. Za uspešna injiciranja je treba mesta injiciranja menjati.

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

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

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Akutna difuzna infiltracijska bolezen pljuč in perikarda.

Pri sočasni uporabi zdravila Bortezomib Hospira z drugimi zdravili glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil za dodatne kontraindikacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Intratekalna uporaba

Nenamerna intratekalna uporaba bortezomiba je privedla do smrtnih primerov. Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Zdravila Bortezomib Hospira ne smete dajati intratekalno.

Toksični učinki na prebavila

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

Toksični učinki na hematološki sistem

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

začetno vrednost. Znakov kumulativne trombocitopenije ni bilo. Povprečna vrednost najnižjega izmerjenega števila trombocitov je v študijah diseminiranega plazmocitoma z uporabo ene učinkovine znašala približno 40 % in v študiji MCL 50 % začetne vrednosti. Pri bolnikih, z napredujočim plazmocitomom, je bila resnost trombocitopenije povezana s številom trombocitov pred zdravljenjem (90 % od 21 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov $< 75\,000/\mu\text{l}$, je med preskušanjem imelo število trombocitov $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ (vključno s 14 % bolnikov, ki so imeli število trombocitov $< 10\,000/\mu\text{l}$). Izmed 309 bolnikov, ki so imeli začetno število trombocitov $> 75\,000/\mu\text{l}$, jih je le 14 % imelo med preskušanjem število trombocitov $\leq 25\,000/\mu\text{l}$.

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

V povezavi z zdravljenjem z bortezomibom so poročali o gastrointestinalni in intracerebralni krvavitvi. Zato je treba pred dajanjem vsakega odmerka zdravila Bortezomib Hospira določiti število trombocitov. Zdravljenje je treba prekiniti, kadar se bolnik zdravi z zdravilom Bortezomib Hospira in je število trombocitov $< 25\,000/\mu\text{l}$, ali če se bolnik zdravi z bortezomibom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom in je število trombocitov $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (glejte poglavje 4.2). Skrbno pretehtajte možne koristi zdravljenja glede na tveganja, še posebno v primeru srednje do hude trombocitopenije in ob obstoječih dejavnikih tveganja za krvavitve.

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

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

Reaktivacija virusa herpes zoster

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Bortezomib Hospira, je priporočljiv razmislek o uporabi protivirusnih zdravil.

V preskušanju faze III, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, je bila splošna pojavnost reaktivacije virusa herpes zoster pri bolnikih hkrati zdravljenih z bortezomibom, melfalanom in prednizonom pogostejša, kot pri bolnikih hkrati zdravljenih z melfalanom in prednizonom (14 % v primerjavi s 4 %).

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

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih s tveganjem za okužbo s HBV je treba pred uporabo rituksimaba v kombinaciji z zdravilom Bortezomib Hospira vedno opraviti presejalni test na HBV. Prenašalce virusa hepatitisa B

in bolnike, ki so že bili okuženi z virusom hepatitisa B, je treba med zdravljenjem in v nadaljevanju zdravljenja z rituksimabom v kombinaciji z zdravilom Bortezomib Hospira skrbno spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe s HBV. Razmisliti je treba o protivirusnem zdravljenju. Za podatke o rituksimabu glejte povzetek glavnih značilnosti rituksimaba.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z bortezomibom, so poročali o zelo redkih primerih okužbe z JC virusom (John Cunningham virus), z neznano vzročno povezavo, ki je vodila v PML in smrt. Bolniki s PML so že pred diagnozo prejeli ali sočasno prejeli imunosupresivno zdravljenje. Večina primerov PML je bila diagnosticirana v 12 mesecih po prvem odmerku bortezomiba. Kot del diferencialne diagnoze težav CŽS je pri bolnikih potrebno redno spremljanje glede pojavov novih ali poslabšanja nevroloških simptomov ali znakov, ki bi lahko nakazovali na PML. V primeru suma na PML je treba bolnika napotiti k specialistu in opraviti ustrezne diagnostične teste. Če se pri bolniku razvije PML, je treba zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira prekiniti.

Periferna nevropatija

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

Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov glede simptomov nevropatije, kot so pekoč občutek, hiperestezija, hipostezija, parestezija, neprijeten občutek, nevropata bolečina ali oslabelost.

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

Pri bolnikih, pri katerih se periferna nevropatija pojavi prvič ali se obstoječa periferna nevropatija poslabša, je treba opraviti nevrološko oceno in po potrebi prilagoditi odmerek, shemo odmerjanja ali spremeniti način dajanja zdravila v subkutano injiciranje (glejte poglavje 4.2). Nevropatijo so zdravili s podpornimi ukrepi in drugimi zdravljenji.

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

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

Epileptični napadi

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

Hipotenzija

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

Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (PRES – *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

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

Srčno popuščanje

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

Elektrokardiogram (EKG)

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

Bolezni pljuč

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

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

V kliničnem preskušanju, sta dva bolnika (od dveh), pri katerih so akutno mieloično levkemijo zdravili z velikim odmerkom citarabina v 24 urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) skupaj z daunorubicinom in bortezomibom, umrli zaradi SARS na začetku zdravljenja in preskušanje so zaključili.

Zato ta režim dajanja s sočasnim velikim odmerkom citarabina v 24-urni kontinuirani infuziji (2 g/m² na dan) ni priporočljiv.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Bortezomib se presnavlja z jetrnimi encimi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro je izpostavljenost bortezomibu povečana, zato je treba te bolnike zdraviti z manjšimi odmerki zdravila Bortezomib Hospira in pri njih skrbno spremljati morebitni pojav toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolezni jeter

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

Sindrom tumorske lize

Bortezomib je citotoksična učinkovina in lahko hitro uniči maligne plazemske in MLC celice, zato lahko pride do zapletov sindroma tumorske lize. Tveganje za pojav sindroma tumorske lize je večje pri bolnikih z visoko tumorsko obremenitvijo pred začetkom zdravljenja. Te bolnike je treba skrbno spremljati in upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe.

Sočasno jemanje zdravil

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Bortezomib Hospira v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4, je treba skrbno spremljati. Kadar se zdravilo Bortezomib Hospira daje v kombinaciji s substrati encima CYP3A4 ali CYP2C19, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

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

Reakcije, povzročene z imunskimi kompleksi

Občasno so poročali o reakcijah, povzročenih z imunskimi kompleksi, kot so reakcija tipa serumske bolezni, poliartritis z izpuščajem in proliferativni glomerulonefritis. Če se pojavijo resni neželeni učinki, je treba zdravljenje z zdravilom Bortezomib Hospira prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala bortezomiba (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z bortezomibom in še 8 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovite metode kontracepcije in ne smejo zanositi. Moški bolniki morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije. Svetovati jih je treba, naj ne spočnejo otroka v času zdravljenja z bortezomibom in še 5 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Za bortezomib ni na voljo kliničnih podatkov glede izpostavljenosti zdravilu med nosečnostjo. Teratogenost bortezomiba še ni bila v celoti raziskana.

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

Če se zdravilo Bortezomib Hospira uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem tega zdravila zanosi, jo morate obvestiti o potencialnem tveganju za plod.

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

Dojenje

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

Plodnost

Študije plodnosti pri uporabi zdravila Bortezomib Hospira niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3). Zaradi genotoksičnega potenciala bortezomiba (glejte poglavje 5.3) se morajo moški bolniki posvetovati glede shranjevanja sperme, ženske v rodni dobi pa glede zamrzovanja jajčnih celic še pred začetkom zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Bortezomib Hospira ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba zdravila Bortezomib Hospira je lahko povezana z utrujenostjo (zelo pogosto), omotico (pogosto), sinkopami (občasno) in ortostatsko oz. posturalno hipotenzijo ali zamegljenim vidom (pogosto). Bolnike je zato treba opozoriti, naj v primeru pojava teh simptomov ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z bortezomibom so občasno poročali o resnih neželenih učinkih: srčno popuščanje, sindrom tumorske lize, pljučna hipertenzija, sindrom reverzne posteriorne encefalopatije, akutna difuzna infiltracijska pljučna stanja, in redko o avtonomni nevropatiji.

Med zdravljenjem z bortezomibom so najpogosteje poročali o slabosti, diareji, zaprtju, bruhanju, utrujenosti, pireksiji, trombocitopeniji, anemiji, nevtropeniji, periferni nevropatiji (vključno s senzorično nevropatijo), glavobolu, paresteziji, zmanjšanjem teku, dispneji, izpuščaju, virusu herpes zoster in mialgiji.

Preglednica neželenih učinkov

Diseminirani plazmocitom

Za neželene učinke, navedene v preglednici 7, so raziskovalci menili, da imajo vsaj možno do verjetno vzročno povezavo z bortezomibom. Ti neželeni učinki so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 5 476 bolnikov, od katerih je bilo 3 996 bolnikov zdravljenih z bortezomibom v odmerku 1,3 mg/m² telesne površine in so vključeni v preglednico 7.

Za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma je bortezomib prejelo skupno 3 974 bolnikov.

Neželeni učinki so v spodnji preglednici navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7 je pripravljena skladno z MedDRA, različica 14.1. Vključeni so tudi neželeni učinki iz obdobja trženja, ki se v kliničnih preskušanjih niso pojavili.

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

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

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

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

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

NOS (not otherwise specified) = ni drugače določeno

* združitev več priporočenih terminov po MedDRA

neželeni učinki v obdobju trženja, neodvisno od indikacije

Limfom plaščnih celic (MCL)

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

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

Neželeni učinki v spodnji preglednici so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Preglednica 8 je pripravljena skladno z MedDRA, različica 16.

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

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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Srčne bolezni	Pogosti	fibrilacija srca (vključno z atrijsko), aritmija*, srčno popuščanje (vključno s popuščanjem levega in desnega prekata)*, ishemija miokarda, motnja delovanja prekatov*
	Občasni	srčnožilne bolezni (vključno s kardiogenim šokom)
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja*, kašelj*, kolcanje
	Občasni	sindrom akutne dihalne stiske, pljučna embolija, pnevmonitis, pljučna hipertenzija, pljučni edem (vključno z akutnim)
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	simptomi navzee in bruhanja *, diareja*, stomatitis*, zaprtje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih (vključno s sluznico)*, napetost v trebuhu, dispepsija, bolečina v ustih in žrelu*, gastritis*, razjede v ustih*, neprijeten občutek v trebuhu, disfagija, vnetje prebavil*, bolečina v trebuhu (vključno z bolečino v prebavilih in vranici)*, bolezni ust*
	Občasni	kolitis (vključno s kolitisom, povzročenim s <i>Clostridium difficile</i>)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost (vključno z boleznimi jeter)
	Občasni	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	bolezni las*
	Pogosti	srbenje*, dermatitis*, izpuščaj*
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	Pogosti	mišični krči*, mišično-skeletna bolečina*, bolečine v udih
Bolezni sečil	Pogosti	okužba sečil *
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	pireksija*, utrujenost, astenija
	Pogosti	edem (vključno s perifernim), mrazenje, reakcija na mestu inficiranja*, splošno slabo počutje*
Preiskave	Pogosti	hiperbilirubinemija*, nenormalni izvidi analiz proteinov*, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa

* združitev več priporočenih terminov po MedDRA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija virusa herpes zoster

Diseminirani plazmocitom

V B+M+P kraku preskušanja je protivirusna zdravila prejelo 26 % bolnikov. V skupini, zdravljeni z B+M+P, je pri 17 % bolnikov, ki niso prejeli protivirusnih zdravil, prišlo do reaktivacije virusa herpes zoster, pri bolnikih, ki so prejeli protivirusna zdravila, pa je prišlo do reaktivacije virusa pri 3 % bolnikov.

Linfom plašnih celic

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

Reaktivacija in okužba z virusom hepatitisa B (HBV)

Limfom pljučnih celic

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

Periferna nevropatija pri kombiniranem zdravljenju

Diseminirani plazmocitom

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

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

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDX (n = 130)
pojavnost PN (%)				
vse stopnje PN	3	15	12	45
≥ stopnja 2 PN	1	10	2	31
≥ stopnja 3 PN	< 1	5	0	5
prekinitev zdravljenja zaradi PN (%)	< 1	2	1	5

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

BTDX = bortezomib, talidomid, deksametazon; PN = periferna nevropatija

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

Limfom pljučnih celic

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

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

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

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

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

Starejši bolniki z MCL

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

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

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

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

Pojavnost smrti med zdravljenjem je bila v subkutani skupini 5 % in v intravenski skupini 7 %. Pojavnost smrti zaradi napredovanja bolezni je bila v subkutani skupini 18 % in v intravenski skupini 9 %.

Ponovno zdravljenje bolnikov s ponovitvijo diseminiranega plazmocitoma

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe; oznaka ATC: L01XG01

Mehanizem delovanja

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

Bortezomib je močno selektiven za proteasom. Pri koncentraciji 10 μ M bortezomib ne zavira nobenega od številnih različnih preverjenih receptorjev in proteaz in je več kot 1.500-krat bolj selektiven za proteasom kot za njegov naslednji prednostni encim. Kinetiko zaviranja proteasoma so ovrednotili *in vitro* in pri tem pokazali, da disociacija bortezomiba s proteasoma poteka z razpolovnim časom $t_{1/2}$ = 20 minut, kar pomeni, da je zaviranje proteasoma, ki ga doseže bortezomib, povratno.

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

Raziskave so potrdile, da je bortezomib citotoksičen za različne vrste rakavih celic in da so rakave celice bolj občutljive za proapoptotične učinke zaviranja proteasoma od normalnih. Bortezomib povzroči zmanjšanje rasti tumorja *in vivo* v mnogih predkliničnih tumorskih modelih, vključno z diseminiranim plazmocitomom.

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

Klinična učinkovitost pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom

Za ugotovitev, ali uporaba bortezomiba (1,3 mg/m² intravensko) v kombinaciji z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) vodi v podaljšanje časa do napredovanja bolezni (TTP - *Time To Progression*) v primerjavi z zdravljenjem samo z melfalanom (9 mg/m²) in prednizonom (60 mg/m²) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, so izvedli prospektivno, mednarodno, randomizirano (1:1), odprto klinično preskušanje faze III (MMY-3002 VISTA) s 682 bolniki. Zdravljenje je trajalo največ 9 ciklov (približno 54 tednov) in je bilo v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti prekinjeno prej. Mediana starost bolnikov v preskušanju je bila 71 let, 50 % sodelujočih je bilo moških, 88 % belcev in mediana ocena stanja zmogljivosti po Karnofskem je bila 80. Bolniki so imeli plazmocitom IgG/IgA/lahke verige v 63 %/25 %/8 %, mediano koncentracijo hemoglobina 105 g/l in mediano število trombocitov 221,5 x 10⁹/l. Podobno razmerje bolnikov je imelo očistek kreatinina $\leq$ 30 ml/min (3 % v vsakem kraku preskušanja).

Ob predhodno določeni vmesni analizi je bil dosežen primarni cilj (TTP) in bolnikom v M+P kraku preskušanja so ponudili zdravljenje z B+M+P. Mediano spremljanje je bilo 16,3 mesecev. Končno posodobitev podatkov o preživetju so izvedli po medianem trajanju spremljanja 60,1 meseca. Pri

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti zdravila po končni posodobitvi podatkov o preživetju v preskušanju VISTA

a Ocena po metodi Kaplan-Meier.

- b Ocena stopnje tveganja na osnovi Coxovega proporcionalnega modela, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β 2-mikroglobulin, albumin in regija. Razmerje ogroženosti manjša kot 1 kaže prednost zdravljenja z VMP.
- c nominalna p-vrednost na osnovi stratificiranega log-rank testa, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov: β 2-mikroglobulin, albumin in regija.
- d p-vrednost za stopnjo odziva (CR+PR) po Cochran Mantel-Haenszel hi-kvadratnem testu, prilagojena na osnovi stratifikacijskih dejavnikov
- e Populacijo, pri kateri je prišlo do odziva, predstavljajo bolniki, pri katerih so lahko ovrednotili bolezen pred začetkom zdravljenja.
- f CR = popoln odziv; PR = delni odziv, EBMT kriteriji
- g Vsi randomizirani bolniki s sekrejsko boleznijo
- * preživetje na osnovi podatkov po medianem spremljanju 60,1 meseca
- IZ = interval zaupanja

Bolniki, primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic

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

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

Avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 198 (82 %) bolnikih v skupini VDDx in 208 (87 %) bolnikih v skupini BDx. Pri večini bolnikov so opravili en postopek presaditve. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob začetku preskušanja. Mediana starost bolnikov v preskušanju je bila 57 let, 55 % je bilo moških in 48 % bolnikov je imelo citogenetiko visokega tveganja.

Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 13 tednov v skupini VDDx in 11 tednov v skupini BDx. Mediano število ciklov zdravljenja je bilo 4 v obeh skupinah.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi (CR+nCR). Opazili so statistično pomembno razliko v prid skupine, ki je prejela bortezomib in deksametazon. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali stopnjo odziva po presaditvi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 12.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v preskušanju IFM-2005-01

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

IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv; nCR = skoraj popoln odziv; ITT = populacija z namenom zdravljenja; RR = stopnja odziva;

B = bortezomib; BDx = bortezomib in deksametazon; VDDx = vinkristin, doksorubicin in deksametazon; VGPR = zelo dober delni odziv; PR = delni odziv; OR = razmerje obetov.

* Primarni opazovani dogodek

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

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

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

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

Eno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic so opravili pri 105 (81 %) bolnikih v skupini BTDx in 78 (61 %) bolnikih v skupini TDx. Bolniki v obeh skupinah so imeli podobne demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob začetku preskušanja. V skupini BTDx oziroma TDx je bila mediana starost bolnikov 57 oziroma 56 let, 99 % oziroma 98 % je bilo belcev, moških je bilo 58 % oziroma 54 %. V skupini BTDx je imelo 12 % bolnikov citogenetiko visokega tveganja v primerjavi s 16 % v skupini TDx. Mediani čas trajanja zdravljenja je bil 24 tednov in mediano število ciklov zdravljenja je bilo 6,0 v obeh skupinah.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila stopnja odziva po uvedbi zdravljenja in po presaditvi (CR+nCR). Opazili so statistično pomembno razliko v prid kombinaciji bortezomiba z deksametazonom in talidomidom. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali čas preživetja brez napredovanja bolezni in celokupni čas preživetja. Glavni rezultati učinkovitosti so zbrani v preglednici 13.

Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti v preskušanju MMY-3010

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

IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv; nCR = skoraj popoln odziv; ITT = populacija z namenom zdravljenja; RR = stopnja odziva; B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = delni odziv; OR = razmerje obetov;

* primarni opazovani dogodek

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

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

Klinična učinkovitost pri ponovitvi ali diseminiranem plazmocitomu, odpornem na zdravljenje

Varnost in učinkovitost bortezomiba (injiciran intravensko) v priporočenem odmerku 1,3 mg/m² so ovrednotili v dveh preskušanjih: v randomiziranem, primerjalnem (primerjava z deksametazonom

(Dex)) preskušanju faze III (APEX) pri 669 bolnikih s ponovitvijo ali diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli 1 do 3 vrste zdravljenja ter v enoskupinskem preskušanju faze II pri 202 bolnikih s ponovitvijo ali diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, ki so pred tem že prejeli najmanj 2 vrsti zdravljenja in je bolezen ob zadnji vrsti zdravljenja napredovala.

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

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

Odziv na zdravljenje v populaciji bolnikov faze II preskušanja, ki so bili odporni na zdravljenje, je ugotavljal neodvisni odbor za pregled (IRC - *Independent Review Committee*), ki je uporabil kriterije za odziv Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediano preživetja vseh bolnikov, vključenih v preskušanje, je bilo 17 mesecev (območje < 1 do 36+ mesecev). Ta stopnja preživetja je bila večja od 6 do 9-mesečnega medianega preživetja, ki ga pričakujejo konziliarni klinični raziskovalci za podobno skupino bolnikov. Pri multivariantni analizi stopnja odziva ni bila odvisna od vrste plazmocitoma, stanja fizične zmogljivosti bolnika, napak na kromosomu 13 in števila ali vrste predhodnih zdravljenj. Bolniki, ki so prejeli 2 do 3 predhodne vrste zdravljenj, so imeli stopnjo odziva 32 % (10/32), tisti, ki so prejeli več kot 7 predhodnih vrst zdravljenj pa so imeli stopnjo odziva 31 % (21/67).

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

	faza III Vsi bolniki		faza III 1 predhodna vrsta zdravljenja		faza III > 1 predhodna vrsta zdravljenja		faza II ≥ 2 predhodni vrsti
Časovno pogojeni dogodki	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
TTP (dnevi [95 % IZ])	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1-letno preživetje, % [95 % IZ]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najboljši odziv (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**

	faza III		faza III		faza III		faza II
	Vsi bolniki		1 predhodna vrsta zdravljenja		> 1 predhodna vrsta zdravljenja		≥ 2 predhodni vrsti
Časovno pogojeni dogodki	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^b	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27) ^{**}
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35) ^{**}
Mediano trajanje odziva dnevi (meseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385 [*]
Čas do odziva CR + PR (dnevi)	43	43	44	46	41	27	38 [*]

a populacija z namenom zdravljenja (ITT - *Intent To Treat*)

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

c Populacija, pri kateri so ovrednotili odziv na zdravljenje, vključuje bolnike, ki so imeli merljivo bolezen na začetku in so prejeli najmanj en odmerek preskušane zdravila

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

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

NA = ne velja za ta primer,

NE = odziva ni bilo mogoče oceniti

TTP = čas do napredovanja bolezni

IZ = interval zaupanja

B = bortezomib; Dex = deksametazon

CR = popoln odziv; nCR = skoraj popoln odziv; PR = delni odziv; MR = minimalni odziv

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

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

V odprtem, randomiziranem preskušanju faze III pri dveh enakovrednih skupinah so primerjali učinkovitost in varnost subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba. V preskušanje je bilo vključenih 222 bolnikov s ponovitvijo/diseminiranim plazmocitomom, odpornim na zdravljenje, randomiziranih v razmerju 2:1 na bortezomib, z odmerkom 1,3 mg/m² telesne površine subkutano ali intravensko 8 ciklov zdravljenja. Bolniki, ki niso dosegli optimalnega odziva (manj kot popoln odziv [CR]) na zdravljenje z bortezomibom samim po 4 ciklih zdravljenja, so lahko prejeli 20 mg deksametazona na dan dajanja in po dajanju bortezomiba. Bolniki, ki so imeli na začetku preskušanja stopnjo periferne nevropatije ≥ 2 ali število trombocitov < 50,000/μl, so bili izključeni. Odziv na zdravljenje ocenili pri skupno 218 bolnikih.

V preskušanju je bil dosežen primarni cilj neinferiornosti stopnje odziva (CR+PR) po 4 ciklih zdravljenja samo z bortezomibom pri subkutani in intravenski uporabi, stopnja odziva je bila pri obeh 42 %. Poleg tega so sekundarni, s stopnjo odziva in časom do dogodka povezani opazovani dogodki učinkovitosti pokazali trdne rezultate za subkutano in intravensko uporabo (preglednica 15).

Preglednica 15: Povzetek analize učinkovitosti subkutanega in intravenskega dajanja bortezomiba

	bortezomib intravensko	bortezomib subkutano
Populacija a bolnikov, pri katerih so ocenili odziv	n = 73	n = 145
Stopnja odziva v 4. ciklu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
vrednost p ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stopnja odziva v 8. ciklu n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
vrednost p ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija bolnikov, ki naj bi jo zdravili (TTP)^b	n = 74	n = 148
TTP, meseci	9,4	10,4
(95 % IZ)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
vrednost p ^d	0,38657	
Preživetje brez napredovanja bolezni, meseci	8,0	10,2
(95 % IZ)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
vrednost p ^d	0,295	
1-letno celokupno preživetje (%)^e	76,7	72,6
(95 % IZ)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

a Vrednost p podpira hipotezo, da s.c. krak zadrži najmanj 60 % stopnje odziva intravenskega kraka zdravljenja.

b V preskušanje je bilo vključenih 222 preskušancev; 221 preskušancev se je zdravilo z bortezomibom.

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

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

e Mediano trajanje spremljanja je 11,8 mesecev.

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

Pri 646 bolnikih je bilo izvedeno randomizirano, odprto, multicentrično preskušanje faze III pri vzporednih skupinah, v katerem so primerjali varnost in učinkovitost kombiniranega zdravljenja z bortezomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom z monoterapijo z bortezomibom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so že prejeli najmanj eno vrsto zdravljenja in pri katerih bolezen ni napredovala med prejemanjem antraciklinskega zdravljenja. Po kriterijih Evropske skupine za transplantacijo kostnega mozga (EBMT - *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) je bil primarni opazovani dogodek glede učinkovitosti TTP, sekundarna opazovana dogodka pa OS in ORR (CR+PR).

S protokolom določena vmesna analiza (na osnovi 249 TTP dogodkov) je vodila do predčasne prekinitve preskušanja, kar zadeva ugotavljanje učinkovitosti. Vmesna analiza je pokazala zmanjšanje tveganja za TTP za 45 % (95 % IZ; 29-57 %, $p < 0,0001$) pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z borteomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Mediana vrednost TTP je znašala 6,5 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli samo borteomib, v primerjavi z 9,3 meseci pri tistih, ki so prejeli kombinirano zdravljenje z borteomibom in pegiliranim liposomskim doksorubicinom. Ti rezultati, ki sicer še niso bili zreli, pa so sestavljali s protokolom opredeljeno končno analizo.

Končna analiza OS po medianem spremljanju bolnikov 8,6 let ni pokazala pomembne razlike v OS med obema skupinama zdravljenja. Za bolnike, zdravljeni samo z borteomibom je bilo mediano OS 30,8 mesecev (95 % IZ; 25,2-36,5 mesecev), za bolnike, zdravljeni z borteomibom v kombinaciji s pegiliranim liposomskim doksorubicinom pa 33,0 mesecev (95 % IZ; 28,9 - 37,1 meseca).

Borteomib v kombinaciji z deksametazonom

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

Analiza izenačenih parov je statistični postopek, pri katerem primerjamo bolnike v skupini, ki se zdravi (npr. borteomib v kombinaciji z deksametazonom) in bolnike v primerjalni skupini (npr. samo borteomib) in z upoštevanjem motečih dejavnikov preskušance individualno razporedimo po parih. To pri oceni učinkov zdravljenja na osnovi nerandomiziranih podatkov zmanjša učinke opaženih motečih dejavnikov.

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

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

Za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja z borteomibom so izvedli odprto, enoskupinsko preskušanje faze II MMY-2036 (RETRIEVE). Stotrideset bolnikov (starih ≥ 18 let) z diseminiranim plazmocitomom, ki so predhodno imeli vsaj delni odziv na zdravljenje z borteomibom so ponovno zdravili po napredovanju bolezni. Po najmanj 6 mesecih po predhodnem zdravljenju so borteomib uvedli v odmerku, ki ga je bolnik pri predhodnem zdravljenju še prenašal, 1,3 mg/m² ($n = 93$) ali $\leq 1,0$ mg/m² ($n = 37$). Zdravilo so prejeli na 1., 4., 8., in 11. dan vsake tri tedne, največ 8 ciklov zdravljenja kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z deksametazonom, skladno s klinično prakso. V 1. ciklu zdravljenja je skupaj z borteomibom prejelo deksametazon 83 bolnikov, v nadaljnjih ciklih zdravljenja z borteomibom pa še dodatnih 11 bolnikov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil najboljši potrjeni odziv na ponovno zdravljenje, skladno z EBMT kriteriji. Pri 130 bolnikih je bila celokupna stopnja odziva (CR+PR) 38,5 % (95% IZ: 30,1; 47,4).

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

V randomiziranem, odprtem preskušanju faze III, LYM-3002, so pri odraslih bolnikih s predhodno nezdravljenim MCL (stopnje II, III ali IV) primerjali učinkovitost in varnost borteomiba v kombinaciji z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom

(BR-CAP; n = 243) z zdravljenjem z rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom in prednizonom (R-CHOP; n = 244). Bolniki v skupini BR-CAP so prejeli borteomib (1,3 mg/m² na 1., 4., 8., in 11. dan, sledil je 10-dnevni premor, od 12. do 21. dne), 375 mg/m² rituksimaba, 750 mg/m² ciklofosfamida, 50 mg/m² doksorubicina intravensko na 1. dan in 100 mg/m² prednizona peroralno na 1. do 5. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja z borteomibom. Bolniki, ki so dosegli odziv šele v 6. ciklu, so prejeli dva dodatna cikla zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je ocenil IRC. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali TTP, čas do naslednjega zdravljenja limfoma (TNT), trajanje obdobja brez zdravljenja (TFI), celokupno stopnjo odziva (ORR) in stopnjo popolnega odziva (CR/CRu), OS in trajanje odziva.

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

Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti zdravlja v preskušanju LYM-3002

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

- a Na osnovi ocene neodvisnega odbora (IRC - *Independent Review Committee*) (samo podatki slikovnih diagnostičnih metod).
- b Ocena razmerja ogroženosti na osnovi Coxovega modela, stratificirani z IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje ogroženosti < 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.
- c Ocena po metodi Kaplan-Meier.
- d Na osnovi Log-rank testa, stratificiranega z IPI tveganjem in stopnjo bolezni.
- e Uporabljen je Mantel-Haenszelova ocena razmerja verjetnosti za stratificirane preglednice, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni. Razmerje obetov (odds ratio-OR) > 1 predstavlja prednost za skupino BR-CAP.
- f Vključuje vse CR+CRu, IRC, kostni mozeg in LDH.
- g Vrednost p iz Cochran Mantel-Haenszelovega hi-kvadrat testa, skupaj s stratifikacijskima dejavnikoma IPI tveganjem in stopnjo bolezni.
- h Vključuje vse radiološke diagnostične metode CR+CRu+PR po IRC, ne glede na preverjanje kostnega mozga in LDL.

CR = popoln odziv; CRu = nepotrjen popoln odziv; PR = delni odziv; IZ = interval zaupanja, HR = razmerje ogroženosti; OR = razmerje oboetov; ITT = populacija z namenom zdravljenja

Mediana PFS po oceni raziskovalca je bila 30,7 mesecev v skupini BR-CAP in 16,1 meseca v skupini R-CHOP (razmerje ogroženosti [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Opazili so statistično pomembno korist ($p < 0,001$) v skupini BR-CAP v primerjavi s skupino R-CHOP za TTP (mediana 30,5 proti 16,1 mesecev), TNT (mediana 44,5 proti 24,8 mesecev) in TFI (mediana 40,6 proti 20,5 mesecev). Mediano trajanje popolnega odziva je bilo 42,1 meseca v skupini BR-CAP in 18 mesecev v skupini R-CHOP. Trajanje celokupnega odziva je bilo 21,4 mesecev daljše v skupini BR-CAP (mediana 36,5 mesecev proti 15,1 meseca v skupini R-CHOP). Končno analizo OS so izvedli po medianem spremljanju bolnikov 82 mesecev. V skupini BR-CAP je bilo mediano OS 90,7 mesecev v primerjavi s 55,7 meseci v skupini R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). Dejanska končna razlika med medianama OS obeh skupin je bila 35 mesecev.

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov z referenčnim zdravilom, ki vsebuje bortezomib, za vse skupine pediatrične populacije za indikacijo diseminirani plazmocitom in limfom pljučnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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

Popoln odziv (CR) so ocenili na koncu 1. sklopa zdravljenja. Pri bolnikih z B-celično ALL in ponovitvijo v manj kot 18 mesecih po diagnozi ($n = 27$) je bil delež popolnih odzivov 67 % (95 % IZ: 46, 84) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 44 % (95 % IZ: 26, 62). Pri bolnikih z B-celično ALL in ponovitvijo po 18–36 mesecev po diagnozi ($n = 33$) je bil delež popolnih odzivov 79 % (95 % IZ: 61, 91) in delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov 73 % (95 % IZ: 54, 85). Delež popolnih odzivov pri prvih bolnikih s T-celično ALL ($n = 22$) je bil 68 % (95 % IZ: 45, 86), delež 4-mesečnega preživetja bolnikov brez dogodkov pa 67 % (95 % IZ: 42, 83). Podatki, o katerih so poročali, niso podali dokončnih zaključkov o učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Varnost so ocenjevali pri 140 vključenih bolnikih z ALL ali LL, z mediano starostjo 10 let (v razponu od 1 do 26). Pri dodatku bortezomiba standardni pediatrični pre-B-celični ALL osnovni kemoterapevtski shemi niso opazili novih vplivov na varnost. V shemi zdravljenja z bortezomibom so se naslednji neželeni učinki (stopnje ≥ 3) pojavili pogostejše kot v predhodnem kontrolnem preskušanju, kjer so bolniki prejeli samo osnovno shemo zdravljenja: v 1. sklopu periferna senzorična nevropatija (3 % proti 0 %), ileus (2,1 % proti 0 %), hipoksija (8 % proti 2 %). Podatkov o možnih posledicah ali ozdravitvah periferne nevropatije v tem preskušanju ni na voljo. Večja je bila tudi pojavnost okužb z nevtropenijo stopnje ≥ 3 (24 % proti 19 % v 1. sklopu in 22 % proti 11 % v

2. sklopu), povečane koncentracije ALT (17 % proti 8 % v 2. sklopu), hipokaliemije (18 % proti 6 % v 1. sklopu in 21 % proti 12 % v 2. sklopu) in hiponatriemije (12 % proti 5 % v 1. sklopu in 4 % proti 0 v 2. sklopu).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom se po intravenski bolusni ali subkutani injekciji pri odmerku 1,3 mg/m² (n = 14 pri intravenski in n = 17 pri subkutani skupini) je bila skupna sistemska izpostavljenost po ponavljajočem odmerjanju (AUC_{zadnji}) enakovredna pri subkutanem in intravenskem dajanju. C_{max} je bila po subkutanem dajanju (20,4 ng/ml) manjša kot pri intravenskem (223 ng/ml). Razmerje geometričnih sredin vrednosti AUC_{zadnji} je bilo 0,99 in 90 % intervali zaupanja 80,18 %–122,80 %.

Porazdelitev

Po enkratnem ali večkratnem intravenskem odmerjanju 1,0 mg/m² ali 1,3 mg/m² pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je bil srednji volumen porazdelitve (Vd) 1.659 l do 3.294 l. To nakazuje, da se bortezomib v veliki meri porazdeljuje v periferna tkiva. V razponu koncentracij bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml je bila *in vitro* vezava na beljakovine v človeški plazmi povprečno 82,9 %. Delež bortezomiba, vezanega na plazemske beljakovine, ni bil odvisen od koncentracije zdravila.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne populacije

Okvara jeter

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

V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z blago okvaro jeter ni bilo sprememb v na odmerek normalizirani AUC bortezomiba. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter pa so se vrednosti srednje, na odmerek normalizirane AUC povečale za 60%. Pri bolnikih z zmerno ali

hudo okvaro jeter so priporočeni manjši začetni odmerki in potrebno je skrbno spremljanje (glejte poglavje 4.2, preglednica 6).

Okvara ledvic

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

Starost

Farmakokinetiko bortezomiba so ovrednotili po intravenski aplikaciji bolusnega odmerka 1,3 mg/m² dvakrat na teden 104 pediatričnim bolnikom (starim 2-16 let) z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) ali akutno mieloično levkemijo (AML). Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da se očistek bortezomiba zveča z zvečanjem telesne površine. Geometrijska sredina (% CV) očistka je bila 7,79 l/h/m² (25 %), volumen porazdelitve v dinamičnem ravnoesju 834 l/m² (39 %), razpolovni čas izločanja pa 100 ur (44 %). Po prilagoditvi glede na telesno površino, drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in spol, niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek bortezomiba. Očistek bortezomiba, normaliziran na telesno maso, je bil pri pediatričnih bolnikih podoben očistku, opaženem pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Raziskave razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale embriofetalno smrtnost pri odmerkih, toksičnih za matere, pri odmerkih, manjših od toksičnih za mater pa neposredne embriofetalne toksičnosti ni bilo. Raziskav plodnosti niso opravili, opravili pa so ovrednotenje reproduktivnih tkiv v raziskavah splošne toksičnosti. V 6-mesečni raziskavi na podganah so opazili degenerativne učinke tako na testise kot na ovarije, zato je verjetno, da bi bortezomib lahko vplival na plodnost samcev ali samic. Raziskav peri- in postnatalnega razvoja niso opravili.

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

Na osnovi rezultatov raziskav na živalih je prehajanje bortezomiba preko hematoencefalne bariere omejeno oz. zanemarljivo. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Rekonstituirana raztopina

Rekonstituirano raztopino je treba porabiti takoj po pripravi. Če se je ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine sta bili dokazani za 8 ur pri temperaturah 5 °C in 25 °C, če jo shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupni čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml steklena silikonizirana viala, steklo tipa I, z zamaškom iz gume in aluminijasto zaporko; vsebuje 1 mg bortezomiba.

10 ml steklena viala, steklo tipa I, z zamaškom iz gume in aluminijasto zaporko; vsebuje 2,5 mg, 3 mg ali 3,5 mg bortezomiba.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Spošni previdnostni ukrepi

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

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

Nenamerno intratekalno dajanje bortezomiba se je končalo s smrtnimi primeri. Zdravilo Bortezomib Hospira se daje intravensko ali subkutano. Zdravila Bortezomib Hospira se ne sme dajati intratekalno.

Navodila za rekonstitucijo raztopine

Zdravilo Bortezomib Hospira mora rekonstituirati zdravstveno osebje.

Intravensko injiciranje

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 5 ml vialo zdravila Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati s 3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 1 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Subkutano injiciranje

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 5 ml vialo zdravila Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 0,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati z 1,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

Vsako 10 ml vialo zdravila Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje morate previdno rekonstituirati s 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Raztapljanje liofiliziranega praška je končano v manj kot 2 minutah.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 2,5 mg bortezomiba. Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna, njen končni pH pa je od 4 do 7. Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanje ali prisotnost delcev, morate rekonstituirano raztopino zavreči.

Odstranjevanje

Zdravilo Bortezomib Hospira je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1114/001
EU/1/16/1114/002
EU/1/16/1114/003
EU/1/16/1114/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. julij 2016
Datum zadnje obnove: 28. april 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in borove kisline).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.
za enkratno uporabo
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1114/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.
za enkratno uporabo
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1114/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA, BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg****1. IME ZDRAVILA**

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.
za enkratno uporabo
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1114/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. IME ZDRAVILA

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

manitol (E 421)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za subkutano ali intravensko uporabo.
za enkratno uporabo
Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO. Posebna navodila za ravnanje z zdravilom.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1114/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

RC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA, BORTEZOMIB HOSPIRA 1 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
samo za s.c. ali i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1 mg

6. DRUGI PODATKI

za enkratno uporabo

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odlepajte tukaj.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA, BORTEZOMIB HOSPIRA 2,5 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
samo za s.c. ali i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

2,5 mg

6. DRUGI PODATKI

za enkratno uporabo

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odlepajte tukaj.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA, BORTEZOMIB HOSPIRA 3 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
samo za s.c. ali i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

3 mg

6. DRUGI PODATKI

za enkratno uporabo

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odlepajte tukaj.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA, BORTEZOMIB HOSPIRA 3,5 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib
samo za s.c. ali i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

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

3,5 mg

6. DRUGI PODATKI

za enkratno uporabo

Dajanje po drugi poti je lahko smrtno nevarno.

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

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

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odlepajte tukaj.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje
Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
bortezomib

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Bortezomib Hospira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bortezomib Hospira vsebuje učinkovino bortezomib, ki je t.i. zaviralec proteasomov. Proteasomi imajo pomembno vlogo pri nadzoru delovanja in rasti celic. Z zaviranjem njihovega delovanja lahko bortezomib uniči rakave celice.

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Bortezomib Hospira

Ne uporabljajte zdravila Bortezomib Hospira

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku povejte, če:

- imate majhno število rdečih ali belih krvnih celic,

- imate težave s strjevanjem krvi in/ali majhno število krvnih ploščic,
- imate drisko, ste zaprti, vam je slabo ali bruha,
- ste v preteklosti kdaj izgubili zavest, bili omotični ali imeli vrtoglavico,
- imate težave z ledvicami,
- imate zmerne do hude težave z jetri,
- ste imeli v preteklosti kakršnekoli težave z odrevenelostjo, mravljinca ali bolečino v dlaneh ali stopalih (nevropatija),
- imate težave s srcem ali krvnim tlakom,
- imate težave z dihanjem ali kašljate,
- imate epileptične napade,
- opazite pasasti izpuščaj (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu),
- imate simptome sindroma tumorske lize, kot so mišični krči, šibkost mišic, zmedenost, izguba ali motnje vida ter zasoplost,
- doživite izgubo spomina, imate težave z mišljenjem, s hojo ali se vam poslabša vid. To so lahko znaki resne okužbe možganov. Zdravnik lahko opravi dodatne preiskave in vas podrobno spremlja.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Bortezomib Hospira vam bodo redno pregledovali kri in tako spremljali število krvnih celic.

Če imate limfom plaščnih celic in prejemate rituksimab skupaj z bortezomibom, zdravniku povejte, če:

- menite, da imate ali ste kdaj že imeli okužbo s hepatitisom. Pri bolnikih, ki so imeli hepatitis B, lahko bolezen ponovno izbruhne, kar je lahko smrtno. Če ste preboleli hepatitis B, vas bo zdravnik skrbno spremljal glede znakov aktivnega hepatitisa B.

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

Otroci in mladostniki

Bortezomib se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker njegov vpliv nanje ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Bortezomib Hospira

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

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

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

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, bortezomiba ne smete prejeti, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 8 mesecev po zaključku zdravljenja. Pogovorite se z zdravnikom, če bi radi pred začetkom zdravljenja zamrzili jajčeca.

Moški ne smejo spočeti otroka v času uporabe bortezomiba in morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in do 5 mesecev po zaključku zdravljenja. Pogovorite se z zdravnikom, če bi radi pred začetkom zdravljenja shranili spermo.

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bortezumib lahko povzroči utrujenost, omotičnost, omedlevico ali zamegljen vid. Če imate navedene neželene učinke, ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev; tudi če teh učinkov nimate, vseeno bodite previdni.

3. Kako uporabljati zdravilo Bortezumib Hospira

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

Napredovali diseminirani plazmocitom

Kadar se bortezumib uporablja samostojno, boste prejeli 4 odmerke zdravila. Odmerke vam bodo injicirali v veno ali v podkožje (subkutano) 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil 10-dnevni premor brez zdravljenja. To 21-dnevno obdobje (3 tedni) je en cikel zdravljenja. Lahko boste prejeli do največ 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Bortezumib boste lahko prejeli tudi skupaj z zdraviloma pegilirani liposomski doksorubicin ali deksametazon.

Če boste prejeli bortezumib skupaj s pegiliranim liposomskim doksorubicinom, boste prejeli bortezumib v veno ali v podkožje v 21-dnevnem ciklu zdravljenja in pegilirani liposomski doksorubicin v odmerku 30 mg/m^2 v obliki intravenske infuzije na 4. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja, po injekciji bortezumiba.

Lahko boste prejeli do 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Če boste prejeli bortezumib skupaj z deksametazonom, boste prejeli bortezumib v veno ali v podkožje v 21-dnevnem ciklu zdravljenja in 20 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. in 12. dan cikla zdravljenja z bortezumibom.

Lahko boste prejeli do največ 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Diseminirani plazmocitom, ki še ni bil zdravljen

Če vam diseminiranega plazmocitoma še niso zdravili in presaditev krvotvornih matičnih celic **za vas ni** primerna, boste bortezumib prejeli v veno ali v podkožje skupaj z zdraviloma melfalan in prednizon.

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

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

V ciklih 5 do 9 pa enkrat na teden, 1., 8., 22. in 29. dan.

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

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

Če boste prejeli bortezomib skupaj z deksametazonom, boste prejeli bortezomib v veno ali v podkožje v 21-dnevnem ciklu zdravljenja in 40 mg deksametazona peroralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan cikla zdravljenja z bortezomibom.

Prejeli boste 4 cikle zdravljenja (12 tednov).

Če boste prejeli bortezomib skupaj z talidomidom in deksametazonom, traja en cikel zdravljenja 28 dni (4 tedne).

Deksametazon boste jemali peroralno v odmerku 40 mg na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. in 11. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja z bortezomibom.

Talidomid boste jemali peroralno vsak dan v odmerku 50 mg na dan do 14. dneva prvega cikla zdravljenja. Če boste odmerek dobro prenašali, se ga lahko poveča na 100 mg na dan od 15. do 28. dneva in od drugega cikla zdravljenja naprej še na 200 mg na dan.

Lahko boste prejeli do 6 ciklov zdravljenja (24 tednov).

Limfom plaščnih celic, ki še ni bil zdravljen

Če vam limfoma plaščnih celic še niso zdravili, boste bortezomib prejeli v veno, skupaj z rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom.

Bortezomib boste prejeli v veno ali v podkožje na 1., 4., 8. in 11. dan, temu pa bo sledil premor brez zdravljenja. Trajanje enega cikla zdravljenja je 21 dni (3 tedne). Lahko boste prejeli do največ 8 ciklov zdravljenja (24 tednov).

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

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

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

Kako boste prejeli zdravilo Bortezomib Hospira

To zdravilo se daje v veno (intravensko) ali pod kožo (subkutano). Zdravilo Bortezomib Hospira vam bo injiciral zdravstveni delavec z izkušnjami z uporabo citotoksičnih zdravil.

Zdravilo Bortezomib Hospira je v obliki praška, ki ga je potrebno pred injiciranjem raztopiti. To bo naredil zdravstveni delavec. Nastalo raztopino se nato injicira v veno ali pod kožo. Injiciranje v veno je hitro, traja 3 do 5 sekund. Injiciranje pod kožo je možno na stegnih ali trebuhu.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Bortezomib Hospira, kot bi smeli

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

4. Možni neželeni učinki

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

Če prejemate bortezomib za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma ali limfoma plaščnih celic, takoj obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih simptomov:

- mišični krči, mišična šibkost
- zmedenost, izguba ali motnje vida, slepota, epileptični napadi, glavoboli
- zasoplost, otekanje nog ali spremembe srčnega utripa, visok krvni tlak, utrujenost, omedlevica

- težave s kašljem in dihanjem ali tiščanje v prsih

Zdravljenje z borteomibom lahko zelo pogosto povzroči zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic ter krvnih ploščic v krvi. Zato vam bodo pred in med zdravljenjem z borteomibom s preiskavami krvi redno preverjali število krvnih celic. Lahko boste imeli zmanjšano število:

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov)

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

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

- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsih, občutek nelagodja v prsih, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- odpoved ledvic
- vnetje ven, krvni strdki v venah in pljučih
- motnje v strjevanju krvi
- nezadostna cirkulacija
- vnetje srčne ovojnice ali nabiranje tekočine okoli srca
- okužbe, vključno z okužbo sečil, gripa, okužba s herpes virusom, ušesne okužbe in celulitis
- krvavo blato, krvavitve iz sluznic, npr. v ustih, nožnici
- možganskožilne bolezni
- paraliza, krči, padci, motnje gibanja, nenormalen, spremenjen ali zmanjšan občutek (otip, sluh, okus, vonj), motnje pozornosti, tresenje, trzanje
- vnetje sklepa (artritis), vključno z vnetjem sklepov prstov na roki in nogi ter čeljusti
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje
- kolcanje, motnje govora
- povečano ali zmanjšano nastajanje urina (zaradi poškodbe ledvic), boleče odvajanje urina ali kri/proteini v urinu, zadrževanje tekočine
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost, poslabšanje ali izguba spomina
- preobčutljivost
- poslabšanje sluha, gluhost ali zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- hormonske motnje, ki lahko vplivajo na absorpcijo soli in vode
- preveč aktivna žleza ščitnica
- nezmožnost tvorbe insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- draženje ali vnetje oči, prekomerno solzne oči, boleče oči, suhe oči, okužbe oči, zatrdlina na vekci (halazij), pordele in otekle veke, izcedek iz oči, motnje vida, krvavitve v očesu
- otekle bezgavke
- okorelost sklepov ali mišic, občutek teže, bolečine v dimljah
- izpadanje las ali nenormalna tekstura las
- alergijske reakcije
- pordelost ali bolečina na mestu injiciranja
- bolečine v ustih
- okužbe ali vnetja v ustih, razjede v ustih, požiralniku, želodcu in črevesju, ki jih včasih spremlja bolečina ali krvavitve, počasno gibanje črevesja (vključno z zaporo), nelagodje v trebuhu ali požiralniku, oteženo požiranje, bruhanje krvi
- okužbe kože
- bakterijske in virusne okužbe
- okužba zob
- vnetje trebušne slinavke, zapora žolčevoda
- bolečina v spolovilih, motnje pri doseganju erekcije
- zvečanje telesne mase
- žeja
- vnetje jeter (hepatitis)
- zapleti na mestu injiciranja ali zapleti, povezani z uporabo katetra
- kožne reakcije in bolezni (ki so lahko resne in življenjsko nevarne), kožne razjede
- modrice, padci in poškodbe
- vnetje ali krvavitve krvnih žil, ki se lahko kaže kot majhne rdeče ali vijolične pike (najpogosteje na nogah) do velikih, modricam podobnih podkožnih ali tkivnih lis
- nerakave ciste
- hudo reverzibilno stanje možganov s krči, visokim krvnim tlakom, glavoboli, utrujenostjo, zmedenostjo, slepoto ali drugimi težavami z vidom

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- težave s srcem, ki vključujejo srčni infarkt, angino pectoris
- rdečica
- sprememba barve ven
- vnetje hrbtenjačnega živca
- hudo vnetje živcev, ki lahko povzroči paralizo in težave z dihanjem (Guillain-Barréjev sindrom)
- težave z ušesi, krvavitev iz ušesa
- premalo aktivna ščitnica
- Budd-Chiarijev sindrom (klinični simptomi, ki jih povzroča zapora ven v jetrih)
- spremembe v delovanju ali nenormalno delovanje črevesja
- krvavitve v možganih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktični šok), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsih in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje in kolaps
- motnje dojk
- poškodbe nožnice
- otekanje spolovil
- nezmožnost prenašanja alkohola
- hiranje ali izguba telesne mase
- povečan tek
- fistula
- nabiranje tekočine v sklepkih
- cista sklepne ovojnice (sinovialna cista)
- zlomi
- razkroj mišičnih vlaken, ki vodi do drugih zapletov
- otekanje jeter, krvavitev v jetrih
- rak ledvic
- luskavici podobno obolenje kože
- kožni rak
- bledica kože
- povečanje števila krvnih ploščic ali plazemskih celic (vrsta belih krvnih celic) v krvi
- krvni strdek v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)
- nenormalna reakcija na transfuzijo krvi
- delna ali popolna izguba vida
- zmanjšana želja po spolnosti
- slinjenje
- izbuljene oči
- občutljivost na svetlobo
- hitro dihanje
- bolečina v danki
- žolčni kamni
- kila
- poškodbe
- krhki ali lomljivi nohti
- nenormalno kopičenje beljakovin v vitalnih organih
- koma
- razjede v črevesju
- odpoved več organov
- smrt

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

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

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

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

- pasasti izpuščaj (lokaliziran, vključno s področjem okoli oči ali razširjen po telesu)
- okužbe s herpes virusom
- bakterijske in virusne okužbe
- okužbe dihal, bronhitis, produktiven kašelj, gripi podobna bolezen
- glivične okužbe
- preobčutljivost (alergijska reakcija)
- nezmožnost tvorbe insulina ali odpornost na normalne koncentracije insulina
- zadrževanje tekočine
- težave s spanjem
- izguba zavesti
- spremenjena stopnja zavesti, zmedenost
- občutek omotičnosti
- zvišan srčni utrip, visok krvni tlak, potenje
- nenormalen, zamegljen vid
- popuščanje srca, srčni infarkt, bolečina v prsih, občutek nelagodja v prsih, pospešen ali upočasnen srčni utrip
- visok ali nizek krvni tlak
- nenaden padec krvnega tlaka pri vstajanju, kar lahko vodi do omedlevice
- zasoplost pri telesnem naporu
- kašelj
- kolcanje
- zvonjenje v ušesih, nelagodje v ušesu
- krvavitev v črevesju ali želodcu
- zgaga
- bolečine v trebuhu, napenjanje
- oteženo požiranje
- okužba ali vnetje trebuha in črevesja
- bolečina v želodcu
- vnetje ust ali ustnic, bolečina v žrelu
- spremembe v delovanju jeter
- srbenje kože
- pordelost kože
- izpuščaj
- mišični krči
- okužba sečil
- bolečine v udih

- otekanje telesa, vključno z očmi in drugimi deli telesa
- drgetanje
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

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

- vnetje jeter (hepatitis)
- znaki hude alergijske reakcije (anafilaktična reakcija), ki lahko vključujejo oteženo dihanje, bolečino ali tiščanje v prsih, in/ali omotico/omedlevico, hudo srbenje kože ali dvignjene bulice na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko povzroči oteženo požiranje, kolaps
- motnje gibanja, paraliza, trzanje
- vrtoglavica
- okvara sluha, gluhost
- motnje, ki prizadenejo vaša pljuča in preprečujejo telesu, da dobi dovolj kisika. Nekatere vključujejo oteženo dihanje, zasoplost, zasoplost brez telesnega napora, dihanje postane plitvo, oteženo ali preneha, sopenje.
- krvni strdki v pljučih
- rumeno obarvanje beločnic ali kože (zlatenica)
- zatrdlina na vekci (halazij), pordele in otekle veke

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

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

5. Shranjevanje zdravila Bortezomib Hospira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano zdravilo je treba porabiti takoj po pripravi. Če se rekonstituirane raztopine ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina je stabilna 8 ur pri 5 °C in 25 °C, shranjena v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur.

Zdravilo Bortezomib Hospira je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bortezomib Hospira

Učinkovina je bortezomib.

Bortezomib Hospira 1 mg prašek za raztopino za injiciranje

Ena viala s praškom vsebuje 1 mg bortezomiba (v obliki estra manitola in borove kisline).

Bortezomib Hospira 2,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Bortezomib Hospira 3 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Bortezomib Hospira 3,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

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

Intravenska rekonstitucija:

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

Subkutana rekonstitucija:

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

Druga sestavina zdravila je manitol (E421).

Izgled zdravila Bortezomib Hospira in vsebina pakiranja

Bortezomib Hospira prašek za raztopino za injiciranje je bela do belkasta pogača ali prašek.

Ena škatla zdravila Bortezomib Hospira 1 mg vsebuje stekleno 5 ml silikonizirano vialo z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Ena škatla zdravila Bortezomib Hospira 2,5 mg, 3 mg ali 3,5 mg vsebuje stekleno 10 ml vialo z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Izdelovalec

Pfizer Service Company BV,
Hoge Wei 10,
1930 Zaventem,
Belgija

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

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

BE

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CY

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

LU

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

HU

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

IT

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. REKONSTITUCIJA ZA INTRAVENSKO INJICIRANJE

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

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

- 1.1. **Priprava 1 mg vial:** previdno dodajte 1,0 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 2,5 mg vial: previdno dodajte 2,5 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 3 mg vial: previdno dodajte 3,0 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 3,5 mg vial: previdno dodajte 3,5 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

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

- 1.2. Pred dajanjem raztopino preverite glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanost ali prisotnost trdnih delcev, raztopino zavrzite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za **intravensko dajanje** zdravila (1 mg/ml).
- 1.3. Rekonstituirana raztopina ne vsebuje konzervansov in jo je treba porabiti takoj po pripravi. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila sta bili dokazani za 8 ur pri temperaturah 5 °C in 25 °C, če ga shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur. Če se rekonstituirane raztopine ne uporabi takoj, je za rok uporabe in pogoje shranjevanja po pripravi odgovoren uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

2. DAJANJE ZDRAVILA

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

- Sperite periferni ali intravenski kateter s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida.

Zdravilo Bortezomib Hospira je SAMO ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Viala je namenjena izključno enkratni uporabi, preostalo raztopino morate zavržiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kot navedeno spodaj, se lahko dajejo subkutano 1 mg, 2,5 mg, 3 mg in 3,5 mg viala.

1. REKONSTITUCIJA ZA SUBKUTANO INJICIRANJE

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

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

1.1. **Priprava 1 mg viala: previdno dodajte 0,4 ml** sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 2,5 mg viala: previdno dodajte 1,0 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 3 mg viala: previdno dodajte 1,2 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Priprava 3,5 mg viala: previdno dodajte 1,4 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v vialo s praškom zdravila Bortezomib Hospira. Uporabite brizgo ustrezne velikosti in pri tem ne odstranite zamaška z viala. Liofilizirani prašek se raztopi v manj kot 2 minutah.

Koncentracija dobljene raztopine je 2,5 mg/ml. Nastala bo bistra in brezbarvna raztopina s končnim pH v območju med 4 in 7. pH raztopine ni treba preverjati.

1.2. Pred dajanjem raztopino preverite glede prisotnosti trdnih delcev in obarvanosti. Če opazite kakršnokoli obarvanost ali prisotnost trdnih delcev, raztopino zavržite. Na viali preverite koncentracijo, da zagotovite pravilni odmerek za **subkutano dajanje** zdravila (2,5 mg/ml).

1.3. Rekonstituirana raztopina ne vsebuje konzervansov in jo je treba porabiti takoj po pripravi. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila sta bili dokazani za 8 ur pri temperaturah 5 °C in 25 °C, če ga shranjujemo v originalni viali in/ali injekcijski brizgi. Skupen čas shranjevanja rekonstituiranega zdravila pred injiciranjem ne sme biti daljši od 8 ur. Če se rekonstituirane raztopine ne uporabi takoj, je za rok uporabe in pogoje shranjevanja po pripravi odgovoren uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ni treba zaščititi pred svetlobo.

2. DAJANJE ZDRAVILA

- Po raztapljanju odzemi ustrezno količino rekonstituirane raztopine po izračunu odmerka na osnovi bolnikove telesne površine.
- Pred dajanjem zdravila preverite odmerek in koncentracijo v brizgi (prepričajte se, da je na brizgi oznaka za intravensko dajanje).

- Raztopino injicirajte subkutano, pod kotom 45-90°.
- Rekonstituirano raztopino injiciramo subkutano v stegno (desno ali levo) ali trebuh (desno ali levo).
- Za uspešno injiciranje je treba mesta injiciranja menjati.
- Če se po subkutanem injiciranju zdravila Bortezomib Hospira na mestu injiciranja pojavijo lokalne reakcije, se priporoča, da subkutano injicirate manj koncentrirano raztopino zdravila Bortezomib Hospira (1 mg/ml namesto 2,5 mg/ml) ali pa preidete na intravensko dajanje zdravila.

Zdravilo Bortezomib Hospira je SAMO ZA SUBKUTANO ALI INTRAVENSKO UPORABO. Ne sme se dajati po nobeni drugi poti. Intratekalna uporaba se je končala s smrtjo.

3. PRAVILNO ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

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