

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### **BORTEZOMIB PLIVA**

3,5 mg prašak za otopinu za injekciju  
*bortezomib*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Bortezomib Pliva 3,5 mg:

Nakon rekonstitucije sa 1,4 ml, 1 ml otopine za subkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Nakon rekonstitucije sa 3.5 ml, 1 ml otopine za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za potpun popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bortezomib Pliva indiciran je kao monoterapija ili u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu liniju terapije i već su prošli transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili ne ispunjavaju kriterije za takvu transplantaciju.

Bortezomib Pliva indiciran je u kombinaciji s melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju kriterije za primjenu visokih doza hemoterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

Bortezomib Pliva indiciran je u kombinaciji s deksametazonom ili s deksametazonom i talidomidom kao uvodno liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterije za primjenu visokih doza hemoterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje je potrebno započeti i provoditi pod nadzorom ljekara koji je kvalificiran i iskusen u primjeni hemoterapije. Bortezomib Pliva mora rekonstituisati zdravstveni radnik (vidjeti dio 6.6).

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

##### *Monoterapija*

Bortezomib Pliva primjenjuje se putem intravenske ili subkutane injekcije uz preporučenu dozu od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Taj period od 3 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se da bolesnici prime još 2 ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Pliva nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Također se preporučuje da bolesnici u kojih je zabilježen terapijski odgovor, ali nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 ciklusa terapije lijekom Bortezomib Pliva. Između dvije uzastopne doze lijeka Bortezomib Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

##### *Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja monoterapije*

Liječenje lijekom Bortezomib Pliva potrebno je prekinuti po javljanju svake nehematološke toksičnosti 3. stepena ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stepena, isključujući neuropatiju, kako je objašnjeno u daljnjem tekstu (vidjeti također dio 4.4). Kad se simptomi toksičnosti povuku, može se ponovno uvesti liječenje lijekom Bortezomib Pliva uz dozu smanjenu za 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> smanjeno na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> smanjeno na 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Ako se toksičnost ne povuče ili se ponovno pojavi pri

najnižoj dozi, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka Bortezomib Pliva, osim ako je korist od liječenja neupitno veća od rizika.

#### *Neuropatska bol i/ili periferna neuropatija*

Bolesnike kod kojih se razvije neuropatska bol povezana s bortezomibom i/ili periferna neuropatija potrebno je liječiti prema uputama iz Tablice 1 (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s već prisutnom teškom neuropatijom mogu se liječiti Bortezomibom Pliva nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi.

*Tablica 1: Preporučene\* prilagodbe doziranja kod neuropatije povezane s bortezomibom*

<b>Težina neuropatije</b>	<b>Prilagodba doziranja</b>
1. stepen (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bolova ili gubitka funkcije	Nema
1. stepen s bolovima ili 2. stepen (umjereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL od engl. <i>Activities of Daily Living</i> **))	Smanjiti dozu Bortezomiba Pliva na 1,0 mg/m <sup>2</sup> ili Promijeniti raspored primjene Bortezomiba Pliva na 1,3 mg/m <sup>2</sup> jedanput nedjeljno
2. stepen s bolovima ili 3. stepen (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu***)	Prekinuti liječenje Bortezomibom Pliva dok se simptomi toksičnosti ne povuku. Kad se toksičnost povuče, ponovno uvesti liječenje Bortezomibom Pliva i smanjiti dozu na 0,7 mg/m <sup>2</sup> jedanput nedjeljno.
4. stepen (po život opasne posljedice; indicirana je hitna intervencija) i/ili teška autonomna neuropatija	Prekinuti primjenu Bortezomiba Pliva

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

\*\* *Instrumentalne aktivnosti u svakodnevnom životu (ADL)*: odnosi se na pripremu obroka, kupovinu namirnica ili odjeće, korištenje telefona, rukovanje novcem, itd.;

\*\*\* *Aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu (ADL)*: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, hranjenje, odlazak na toalet, uzimanje lijekova i ne odnosi se na bolesnike koji leže nepokretni u krevetu.

#### *Kombinirano liječenje s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom*

Bortezomib Pliva 3,5 mg primjenjuje se putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Pegilirani liposomalni doksorubicin primjenjuje se u dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> na 4. dan ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Pliva, putem intravenske infuzije u trajanju od 1 sata, nakon primjene injekcije Bortezomib Pliva.

Može se primijeniti do 8 ciklusa ovog kombiniranog liječenja sve dok bolesnik ne doživi progresiju i dok podnosi liječenje. Bolesnici koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti liječenje tokom najmanje 2 ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ako to zahtjeva liječenje u više od 8 ciklusa. Bolesnici čiji nivoi paraproteina nastave padati nakon 8 ciklusa, također mogu nastaviti liječenje sve dok ga podnose i dok je prisutan odgovor na liječenje.

Za dodatne informacije vezane uz pegilirani liposomalni doksorubicin, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

#### *Kombinacija s deksametazonom*

Bortezomib Pliva 3,5 mg primjenjuje se putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dana. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Deksametazon od 20 mg primjenjuje se oralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan tokom ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva.

Bolesnici kod kojih je postignut odgovor na liječenje ili bolest stabilizirana nakon 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja mogu nastaviti primati istu kombinaciju tokom maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije vezane uz deksametazon, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

*Prilagodbe doza u kombiniranom liječenju za bolesnike s progresivnim multiplim mijelomom*  
 Za prilagodbu doze Bortezomiba Pliva u kombiniranom liječenju slijedite smjernice za promjenu doze opisane ranije u tekstu, pod monoterapija.

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

*Kombinirano liječenje uz melfalan i prednizon*

Bortezomib Pliva primjenjuje se u obliku intravenske ili subkutane injekcije, u kombinaciji s oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kao što je prikazano u Tablici 2. Period od 6 nedjelja predstavlja ciklus liječenja. Tokom 1. do 4. ciklusa Bortezomib Pliva primjenjuje se dva puta nedjeljno, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dan. Od 5. do 9. ciklusa Bortezomib Pliva primjenjuje se jednom nedjeljno, na 1., 8., 22. i 29. dan.

Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Melfalan i prednizon potrebno je primijeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dan prve nedjelje svakog ciklusa liječenja lijekom Bortezomib Pliva.

Primjenjuje se devet ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

*Tablica 2: Preporučeno doziranje Bortezomiba Pliva kada se primjenjuje u kombinaciji s melfalanom i prednizonom*

<b>Bortezomib Pliva dva puta nedjeljno (1. - 4. ciklus)</b>						
<b>Nedjelja</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Btz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. dan -- -- 4. dan	8. dan 11. dan	Period odmora	22. dan 25. dan	29. dan 32. dan	Period odmora
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. dan 2. dan 3. dan 4. dan	-- --	Period odmora	-- --	-- --	Period odmora
<b>Bortezomib Pliva jednom nedjeljno (5. - 9. ciklus)</b>						
<b>Nedjelja</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Btz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. dan -- -- --	8. dan	Period odmora	22. dan	29. dan	Period odmora
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. dan 2. dan 3. dan 4. dan	--	Period odmora	--		Period odmora

Btz = Bortezomib Pliva; M = melfalan, P = prednizon

*Prilagodbe doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja kombiniranog liječenja melfalanom i prednizonom*

Prije početka novog ciklusa liječenja:

- Broj trombocita mora biti  $\geq 70 \times 10^9/l$ , a apsolutni broj neutrofila mora biti  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stepen ili početnu težinu.

*Tablica 3: Prilagodbe doziranja tokom sljedećih ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva u kombinaciji s melfalanom i prednizonom*

<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagodba ili odgađanje doziranja</b>
<i>Hematološka toksičnost tokom ciklusa</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je primijećeno produženo trajanje neutropenije 4. stepena ili trombocitopenije ili trombocitopenija s krvarenjem u prethodnom ciklusu</li> </ul>	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je broj trombocita <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> ili apsolutni broj neutrofila (ABN) <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> na dan primjene doze Bortezomiba Pliva (osim 1. dana)</li> </ul>	Bortezomib Pliva se mora prekinuti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako se ne prekine primijena nekoliko</li> </ul>	Dozu Bortezomiba Pliva potrebno je smanjiti za

doza Bortezomiba Pliva u jednom ciklusu (≥ 3 doze tokom primjene dva puta nedjeljno ili ≥ 2 doze tokom primjene jedanput nedjeljno)	jednan nivo doze (sa 1,3 mg/m <sup>2</sup> na 1 mg/m <sup>2</sup> , ili sa 1 mg/m <sup>2</sup> na 0,7 mg/m <sup>2</sup> )
≥ 3. stepen nehematoloških toksičnosti	Liječenje Bortezomibom Pliva potrebno je prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na 1. stepen ili početnu težinu. Potom se ponovno može uvesti liječenje Bortezomibom Pliva u dozi smanjenoj za jedan nivo (sa 1,3 mg/m <sup>2</sup> na 1 mg/m <sup>2</sup> ili sa 1 mg/m <sup>2</sup> na 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekati s primjenom i/ili prilagoditi dozu Bortezomiba Pliva kako je prikazano u Tablici 1.

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

Doziranje kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (uvodno liječenje)

*Kombinirano liječenje uz deksametazon*

Bortezomib Pliva primjenjuje se putem intravenske ili subkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomib Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Deksametazon od 40 mg primjenjuje se oralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dan tokom ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva.

Primjenjuju se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja.

*Kombinirano liječenje uz deksametazon i talidomid*

Bortezomib Pliva 3,5 mg primjenjuje se putem intravenske ili subkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, u ciklusu liječenja od 28 dana. Ovaj period od 4 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Između dviju uzastopnih doza lijeka Bortezomiba Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Deksametazon od 40 mg primjenjuje se oralno 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dan tokom ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva.

Talidomid se primjenjuje oralno, 50 mg na dan, od 1. do 14. dana i, u slučaju da ga bolesnik podnosi, doza se povisuje na 100 mg tokom 15. - 28. dana, a potom se može dalje povisiti na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (vidjeti Tablicu 4).

Primjenjuju se 4 ciklusa ovog kombiniranog liječenja. Preporučeno je da bolesnici s najmanje parcijalnim odgovorom prime 2 dodatna ciklusa.

*Tablica 4.: Doziranje za kombinirano liječenje bortezomibom za bolesnike sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterije za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica*

Btz+ Dx	1. do 4. ciklus				
	Nedjelja	1.	2.	3.	
	Btz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	
Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-		
Btz + Dx + T	1. ciklus				
	Nedjelja	1.	2.	3.	4.
	Btz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
	T 50 mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4. <sup>b</sup> ciklus				
	Btz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period odmora	Period odmora
T 200 mg <sup>a</sup>	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno	

	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
--	----------	----------------	------------------	---	---

Btz=bortezomib; Dx=deksametazon; T=talidomid

a Doza talidomida povećava se na 100 mg od 3. nedjelje 1. ciklusa samo ako se podnosi doza od 50 mg, a na 200 mg od 2.ciklusa nadalje ako se podnosi doza od 100 mg.

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

#### *Prilagodbe doze za bolesnike koji ispunjavaju kriterije za transplantaciju*

Za prilagodbe doziranja Bortezomiba Pliva potrebno je slijediti smjernice za promjenu doze opisane za monoterapiju.

Dodatno, kad se Bortezomib Pliva primjenjuje u kombinaciji s ostalim hemoterapeutcima, u slučaju toksičnosti u obzir je potrebno uzeti prikladne redukcije doza tih lijekova u skladu s preporukama iz Sažetka opisa svojstava lijeka.

#### Doziranje za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (MCL, od engl. *mantle cell lymphoma*)

*Kombinirano liječenje s rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BtzR-CAP)*  
Bortezomib Pliva se primjenjuje putem intravenske ili supkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi period odmora od 10 dana tokom 12.-21. dana. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim ciklusom liječenja. Preporučuje se šest ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva, iako se bolesnicima za koje je odgovor prvi put zabilježen u 6. ciklusu, mogu dati dva dodatna ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva. Između dviju uzastopnih doza Bortezomiba Pliva mora proteći najmanje 72 sata.

Slijedeći lijekovi primjenjuju se 1. dan svakog 3-nedjeljnog ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> i doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon se primjenjuje peroralno, 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 2., 3., 4. i 5. dan svakog ciklusa liječenja Bortezomibom Pliva.

#### *Prilagodbe doza tokom liječenja za bolesnike s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica* Prije započinjanja novog ciklusa liječenja:

- Broj trombocita mora biti  $\geq 100\ 000$  stanica/ $\mu$ L i apsolutni broj neutrofila mora biti  $\geq 1500$  stanica/ $\mu$ L
- Broj trombocita mora biti  $\geq 75\ 000$  stanica/ $\mu$ L kod bolesnika s infiltracijom koštane srži i sa sekvestracijom u slezeni
- Hemoglobin  $\geq 8$  g/dL
- Nehematološke toksičnosti moraju se povući na 1. stepen ili početno stanje.

Liječenje Bortezomibom Pliva mora se prekinuti u slučaju nastupa bilo koje nehematološke toksičnosti  $\geq$  stepena 3 povezane s bortezomibom (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti  $\geq$  stepena 3 (također vidjeti dio 4.4). Za prilagodbe doza, vidjeti Tablicu 5 ispod.

Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost u skladu sa lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa. Kada je klinički prikladna za liječenje trombocitopenije u obzir se mora uzeti transfuzija trombocita.

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

Toksičnost	Prilagodba ili odgađanje doziranja
<i>Hematološka toksičnost</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• neutropenija <math>\geq</math> stepena 3 s temperaturom, neutropenija stepena 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita <math>&lt; 10\ 000</math> stanica/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<p>Liječenje Bortezomibom Pliva mora se prekinuti do 2 nedjelje, dok bolesnik ne dostigne apsolutni broj neutrofila <math>\geq 750</math> stanica/<math>\mu</math>L i broj trombocita <math>\geq 25\ 000</math> stanica/<math>\mu</math>L.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako se, nakon prestanka primjene Bortezomiba Pliva, toksičnost ne povuče, kako je definirano iznad, Bortezomib Pliva se mora prestati primjenjivati.</li> <li>• Ako se toksičnost povuče, tj. bolesnik ima</li> </ul>

	apsolutni broj neutrofila $\geq 750$ stanica/ $\mu\text{L}$ i broj trombocita $\geq 25\ 000$ stanica/ $\mu\text{L}$ , Bortezomib Pliva se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jedan nivo doze (s $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ , ili s $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ ).
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ako je broj trombocita <math>&lt; 25\ 000</math> stanica/<math>\mu\text{L}</math> ili apsolutni broj neutrofila <math>&lt; 750</math> stanica/<math>\mu\text{L}</math> na dan primjene doze Bortezomiba Pliva (različit od 1. dana svakog ciklusa)</li> </ul>	Liječenje Bortezomibom Pliva se mora prekinuti
Nehematološke toksičnosti stepena $\geq 3$ za koje se smatra da su povezane s bortezomibom	Liječenje Bortezomibom Pliva mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stepena 2 ili manjeg. Nakon toga, Bortezomib Pliva se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jedan nivo doze (s $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ ili s $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ ). Kod neuropatske boli povezane s bortezomibom i/ili periferne neuropatije, pričekajte s primjenom i/ili prilagodite dozu Bortezomiba Pliva kako je prikazano u Tablici 1.

Dodatno, kada se Bortezomib Pliva daje u kombinaciji s drugim hemoterapeutcima, u slučaju toksičnosti u obzir se moraju uzeti prikladna smanjenja doza tih lijekova, u skladu sa preporukama u odgovarajućem Sažetku opisa svojstava lijeka.

#### Posebne populacije

##### *Stariji*

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

Ne postoje ispitivanja o primjeni bortezomiba u starijih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterije za primjenu visokih doza hemoterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Stoga se ne mogu dati preporuke za dozu u ovoj populaciji.

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

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna i potrebno ih je liječiti preporučenim dozama. Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre liječenje Bortezomibom Pliva potrebno je započeti smanjenom dozom od  $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$  po injekciji tokom prvog ciklusa liječenja, a naknadno povećanje doze na  $1,0\ \text{mg}/\text{m}^2$  ili daljnje smanjenje doze na  $0,5\ \text{mg}/\text{m}^2$  može se razmotriti na osnovi toga kako bolesnik podnosi liječenje (vidjeti Tablicu 6 i dijelove 4.4 i 5.2).

*Tablica 6: Preporučena prilagodba početne doze bortezomiba kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre*

Stepen oštećenja funkcije jetre*	Nivo bilirubina	Nivoi SGOT (AST)	Prilagodba početne doze
Blago	$\leq 1,0x$ GGN	$> \text{GGN}$	Nema
	$> 1,0x-1,5x$ GGN	bilo koja	Nema
Umjereno	$> 1,5x-3x$ GGN	bilo koja	U prvom ciklusu liječenja smanjiti dozu Bortezomiba Pliva na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ . Razmotriti povećanje doze na $1,0\ \text{mg}/\text{m}^2$ ili daljnje smanjenje doze na $0,5\ \text{mg}/\text{m}^2$ u sljedećim ciklusima na temelju bolesnikova
Teško	$> 3x$ GGN	bilo koja	

Kratice: SGOT = serumski glutamat oksaloacetat transaminaza;

AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalnog raspona.

\* Prema klasifikaciji Radne skupine za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja funkcije jetre (blago, umjereno, teško).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Bortezomib Pliva 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju namijenjen je za intravensku ili subkutanu primjenu.

Bortezomib Pliva ne smije se primijeniti drugim putovima primjene. Intratekalna primjena dovela je do smrti.

#### *Intravenska injekcija*

Pripremljena otopina Bortezomiba Pliva 3,5 mg primjenjuje se intravenskom bolus injekcijom u trajanju od 3 do 5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, koji se potom mora isprati sa 9 mg/ml (0,9%) otopinom za injekciju natrijeva klorida. Između dvije uzastopne doze Bortezomiba Pliva, mora proći najmanje 72 sata.

#### *Subkutana injekcija*

Pripremljena otopina Bortezomiba Pliva 3,5 mg primjenjuje se subkutano u bedro (desno ili lijevo) ili u abdomen (na desnoj ili lijevoj strani). Otopinu je potrebno primijeniti subkutanom injekcijom pod kutom od 45 do 90°.

Mjesta primjene injekcije potrebno je mijenjati tokom svake uzastopne injekcije.

Ako se nakon subkutane injekcije Bortezomiba Pliva na mjestu primjene pojave lokalne reakcije, može se primijeniti ili otopina Bortezomiba Pliva slabije koncentracije (Bortezomib Pliva 3,5 mg rekonstituiran na 1 mg/ml umjesto 2,5 mg/ml) subkutano ili se preporučuje prelazak na intravensku injekciju.

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

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutna difuzna infiltrativna plućna i perikardijalna bolest.

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

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Kada se Bortezomib Pliva primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije započinjanja liječenja Bortezomibom Pliva morate proučiti Sažetak karakteristika lijeka tih lijekova. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezana uz mjere prevencije i testiranje na trudnoću (vidjeti dio 4.6).

#### *Intratekalna primjena*

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Bortezomib Pliva 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju primjenjuje se intravenski ili subkutano. Bortezomib Pliva ne smije se primijeniti intratekalno.

### *Gastrointestinalna toksičnost*

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

### *Hematološka toksičnost*

Liječenje bortezomibom vrlo je često povezano s hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U ispitivanjima s bolesnicima s relapsom multiplog mijeloma liječenih s bortezomibom i s bolesnicima s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica liječenih s bortezomibom u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (BtzR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija.

Trombociti su bili najniži 11. dana svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli do početnog stanja do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza kumulativne trombocitopenije. U ispitivanjima multiplog mijeloma s jednim lijekom najniža izmjerena srednja vrijednost broja trombocita bila je približno 40% početne vrijednosti a 50% u ispitivanju limfoma plaštenih stanica. Kod bolesnika s uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana s brojem trombocita prije liječenja: kod početnog broja trombocita <75 000/μl, 90% od 21 bolesnika imalo je ≤25 000/μl trombocita za vrijeme ispitivanja, uključujući njih 14% s <10 000/μl; nasuprot tome, kod početnog broja trombocita >75 000/μl, samo 14% od 309 bolesnika imalo je ≤25 000/μl trombocita za vrijeme ispitivanja.

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

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

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

Kod bolesnika s limfomom plaštenih stanica, zabilježena je prolazna reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza kumulativne neutropenije. Neutrofili su bili najniži 11. dan svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično su se povukli na početnu vrijednost do sljedećeg ciklusa. U ispitivanju LYM-3002, potpora u vidu faktora stimulacije kolonija primijenjena je na 78% bolesnika u BtzR-CAP skupini te na 61% bolesnika u R-CHOP skupini. Budući da bolesnici s neutropenijom imaju povećan rizik od infekcija, oni se moraju nadzirati na znakove i simptome infekcije, te što prije liječiti.

Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti za hematološku toksičnost u skladu sa lokalnoj standardnoj praksi. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa (vidjeti dio 4.2).

### *Reaktivacija virusa herpes zoster*

Kod bolesnika koji se liječe Bortezomibom Pliva preporučuje se antivirusna profilaksa. U ispitivanju faze III kod bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidencija reaktivacije virusa herpes zoster bila je češća kod bolesnika koji su primali bortezomib + melfalan + prednizon nego kod onih koji su primali melfalan + prednizon (14% na prema 4%).

Kod bolesnika s limfomom plaštenih stanica (ispitivanje LYM-3002), incidencija infekcije virusom herpes zoster bila je 6,7% u BtzR-CAP skupini i 1,2% u R-CHOP skupini (vidjeti dio 4.8).

### *Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija*

Kada se rituksimab koristi u kombinaciji s Bortezomibom Pliva, kod bolesnika koji imaju rizik od infekcije s HBVom, prije početka liječenja uvijek se mora provoditi probir na HBV. Nositelji hepatitisa B i bolesnici s hepatitisom B u anamnezi, moraju se strogo nadzirati na kliničke i laboratorijske znakove aktivne infekcije HBVom tokom i nakon kombiniranog liječenja rituksimaba i Bortezomiba Pliva. Mora



se uzeti u obzir antivirusna profilaksa. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za rituksimab.

#### *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)*

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije nepoznate uzročno-posljedične veze, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću kod bolesnika liječenih borteomibom. Bolesnici kojima je dijagnosticirana PML, prethodno ili istovremeno uzimali su imunosupresivnu terapiju. Većina slučajeva PML-a bila je dijagnosticirana unutar 12 mjeseci od primjene prve doze borteomiba. Bolesnike je potrebno redovno pratiti radi mogućnosti pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao dio diferencijalne dijagnoze problema SŽS-a. Ako se sumnja na PML, bolesnika je potrebno uputiti na specijalistički pregled te započeti odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ako je dijagnosticiran PML, liječenje Borteomibom Pliva potrebno je prekinuti.

#### *Periferna neuropatija*

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

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

U ispitivanju faze III u kojem je upoređivana intravenska u odnosu na subkutanu primjenu borteomiba, incidencija periferne neuropatije stepena  $\geq 2$  bila je 24% u skupini koja je primala lijek subkutanom injekcijom i 41% u skupini koja je primala lijek intravenskom injekcijom ( $p=0,0124$ ). Periferna neuropatija stepena  $\geq 3$  javila se u 6% bolesnika u skupini koja je primala lijek subkutanom injekcijom, u poređenju sa 16% u skupini koja je primala lijek intravenskom injekcijom ( $p=0,0264$ ). Incidencija periferne neuropatije svih stepena pri primjeni borteomiba intravenski bila je niža u prethodnim ispitivanjima s borteomibom primijenjenim intravenski nego u ispitivanju MMY-3021.

Bolesnike kod kojih se pojavi nova ili im se pogorša postojeća periferna neuropatija potrebno je neurološki pregledati, a po potrebi im treba promijeniti dozu, vremenski raspored primjene ili promijeniti put primjene na subkutani (vidjeti dio 4.2). Neuropatija se liječi potpunim mjerama i drugim terapijama.

Kod bolesnika koji primaju Borteomib Pliva u kombinaciji s lijekovima za koje je poznato da su povezani s neuropatijom (npr. talidomidom), potrebno je razmotriti rano i redovno praćenje, putem neurološke procjene, simptoma neuropatije koji se javljaju tokom liječenja, te je potrebno razmotriti prikladno smanjenje doze ili prekid liječenja.

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

#### *Napadi*

Epileptički napadi su manje često prijavljeni kod bolesnika bez prethodnih epileptičkih napada ili epilepsije u anamnezi. Poseban nadzor je potreban u liječenju bolesnika s nekim od faktora rizika za pojavu epileptičkih napada.

#### *Hipotenzija*

Liječenje borteomibom često je povezano s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. Većina neželjenih reakcija je blage do umjerene naravi i zabilježena tokom cijelog liječenja. Bolesnici koji su razvili ortostatsku hipotenziju za vrijeme liječenja borteomibom (injiciran intravenski) nisu imali znakove ortostatske hipotenzije prije liječenja borteomibom. Kod većine je bolesnika bilo potrebno liječiti ortostatsku hipotenziju. Manjina bolesnika s ortostatskom hipotenzijom doživjela je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila akutno povezana s bolus infuzijom borteomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, iako djelomično može biti posljedica autonomne neuropatije. Autonomna neuropatija može biti povezana s borteomibom ili borteomib može pogoršati postojeće stanje kao što su dijabetička neuropatija ili neuropatija kod amiloidoze. Savjetuje se oprez kod liječenja bolesnika sa sinkopom u anamnezi koji primaju lijekove za koje se zna da su povezani s hipotenzijom ili koji su dehidrirani zbog rekurentnog proljeva ili povraćanja. Liječenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagodbu antihipertenzivnih lijekova, rehidraciju ili

primjenu mineralokortikoida i/ili simpatomimetika. Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže ljekarski savjet ako osjete simptome omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice.

#### *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, od engl. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)*

Bili su prijavljeni slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod bolesnika koji su primali bortezomib. PRES je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a može uključivati napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, smetenost, sljepoću i druge poremećaje vida i neurološke poremećaje. Za potvrdu dijagnoze koristi se prikaz mozga, po mogućnosti magnetska rezonanca (MRI, od engl. Magnetic Resonance Imaging). Kod bolesnika u kojih se razvije PRES, potrebno je prekinuti primjenu Bortezomiba Pliva.

#### *Zatajenje srca*

Tokom liječenja bortezomibom prijavljen je akutni razvoj ili egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca i/ili novonastalo smanjenje ejskijske frakcije lijevog ventrikula. Zadržavanje tekućine može biti predisponirajući faktor za pojavu znakova i simptoma zatajenja srca. Bolesnike s faktorima rizika za razvoj bolesti srca ili s postojećom bolešću srca potrebno je pažljivo pratiti.

#### *Elektrokardiografske pretrage*

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolirani slučajevi produženja QT intervala, ali uzročno-posljedična povezanost nije ustanovljena.

#### *Plućni poremećaji*

U rijetkim su slučajevima kod bolesnika koji su primali bortezomib prijavljeni akutna difuzna infiltrativna bolest pluća nepoznate etiologije, kao što je pneumonitis, intersticijska pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.8). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Prije liječenja preporučuje se napraviti rendgenogram pluća kako bi poslužio kao početni nalaz u slučaju mogućih plućnih promjena nakon liječenja.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), bolesnike je potrebno podvrgnuti brzom dijagnostičkoj obradi te ih je potrebno liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika prije nastavka liječenja Bortezomibom Pliva.

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bubrežne komplikacije česte su kod bolesnika s multiplim mijelomom. Bolesnike s oštećenjem bubrega potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Bortezomib metaboliziraju enzimi jetre. Izloženost bortezomibu povećana je kod bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom jetre; te je bolesnike potrebno liječiti smanjenim dozama Bortezomiba Pliva i pažljivo pratiti na znakove toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Jetrene reakcije*

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

#### *Sindrom lize tumora*

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

#### *Istovremeno primijenjeni lijekovi*

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti kada primaju borteomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Potreban je oprez kad se borteomib kombinira sa supstratima enzima CYP3A4 ili CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

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

#### *Reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima*

Manje su često prijavljene reakcije koje bi mogle biti posredovane imunokompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis s osipom i proliferativni glomerulonefritis. Primjenu borteomiba potrebno je prekinuti ako se pojave ozbiljne reakcije.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

Ispitivanje interakcija lijekova kojim je procjenjivan učinak ketokonazola, jakog CYP3A4 inhibitora, na farmakokinetiku borteomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno povećanje AUC borteomiba za 35% (C<sub>90%</sub> [1,032 do 1,772]) na osnovu podataka prikupljenih za 12 bolesnika. Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnike kad im se daje borteomib u kombinaciji s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

U ispitivanju interakcija lijekova kojim je procjenjivan učinak omeprazola, jakog inhibitora CYP2C19, na farmakokinetiku borteomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku borteomiba na osnovu podataka prikupljenih za 17 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim je procjenjivan učinak rifampicina, jakog CYP3A4 induktora, na farmakokinetiku borteomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno smanjenje AUC borteomiba za 45% na osnovu podataka prikupljenih za 6 bolesnika. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena borteomiba i jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i gospine trave) jer djelotvornost može biti smanjena.

U istom ispitivanju interakcija lijekova u kojem je procjenjivan učinak deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku borteomiba na osnovu podataka prikupljenih za 7 bolesnika.

Ispitivanje interakcija lijekova u kojem je procjenjivan učinak melfalana i prednizona na farmakokinetiku borteomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je srednje povećanje AUC borteomiba od 17% na osnovu podataka prikupljenih za 21 bolesnika. To se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija je bila manje često, a hiperglikemija često zabilježena kod bolesnika s dijabetesom koji su primali oralne hipoglikemike. Kod bolesnika na terapiji oralnim antidijabeticima koji se liječe Borteomibom Pliva može biti potrebno pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi i prilagodba doze antidijabetika.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Kontracepcija kod muškaraca i žena*

Muškarci i žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja.

##### *Trudnoća*

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti borteomibu tokom trudnoće. Teratogeni potencijal borteomiba nije u potpunosti istražen.

U nekliničkim ispitivanjima borteomib nije imao učinak na embrionalno/fetalni razvoj štakora i kunića pri najvišim dozama koje su ženke mogle podnijeti. Nisu provedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila učinak borteomiba na porod i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Borteomib Pliva ne smije se primjenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje Borteomibom Pliva. Ako se Borteomib Pliva primjenjuje tokom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme primanja ovog lijeka, bolesnicu je potrebno upozoriti na mogući rizik za fetus.

Talidomid je poznata teratogena djelatna tvar za ljude koja uzrokuje teška, po život opasna oštećenja po rođenju. Talidomid je kontraindiciran tokom trudnoće i kod žena s reproduktivnim potencijalom osim ako nisu postignuti svi uvjeti talidomidskog programa prevencije trudnoće. Bolesnici koji primaju

Bortezomib Pliva u kombinaciji s talidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za talidomid.

#### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se bortezomib u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih neželjenih reakcija kod dojene djece, dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme liječenja Bortezomibom Pliva.

#### *Plodnost*

Nisu provedena ispitivanja utjecaja Bortezomiba Pliva na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Bortezomib Pliva može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Bortezomib Pliva može vrlo često biti povezan s umorom, često s omaglicom, manje često sa sinkopom i često s ortostatskom/posturalnom hipotenzijom ili zamagljenim vidom. Stoga bolesnici moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa mašinama (vidjeti dio 4.8).

### **4.8. Neželjene reakcije**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne neželjene reakcije koje su prijavljene manje često tokom liječenja bortezomibom uključuju zatajenje srca, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i rijetku autonomnu neuropatiju.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom liječenja bortezomibom jesu mučnina, proljev, zatvor, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mialgija.

#### Tablični sažetak neželjenih reakcija

##### *Multipli mijelom*

Za neželjene reakcije u Tablici 7 ispivači su smatrali da postoji barem mogućnost ili vjerovatnost uzročno-posljedične povezanosti s bortezomibom. Ove neželjene reakcije temelje se na integriranom setu podataka od 5476 bolesnika od kojih je 3996 bilo liječeno bortezomibom u dozi 1,3 mg/m<sup>2</sup> te je uvršteno u Tablicu 7.

Sveukupno, bortezomib je primijenjen za liječenje multiplog mijeloma kod 3974 bolesnika.

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

*Tablica 7: Neželjene reakcije kod bolesnika s multiplim mijelomom liječenih bortezomibom u kliničkim ispitivanjima i neželjene reakcije nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji\**

Klasifikacija organskih sistema	Incidencija	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često	Herpes zoster (uključujući diseminirani i oftalmički), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija*
	Manje često	Infekcija*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa (uključujući septički šok)*, bronhopneumonija, infekcija virusom herpesa*, herpetični meningoencefalitis#, bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (ječmenac), influenza, celulitis, infekcija povezana s proizvodom, kožna infekcija*, infekcija uha*, infekcija stafilokokom, infekcija zuba*
	Rijetko	Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barrovim virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom umora nakon virusa
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme	Rijetko	Zloćudna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih stanica, izraslina, Mycosis

Klasifikacija organskih sistema	Incidencija	Neželjena reakcija
(uključujući ciste i polipe)		fungoides, dobroćudna neoplazma*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	Trombocitopenija *, neutropenija *, anemija*
	Često	Leukopenija*, limfopenija *
	Manje često	Pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija#
	Rijetko	Diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecificirani poremećaj trombocita, trombotička mikroangiopatija(uključujući trombocitopenijsku purpuru)#, nespecificirani poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Angioedem#, preosjetljivost*
	Rijetko	Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija tipa III posredovana imunokompleksima
Endokrini poremećaji	Manje često	Cushingov sindrom*, hipertireoza*, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona
	Rijetko	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
	Često	Dehidracija, hipokalijemija*, hiponatrijemija*, abnormalna glukoza u krvi*, hipokalcijemija*, abnormalni enzimi*
	Manje često	Sindrom lize tumora, izostanak uspješnog rasta*, hipomagenzijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcijemija*, hipernatrijemija*, abnormalna mokraćna kiselina*, dijabetes melitus*, zadržavanje tekućine
	Rijetko	Hipermagnezijemija*, acidoza, neravnoteža elektrolita*, preopterećenje tekućinom, hipokloremija*, hipovolemija, hiperkloremija*, hiperfosfatemija*, poremećaj metabolizma, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht, pojačan apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji i smetnje raspoloženja*, anksiozni poremećaj*, poremećaji i smetnje spavanja*
	Manje često	Mentalni poremećaj*, halucinacije*, psihotični poremećaj*, konfuzija*, nemir
	Rijetko	Suicidne misli*, poremećaj prilagodbe, delirij, smanjen libido
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	Često	Motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), omaglica*, disgeuzija*, letargija, glavobolja*
	Manje često	Tremor, periferna senzoričko-motorna neuropatija, diskinezija*, smetnje koordinacije i ravnoteže u malom mozgu *, gubitak pamćenja (isključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, poremećaji s epileptičkim napadima*, postherpetička neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pozornosti, abnormalni refleksi*, parosmija
	Rijetko	Cerebralno krvarenje*, intrakranijalno krvarenje (uključujući subarahnoidalno)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski napad, koma, neravnoteža autonomnog nervnog sistema, autonomna

Klasifikacija organskih sistema	Incidencija	Neželjena reakcija
		neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog debla, cerebrovaskularni poremećaj, lezije korijena živca, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kralježničke moždine, nespecificirani kognitivni poremećaj, motorna disfunkcija, nespecificirani poremećaj nervnog sistema, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barréov sindrom#, demijelinizirajuća polineuropatija#
Poremećaji oka	Često	Oticanje oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis*
	Manje često	Krvarenje u oku*, infekcija kapka*, halacion#, blefaritis#, upala oka*, diplopija, suho oko*, iritacija oka*, bolno oko, pojačano suženje, iscjedak iz oka
	Rijetko	Kornelane lezije*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecificirani poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različiti stepeni oštećenja vida (do sljepoće)*
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo*
	Manje često	Disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću), nelagoda uha*
	Rijetko	Krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecificirani poremećaj uha
Srčani poremećaji	Manje često	Tamponada srca#, kardiopulmonalni arest*, fibrilacija srca (uključujući atrijsku), srčano zatajenje (uključujući lijevi i desni ventrikul)*, aritmija*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izljev)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija
	Rijetko	Undulacija atrijska, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok), <i>Torsade de pointes</i> , nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija *
	Manje često	Cerebrovaskularni događaji#, duboka venska tromboza*, krvarenje*, tromboflebitis (uključujući površinski), kolaps cirkulacije (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine*, hematomi (uključujući perirenalne)*, slaba periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularna)*
	Rijetko	Periferna embolija, limfedem, bljedoća, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja*, epistaksa, infekcija gornjih/donjih dišnih putova*, kašalj*
	Manje često	Plućna embolija, pleuralni izljev, plućni edem (uključujući akutni), plućno alveolarno krvarenje#, bronhospazam, hronična opstruktivna plućna bolest*, hipoksemija*, kongestija dišnih putova*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, piskanje
	Rijetko	Respiratorno zatajenje, akutni respiratorni distress sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkalozna, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj*, hipokapnija*,

Klasifikacija organskih sistema	Incidencija	Neželjena reakcija
		intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća, stezanje u grlu, suhoća grla, povećana sekrecija gornjih dišnih putova, iritacija grla, sindrom gornjih dišnih putova koji je uzrok kašlja
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Mučnina i simptomi povraćanja*, proljev*, konstipacija
	Često	Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)*, dispepsija, stomatitis*, distenzija abdomena, orofaringealna bol*, bolovi u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)*, poremećaj u ustima*, flatulencija
	Manje često	Pankreatitis (uključujući hronični) *, hematemeza, oticanje usnica*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog crijeva, ileus)*, nelagoda u abdomenu, ulceracije u ustima*, enteritis*, gastritis*, krvarenje desni, gastroezofagealna refluksna bolest*, kolitis (uključujući clostridium difficile)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna upala*, disfagija, sindrom iritabilnog crijeva, nespecificirani gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti*, poremećaj žlijezda slinovnica*
	Rijetko	Akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, nemogućnost kontroliranja stolice, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscjedak, orofaringealni mjehurići*, bol usnica, periodontitis, analna fisura, promjene uobičajenog rada crijeva, proktalgija, abnormalna stolica
Poremećaji jetre i žuči	Često	Abnormalni jetreni enzimi*
	Manje često	Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis*, kolestaza
	Rijetko	Zatajenje jetre, hepatomegalija, Budd-Chiarijev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, krvarenje jetre, kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip*, pruritus*, eritem, suha koža
	Manje često	Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatitoza, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis*, poremećaj dlake*, petehije, ekhimoza, lezije kože, purpura, kožna masa*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, mjehur*, poremećaj pigmentacije*
	Rijetko	Kožna reakcija, Jessnerova limfocitna infiltracija, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije (sindrom šaka stopalo), potkožno krvarenje, <i>Livedo reticularis</i> , kožna induracija, papule, reakcija fotoosjetljivosti, seboreja, hladan znoj, nespecificirani kožni poremećaj, eritroza, kožni čirevi, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićno-koštana bol*
	Često	Mišićni spazmi*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost
	Manje često	Mišićni trzaji, oticanje zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatije*, osjećaj težine
	Rijetko	Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog

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

\* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.

# Neželjene reakcije nakon stavljanja lijeka u promet neovisno o indikaciji

#### *Limfom plaštenih stanica (MCL)*

Sigurnosni profil bortezomiba kod 240 bolesnika s MCLom liječenih s 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (BtzR-CAP), naspram 242 bolesnika liječenih s rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] bio je relativno u skladu sa onom zapaženom kod bolesnika s multiplim



mijelomom s glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne identificirane neželjene reakcije povezane s primjenom kombiniranog liječenja (BtzR-CAP) bile su infekcija hepatitisom B (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidencije ovih događaja u obje skupine, ukazale su na to da se ove neželjene reakcije ne mogu pripisati samom bortezomibu. Značajne razlike u populaciji bolesnika s limfomom plaštenih stanica kada se uporede s ispitivanjima s bolesnicima s multiplim mijelomom bile su ≥ 5% viša incidencija hematoloških neželjenih reakcija (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlakavosti.

Neželjene reakcije identificirane poput onih s incidencijom ≥ 1%, slične ili veće incidencije u BtzR-CAP skupini s barem mogućom ili vjerovatnom uzročnom povezanošću s komponentama skupine BtzR-CAP, navedene su u Tablici 8 ispod. Također su uključene neželjene reakcije identificirane u skupini BtzR-CAP za koje su ispitivači smatrali da imaju barem moguću ili vjerovatnu uzročnu povezanost s bortezomibom na temelju povijesnih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Neželjene reakcije u daljnjem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sistema i skupini učestalosti.

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

*Tablica 8: Neželjene reakcije u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih s BtzR-CAP u kliničkom ispitivanju*

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

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

\* Grupiranje više od jednog MedDRA preporučenog izraza.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Reaktivacija virusa herpes zoster

###### *Multipli mijelom*

Antivirusna profilaksa primijenjena je u 26% bolesnika u skupini koja je primala Btz+M+P. Incidencija herpes zosteru u skupini bolesnika koja je primala Btz+M+P bila je 17% u onih koji nisu dobili antivirusnu profilaksu, u poređenju s 3% bolesnika koji su je dobili.

###### *Limfom plaštenih stanica*

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

##### Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija

###### *Limfom plaštenih stanica*

Infekcija HBVom sa smrtonosnim ishodom pojavila se kod 0,8% (n=2) bolesnika u skupini koja nije liječena borteomibom (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; R-CHOP ) i kod 0,4% (n=1) bolesnika koji su primali borteomib u kombinaciji s rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (BtzR-CAP). Ukupna incidencija infekcija hepatitisom B bila je slična kod bolesnika liječenih s BtzR-CAP i liječenih s R-CHOP (0,8% odnosno 1,2%).

##### Periferna neuropatija u kombiniranim režimima

###### *Multipli mijelom*

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

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

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

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BtzDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BtzTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: Periferna neuropatija uključila je preferirane termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

#### **Limfom plaštenih stanica**

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

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

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

BtzR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP= rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

Periferna neuropatija uključila je preporučene izraze: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzorno-motorna neuropatija

#### **Stariji bolesnici s MCL-om**

42,9% i 10,4% bolesnika u BtzR-CAP skupini bilo je u dobi unutar raspona 65-74 godina odnosno ≥ 75 godina starosti. Iako su bolesnici u dobi od ≥ 75 godina, podnosili lošije i BtzR-CAP i R-CHOP, stopa ozbiljnih neželjenih reakcija u BtzR-CAP skupini bila je 68%, u uporedbi s 42% u R-CHOP skupini.

#### **Značajne razlike u sigurnosnom profilu bortezomiba primijenjenog subkutano u odnosu na intravensku primjenu u monoterapiji**

U ispitivanju faze III bolesnici koji su primali bortezomib subkutano imali su u poređenju s onima koji su ga primali intravenski 13% nižu cjelokupnu incidenciju neželjenih reakcija proizašlih iz liječenja toksičnosti stepena 3 ili više, kao i 5% nižu incidenciju prekida uzimanja bortezomiba. Cjelokupna incidencija proljeva, bolova u probavnom sistemu i abdomenu, astenije, infekcija gornjih dišnih putova i perifernih neuropatija bila je 12 do 15% niža u skupini koja je lijek primala subkutano nego u onoj podvrgnutoj intravenskoj primjeni. Također, incidencija perifernih neuropatija stepena 3 ili više bila je 10% niža, a stopa prekida primjene lijeka zbog perifernih neuropatija 8% niža pri subkutanoj, nego pri intravenskoj primjeni lijeka.

Šest posto bolesnika imalo je neželjene reakcije na mjestu subkutane primjene, uglavnom crvenilo. Reakcije su se u prosjeku povukle nakon 6 dana, a promjena doze bila je potrebna u dva bolesnika. Dva (1%) bolesnika imalo je teške reakcije; 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidencija smrtnih slučajeva tokom liječenja bila je 5% u skupini liječenoj subkutano i 7% u onoj liječenoj intravenski. Incidencija smrtnih slučajeva zbog „progresije bolesti“ bila je 18% u skupini liječenoj subkutano i 9% u onoj liječenoj intravenski.

#### **Ponavljanje liječenja kod bolesnika s relapsom multiplog mijeloma**

U ispitivanju u kojem je liječenje bortezomibom primijenjeno ponovno kod 130 bolesnika s relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režim liječenja koji je

uključivao bortezomib, najčešći štetni događaji svih stepena, koji su se pojavili u barem 25% bolesnika, bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), proljev (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stepena i periferna neuropatija stepena  $\geq 3$  bile su uočene u 40%, odnosno 8,5% bolesnika.

#### *Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka*

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

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

Bortezomib je visoko selektivan za proteasome. U koncentraciji od 10  $\mu\text{M}$ , bortezomib ne inhibira niti jedan od probanih raznih receptora i proteaza i pokazuje više nego 1500 puta veću selektivnost prema proteasomima nego sljedećem enzimu prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteasoma ocjenjivana je *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib razdvaja od proteasoma uz  $t_{1/2}$  od 20 minuta, pokazujući tako da je inhibicija proteasoma bortezomibom reverzibilna.

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

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

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

### Klinička djelotvornost kod prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom

Prospektivno, međunarodno, randomizirano (1:1) kliničko ispitivanje faze III. otvorenog tipa (MMY-3002 VISTA) koje je uključilo 682 bolesnika, provedeno je da bi se utvrdilo hoće li bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> primijenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) i prednizonom (60 mg/m<sup>2</sup>) dovesti do boljeg vremena do progresije bolesti (TTP od engl. *time to progression*) u uporedbi s melfalanom (9 mg/m<sup>2</sup>) i prednizonom (60 mg/m<sup>2</sup>) u prethodno neliječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Liječenje je primjenjivano tokom najviše 9 ciklusa (približno 54 nedjelje) i prekinuto je u početnoj fazi zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 71 godina, 50% bili su muškarci, 88% bili su bijele rase a medijan rezultata funkcionalnog stanja po Karnofskyom za bolesnike je bio 80. Bolesnici su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, medijan hemoglobina od 105 g/l i medijan broja trombocita od 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Slični udjeli bolesnika imali su klirens kreatinina ≤ 30 ml/min (3% u svakoj skupini).

U vrijeme unaprijed planirane privremene analize postignuta je primarna mjera ishoda, vrijeme do progresije, te je bolesnicima u M+P kraku studije bilo ponudeno liječenje Btz+M+P. Medijan praćenja iznosio je 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljenju provedeno je uz medijan praćenja od 60,1 mjeseci. Primijećeno je statistički značajno veće preživljenje u skupini liječenoj lijekovima Btz+M+P (HR=0,695; p=0,00043) usprkos naknadnim terapijama koje se zasnivaju na bortezomibu. Medijan preživljenja za skupinu koja je primala Btz+M+P bio je 56,4 mjeseci u odnosu na 43,1 za skupinu koja je primala M+P. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 11.

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

Ishod djelotvornosti	Btz+M+P n=344	M+P n=338
<b>Vrijeme do progresije</b>		
dogadjaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijan <sup>a</sup> (95% CI)	20,7 mjeseci (17,6; 24,7)	15,0 mjeseci (14,1; 17,9)
Omjer rizika <sup>b</sup> (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrijednost <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>		
dogadjaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijan <sup>a</sup> (95% CI)	18,3 mjeseca (16,6; 21,7)	14,0 mjeseci (11,1; 15,0)
Omjer rizika <sup>b</sup> (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrijednost <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Ukupno preživljenje*</b>		
dogadjaji (smrti) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijan <sup>a</sup> (95% CI)	56,4 mjeseca (52,8; 60,9)	43,1 mjesec (35,3; 48,3)
Omjer rizika <sup>b</sup> (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrijednost <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Stopa odgovora</b>		
populacija <sup>e</sup> n = 668	n=337	n=331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrijednost <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Smanjenje serumskog M proteina</b>		
populacija <sup>g</sup> n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)

<b>Vrijeme do prvog odgovora u CR + PR</b>		
Medijan	1,4 mjeseca	4,2 mjeseca
<b>Medijan<sup>a</sup> trajanja odgovora</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mjeseca	12,8 mjeseci
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 mjeseci	13,1 mjesec
<b>Vrijeme do sljedeće terapije događaji n (%)</b>		
Medijan <sup>a</sup> (95% CI)	224 (61,5) 27,0 mjeseci (24,7; 31,1)	260 (76,9) 19,2 mjeseci (17,0; 21,0)
Omjer rizika <sup>b</sup> (95% CI)		0,557 (0,462; 0,671)
p-vrijednost		< 0,000001

a Kaplan-Meierova analiza.

b Procjena omjera rizika (HR) temelji se na Cox-ovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema faktorima stratifikacije: β2-mikroglobulinu, albuminu i regiji. Omjer rizika manji od 1 pokazuje da VMP ima prednost.

c Nominalna p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije: β 2-mikroglobulina, albumina i regije.

d p-vrijednost za stopu odgovora (CR+PR) iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođenog za faktore stratifikacije.

e Populacija s odgovorom uključuje bolesnike koji imaju mjerljivu bolest na početku ispitivanja.

f CR=Kompletni odgovor; PR=Parcijalni odgovor. EBMT kriteriji

g Svi randomizirani bolesnici sa sekrecijskom bolešću.

\* Ažurirano preživljenje na temelju medijana trajanja praćenja od 60,1 mjesec

CI=Interval pouzdanosti

#### *Bolesnici koji ispunjavaju kriterije za transplantaciju matičnih stanica*

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

U ispitivanju IFM-2005-01 bortezomib u kombinaciji s deksametazonom [BtzDx, n=240] upoređen je s vinkristinom-doksorubicinom-deksametazonom [VDDx, n=242]. Bolesnici u BtzDx skupini primili su četiri ciklusa od 21 dan, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> primijenjen intravenski dva puta nedjeljno 1., 4., 8. i 11. dana) i oralni deksametazon (40 mg/dan od 1. do 4. i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, te 1. do 4. dan u 3. i 4. ciklusu).

Autologne transplantate matičnih stanica primilo je 198 (82%) bolesnika, odnosno 208 (87%) bolesnika u VDDx i BtzDx skupinama; većina bolesnika prošla je jednu transplantaciju. Demografske karakteristike bolesnika te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju bio je 57 godina, 55% bili su muškarci i 48% bolesnika imalo je citogenetiku visokog rizika. Medijan trajanja liječenja bio je 13 nedjelja za skupinu VDDx i 11 nedjelja za BtzDx skupinu. Medijan broja ciklusa koje su primile obje skupine bio je 4 ciklusa. Primarni ishod djelotvornosti ispitivanja bio je post-indukcijska stopa odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist skupine koja je primala bortezomib u kombinaciji s deksametazonom. Sekundarni ishod djelotvornosti uključio je posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 12.

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

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

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

\* Primarni ishod

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

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

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

U ispitivanju MMY-3010 uvodno liječenje bortezomibom u kombinaciji s talidomidom i deksametazonom [BtzTDx, n=130] upoređeno je s liječenjem talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Bolesnici u BtzTDx skupini primili su šest ciklusa od 4 nedjelje, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> primijenjen dva puta na nedjeljno 1., 4., 8. i 11. dan, nakon čega je uslijedio sedamnaestodnevni period odmora od 12. do 28. dana), deksametazon (40 mg primijenjen oralno od 1. do 4. i 8. do 11. dana) i talidomid (primijenjen oralno 50 mg na dan 1.-14., doza povišena na 100 mg 15.-28. dana, a nakon toga na 200 mg na dan).

Jednu autolognu transplantaciju matičnih stanica primilo je 105 (81%) bolesnika, odnosno 78 (61%) bolesnika u BtzTDx i TDx skupini. Demografske karakteristike bolesnika te osnovne karakteristike bolesti bile su slične među liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika u BtzTDx, odnosno TDx skupini, bio je 57 naspram 56 godina, 99% naspram 98% bolesnika bili su bijele rase, a 58% naspram 54% bili su muškarci. U BtzTDx skupini 12% bolesnika bili su citogenetički svrstani u skupinu visokog rizika naspram 16% bolesnika u TDx skupini. Medijan trajanja liječenja bio je 24,0 nedjelje, a medijan broja primljenih ciklusa liječenja bio je 6,0 te je bio dosljedan unutar liječenih skupina. Primarne mjere ishoda ispitivanja bile su postindukcijske i posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR uočena je u korist skupine s bortezomibom u kombinaciji s deksametazonom i talidomidom. Sekundarne mjere ishoda uključile su preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13.: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MMY-3010

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

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

\* Primarna mjera ishoda

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

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

### Klinička djelotvornost kod relapsa ili refraktornog multiplog mijeloma

Sigurnost i djelotvornost primjene bortezomiba (primijenjenog intravenski) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> procjenjivane su u 2 ispitivanja: randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u poređenju s deksametazonom (Dex) kod 669 bolesnika s relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije te ispitivanju faze II. u jednoj skupini od 202 bolesnika s relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje 2 linije terapije i kod kojih je bolest napredovala za vrijeme posljednje terapije.

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

refraktorni, ukupno preživljenje bilo je značajno duže i stopa odgovora bila je značajno viša u skupini koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih bolesnika, 245 (37%) bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Parametri odgovora kao i TTP ostali su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib neovisno o dobi. Bez obzira na nivo  $\beta_2$ -mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri djelotvornosti (vrijeme do progresije i ukupno preživljenje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u skupini koja je primala bortezomib.

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

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

	Faza III Svi bolesnici		Faza III 1 linija prethodnog liječenja		Faza III > 1 linije prethodnog liječenja		Faza II ≥ 2 prethod ne linije
Odnos događaja i vremena	Btz n=333 <sup>a</sup>	Dex n=336 <sup>a</sup>	Btz n=132 <sup>a</sup>	Dex n=119 <sup>a</sup>	Btz n=200 <sup>a</sup>	Dex n=217 <sup>a</sup>	Btz n=202 <sup>a</sup>
TTP, dani [95% CI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 godina preživljenja, % [95% CI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najbolji odgovor (%)	Btz n=315 <sup>c</sup>	Dex n=312 <sup>c</sup>	Btz n=128	Dex n=110	Btz n=187	Dex n=202	Btz n=193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (<1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR+nCR+PR+ MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijan trajanja dani (mjeseci)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vrijeme do odgovora CR+PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

a Populacija bolesnika s namjerom liječenja (ITT od engl. *Intent to treat*).

b p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa; analiza po liniji liječenja isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima; p < 0,0001

c Populacija s terapijskim odgovorom uključuje bolesnike koji su imali mjerljivu bolest na početku liječenja i primili su najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.

d p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za faktore stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima

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

TTP-Vrijeme do progresije bolesti

CI=Interval pouzdanosti

Btz=bortezomib; Dex=deksametazon

CR=Kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora

PR=Parcijalni odgovor; MR=Minimalni odgovor

U ispitivanju faze II, bolesnici koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor kod liječenja samo bortezomibom mogli su primiti visoku dozu deksametazona zajedno s bortezomibom. Prema planu ispitivanja, bolesnici su mogli primiti deksametazon ako je njihov odgovor na liječenje samo



bortezomibom bio slabiji od optimalnog. Ukupno je 74 bolesnika, koje se moglo procijeniti, primilo deksametazon u kombinaciji s bortezomibom. Osamnaest posto bolesnika postiglo je ili je imalo poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] uz kombinirano liječenje.

*Klinička djelotvornost pri subkutanoj primjeni bortezomiba kod bolesnika s relapsom multiplog mijeloma/refraktornim multiplim mijelomom*

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju neinferiornosti faze III upoređivana je djelotvornost i sigurnost subkutane primjene bortezomiba u odnosu na intravensku primjenu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 222 bolesnika s relapsom multiplog mijeloma/refraktornim multiplim mijelomom, koji su randomizirani u omjeru od 2:1 i primali 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba bilo subkutano ili intravenski kroz 8 ciklusa liječenja. Bolesnici kod kojih nije zabilježen optimalan odgovor (manje od potpunog odgovora [CR, od engl. *Complete Response*]) na liječenje bortezomibom u monoterapiji nakon 4 ciklusa smjeli su primiti deksametazon u dozi od 20 mg dnevno na dan primjene i dan nakon primjene bortezomiba). Bolesnici s početnim nivoom periferne neuropatije stepena  $\geq 2$  ili brojem trombocita  $< 50\ 000/\mu\text{l}$  isključeni su iz ispitivanja. Odgovor je procijenjen kod ukupno 218 bolesnika.

U ovom je ispitivanju postignut primarni cilj, odnosno neinferiornost stope odgovora (CR+PR) nakon 4 ciklusa bortezomiba primijenjenog u monoterapiji i subkutano i intravenski, 42% u obje skupine. Također, sekundarne točke djelotvornosti povezane s odgovorom i vremenom do događaja pokazale su konzistentne rezultate za subkutanu i intravensku primjenu (Tablica 15).

Tablica 15: Sažetak analize djelotvornosti uporedbe subkutane i intravenske primjene bortezomiba

	bortezomib intravenska skupina		bortezomib subkutana skupina
<b>Populacija kod koje je procijenjen odgovor</b>	<b>n=73</b>		<b>n=145</b>
<b>Stopa odgovora u 4 ciklusa n (%)</b>			
ORR (CR + PR)	31 (42)		61 (42)
p-vrijednost <sup>a</sup>		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25(34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
<b>Stopa odgovora nakon 8 ciklusa n (%)<sup>b</sup></b>			
ORR (CR + PR)	38 (52)		76 (52)
p-vrijednost <sup>a</sup>		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
<b>Populacija za liječenje<sup>b</sup> (engl. <i>Intention to Treat Population</i>)</b>	<b>n=74</b>		<b>n=148</b>
<b>TPP, mjeseci (95% CI)</b>	9,4 (7,6; 10,6)		10,4 (8,5; 11,7)
Omjer rizika (9,5% CI) <sup>c</sup>		0,839 (0,564; 1,249)	
p-vrijednost <sup>d</sup>		0,38657	
<b>Preživljenje bez progresije, mjeseci (%) (95% CI)</b>	8,0 (6,7; 9,8)		10,2 (8,1; 10,8)
Omjer rizika (9,5% CI) <sup>c</sup>		0,824 (0,574; 1,183)	
p-vrijednost <sup>d</sup>		0,295	
<b>Cjelokupno jednogodišnje preživljenje (%)<sup>e</sup> (95% CI)</b>	76,7 (64,1; 85,4)		72,6 (63,1; 80,0)

- a p-vrijednost je za hipotezu neiferiornosti prema kojoj skupina koja prima lijek subkutano zadržava najmanje 60% stope odgovora u intravenskoj skupini
- b 222 ispitanika uključena u ispitivanje; 221 ispitanik liječen bortezomibom
- c Procjena omjera rizika zasniva se na Cox modelu prilagođenom stratifikacijskim faktorima: ISS stepenovanje i broj prethodnih linija liječenja.
- d Log rank test prilagođen stratifikacijskim faktorima: ISS stepenovanje i broj prethodnih linija liječenja.
- e Srednje trajanje praćenja je 11,8 mjeseci

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

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III, uporednih skupina, provedeno je sa 646 bolesnika kod kojih je upoređivana sigurnost i djelotvornost Bortezomiba plus pegiliranog liposomalnog doksorubicina naspram monoterapija bortezomibom, kod bolesnika s multiplim mijelomom koji su barem jednom prethodno liječeni te kod kojih nije došlo do progresije dok su primali antraciklinsko liječenje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je TTP dok su sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile OS ili ORR (CR+PR), prema kriterijima Europske skupine za krv i transplantaciju srži (EBMT od engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

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

Konačna analiza za ukupno preživljavanje (OS) napravljena nakon medijana praćenja u trajanju od 8,6 godina nije pokazala nikakvu značajnu razliku u OS između dvije liječene skupine. Medijan OS bio je 30,8 mjeseci (95% CI; 25,2-36,5 mjeseci) za bolesnike na monoterapiji bortezomibom i 33,0 mjeseci (95% CI; 38,9-37,1 mjeseci) za bolesnike na kombiniranom liječenju bortezomibom s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom.

### *Kombinirano liječenje bortezomibom s deksametazonom*

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

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

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

Dostupni su ograničeni podaci o ponovljenom liječenju bortezomibom pri relapsu multiplog mijeloma. Otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom, MMY-2036 (RETRIEVE), provedeno je kako bi se utvrdile djelotvornost i sigurnost ponovljenog liječenja bortezomibom. Stotinu i trideset bolesnika ( $\geq 18$  godina starosti) s multiplim mijelomom koji su prethodno imali barem parcijalan odgovor na režim koji je uključivao bortezomib bili su ponovno liječeni nakon progresije. Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započela je primjena bortezomiba uz zadnju toleriranu dozu od 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n=93) ili  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n=37) te je primijenjen 1., 4., 8. i 11. dan svake 3 nedjelje do maksimalno 8 ciklusa, bilo kao jedini lijek ili u kombinaciji s deksametazonom u skladu sa standardnim liječenjem. Deksametazon je primijenjen u kombinaciji s bortezomibom kod 83 bolesnika u 1. ciklusu, te u dodatnih 11 bolesnika koji su deksametazon primili tokom ponovnog liječenja bortezomibom.

Primarna mjera ishoda bio je najbolje potvrđen odgovor na liječenje procijenjen prema EBMT kriterijima. Ukupna najbolja stopa odgovora (CR + PR) na ponovljeno liječenje u 130 bolesnika bila je 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

### Klinička djelotvornost kod prethodno neliječenog limfoma plaštenih stanica (MCL)

Ispitivanje LYM 3002 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III koje je upoređivalo djelotvornost i sigurnost kombinacije bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina i

prednizona (BtzR-CAP; n=243) s onima kombinacije rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina, i prednizona (R-CHOP; n=244) u odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (Stadij II, III ili IV). Bolesnici u skupini liječenoj sBtzR-CAP primili su bortezumib (1,3 mg/m<sup>2</sup>; 1., 4., 8., 11. dan, dani perioda odmora 12-21), rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dan; ciklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dan; doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1. dan i prednizon 100 mg/m<sup>2</sup> peroralno 1. do 5. dan 21-dnevnog ciklusa liječenja bortezumibom. Bolesnicima za koje je odgovor na liječenje prvi put zabilježen u 6. ciklusu, primijenjena su dva dodatna ciklusa liječenja. Primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije na temelju ocjene Nezavisnog odbora za procjenu (od engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni ishodi su uključili, vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma (od engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), trajanje intervala bez liječenja (od engl. *treatment free interval* TFI), ukupnu stopu odgovora (od engl. *overall response rate*, ORR) i stopu potpunog odgovora (od engl. *Complete response*, CR/CRu), ukupno preživljenje (od engl. *overall survival*, OS) i trajanje odgovora.

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

Tablica 16: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja LYM-3002

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

a Temeljeno na ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci).

b Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom modelu stratificiranom prema IPI riziku i stadiju bolesti. Omjer hazarda < 1 ukazuje na prednost za BtzR-CAP.

c Temeljeno na Kaplan-Meierovim procjenama.

d Temeljeno na Log rank testu stratificiranom s IPI rizikom i stadijem bolesti.

e Koristi se Mantel-Haenszelova procjena zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice, s IPI rizikom i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Omjera izgleda (OR) > 1 ukazuje na prednost za BtzR-CAP.

f Uključuje sve CR + CRu, prema IRC, koštanu srž i LDH.

g P-vrijednost Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa, s IPI i stadijem bolesti kao stratifikacijskim faktorima.

h Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR prema IRC neovisno o potvrdi koštanoj srži i LDH.

CR=Kompletni odgovor; CRu=Nepotvrđeni kompletni odgovor; PR=Djelomični odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Omjer hazarda; OR=Omjer izgleda; ITT=Populacija namijenjena za liječenje

Medijan preživljenja bez progresije prema procjeni ispitivača bio je 30,7 mjeseci u BtzR-CAP skupini i 16,1 mjeseci u R-CHOP skupini (omjer hazarda [HR]=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za BtzR-CAP liječenu skupinu u odnosu na R-CHOP skupinu bila je zapažena za TTP (medijan 30,5 naspram 16,1 mjesec), TNT (medijan 44,5 naspram 24,8 mjeseci) i TFI (medijan 40,6 naspram 20,5 mjeseci). Medijan trajanja potpunog odgovora bio je 42,1 mjesec u BtzR-CAP skupini u poređenju s 18 mjeseci u R-CHOP skupini. Trajanje ukupnog odgovora bilo je 21,4 mjeseca duže u BtzR-CAP skupini (medijan 36,5 mjeseci naspram 15,1 mjeseci u R-CHOP skupini). S medijanom

trajanja praćenja od 40 mjeseci, medijan OS (56,3 mjeseci u R-CHOP skupini, i nije postignut u BtzR-CAP skupini) bio je u korist BtzR-CAP skupine, (procijenjeni HR=0,80; p=0,173). Postojao je trend prema produženom ukupnom preživljenju u korist BtzR-CAP skupine; procijenjena stopa 4-godišnjeg preživljenja bila je 53,9% u R-CHOP skupini i 64,4% u BtzR-CAP skupini.

#### Bolesnici prethodno liječeni zbog amiloidoze lakih lanaca (AL)

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

#### Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija*

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

Nakon intravenske bolus ili subkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m<sup>2</sup> primijenjene u bolesnika s multiplim mijelomom (n=14 u intravenskoj skupini, n=17 u subkutanoj skupini), ukupna sistemska izloženost nakon ponovljenih doza (AUC<sub>trajanja</sub>) bila je jednaka pri subkutanoj i intravenskoj primjeni.

$C_{max}$  nakon subkutane primjene (20,4 ng/ml) bio je niži nego kod intravenske primjene (223 ng/ml). Omjer geometrijske sredine  $AUC_{trajanja}$  bio je 0,99, a intervali pouzdanosti 90% bili su 80,18 - 122,80%.

#### *Distribucija*

Prosječni volumen distribucije ( $V_d$ ) bortezomiba kretao se u rasponu od 1659 l do 3294 l nakon jednokratne ili ponovljene intravenske primjene doze od 1,0 mg/m<sup>2</sup> ili 1,3 mg/m<sup>2</sup> bolesnicima s multiplim mijelomom. Ti podaci upućuju na značajnu distribuciju bortezomiba u periferna tkiva. U rasponu koncentracije bortezomiba od 0,01 do 1,0 µg/ml, vezanje za proteine ljudske plazme *in vitro* u prosjeku je iznosilo 82,9%. Udio bortezomiba vezanog za proteine plazme nije ovisio o koncentraciji.

#### *Biotransformacija*

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

#### *Eliminacija*

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenjen je u ispitivanju faze I tokom prvog ciklusa liječenja, uključujući 61 bolesnika s primarno solidnim tumorima i raznim stepenima oštećenja funkcije jetre pri dozama bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

##### *Dob*

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pri koncentracijama od samo 3,125 µg/ml, što je bila najniža ispitivana koncentracija, bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturne kromosomske aberacije) u *in vitro* testu kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO od engl. *Chinese hamster ovary*). Bortezomib nije

bio genotoksičan kad je ispitivan *in vitro* mutagenim testom (Amesov test) i *in vivo* mikronukleusnim ispitivanjem u miševa.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

Manitol (E421)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

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

### **6.3. Rok trajanja**

*Neotvorena bočica*

4 godine

#### *Rekonstituirana otopina*

Dokazana hemijska i fizička stabilnost pripremljene otopine u primjeni kada je pripravljena kako je opisano u dijelu 6.6 je 24 sata na 25°C (ako se čuva u originalnoj bočici i/ili štrcaljki).

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah nakon pripreme.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripravljene otopine do njezine primjene odgovornost su korisnika.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti dio 6.3.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Staklena bočica (staklo tip I) kapaciteta od 10 ml sa sivim brombutilnim čepom i sivim aluminijskim zatvaračem sa crvenim „flip-off“ poklopcem koja sadrži 3,5 mg bortezomiba.

Bočice su omotane zaštitnim prozirnim omotačem i nalaze se u kutiji. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu za jednokratnu primjenu.

### **6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

#### *Opće mjere opreza*

Bortezomib je citotoksično sredstvo. Stoga je potreban oprez tokom rukovanja i pripreme lijeka Bortezomib Pliva. Zdravstvene radnice koje su trudne ne bi trebale rukovati sa ovim lijekom.

Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se spriječio dodir s kožom te zaštitio korisnik.

**Aseptična tehnika** mora se strogo poštovati tokom cijelog postupka rukovanja lijekom Bortezomib Pliva jer lijek ne sadrži konzervanse.

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Bortezomib Pliva 3,5 mg prašak za otopinu za injekciju za intravensku ili subkutanu primjenu. Bortezomib Pliva ne smije se primijeniti intratekalno.

#### *Upute za pripremu*

Bortezomib Pliva mora rekonstituisati zdravstveni djelatnik.

#### *Intravenska injekcija*

Jednu bočicu od 10 ml Bortezomiba Pliva potrebno je rekonstituirati s 3,5 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml). Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 1 mg bortezomiba. Pripremljena otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH od 4 do 7.

Prije primjene, potrebno je vizualno provjeriti sadrži li pripremljena otopina čestice i je li došlo do promjene boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljenu otopinu treba baciti.

#### *Subkutana injekcija*

Jednu bočicu od 10 ml Bortezomiba Pliva potrebno je rekonstituirati s 1,4 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml). Otapanje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute. Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 2,5 mg bortezomiba. Pripremljena otopina je bistra i bezbojna, s konačnim pH je od 4 do 7.

Prije primjene, potrebno je vizualno provjeriti sadrži li pripremljena otopina čestice i je li došlo do promjene boje. Ako se uoči promjena boje ili prisutnost stranih čestica, pripremljenu otopinu treba baciti.

#### *Zbrinjavanje*

Bortezomib Pliva je samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

### **7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):**

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):**

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Ave., the 1st District Bucharest, 011171 Rumunija

### **8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### **9. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

Bortezomib Pliva 3,5 mg, prašak za otopinu za injekciju: 04-07.3-2-11178/20 od 17.09.2021.