

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BORTEGAZ

3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju

INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estera manitola i boronske kiseline).

(listu svih pomoćnih supstanci vidjeti u odjeljku 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Bijeli do skoro bijele boje prašak ili kolač.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Bortegaz je indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za liječenje odraslih pacijenata s progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno završili bar jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili su nepodobni za nju.

Lijek Bortegaz u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom, indikovano je u terapiji odraslih pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu liječeni, a kod kojih se ne može primijeniti visokodozna hemoterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lijek Bortegaz u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom je indikovano za indukcionu terapiju odraslih pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu liječeni a kod kojih se može primijeniti visokodozna hemoterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lijek Bortegaz u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom je indikovano za terapiju odraslih pacijenata oboljelih od mantle ćelijskog limfoma koji prethodno nisu liječeni, a kod kojih se ne može primijeniti transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Bortegaz se mora započeti pod nadzorom ljekara iskusnog u liječenju pacijenata sa kancerom, međutim lijek Bortegaz može primijeniti zdravstveni radnik koji je iskusno u primjeni hemoterapije. Lijek Bortegaz mora rekonstituisati zdravstveni radnik (vidjeti odjeljak 6.6).

Doziranje za terapiju progresivnog multiplog mijeloma (pacijenti koji su prethodno dobili najmanje jedan terapijski protokol)

Monoterapija

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom.

Preporučuje se da pacijenti kod kojih je postignuta kompletna remisija, nakon postignutog odgovora, prime još dva dodatna ciklusa lijeka Bortegaz. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lijek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa lijeka Bortegaz. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Preporučeno podešavanje doze tokom liječenja i ponovnog započinjanja terapije monoterapije

Terapiju lijekom Bortegaz treba prekinuti pri pojavi bilo kakvih nehematoloških toksičnosti 3. stepena ili bilo kakvih hematoloških toksičnosti 4. stepena, osim neuropatije, kao što se objašnjava u daljem tekstu (pogledati takođe odjeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, liječenje lijekom Bortegaz može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1 mg/m²; 1 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo jave pri najnižoj dozi, treba razmotriti prekid terapije lijekom Bortegaz, osim ako je korist od liječenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je lijek Bortegaz izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba liječiti kako je prikazano u Tabeli 1. (vidjeti odjeljak 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se liječiti lijekom Bortegaz samo posle brižljive procjene odnosa rizika i koristi terapije.

Tabela 1: Preporučeno prilagođavanje doze u slučaju neuropatije izazvane bortezomibom*

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze
1.stepen (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezije) bez bola ili gubitka funkcija	Nije potrebno prilagođavanje doze
1.stepen sa bolom ili 2. stepen (umjereni simptomi: ograničen uticaj na aktivnosti svakodnevnog života (ADL (<i>eng. Activities of Daily Living</i>)) ^{**})	Smanjiti dozu na 1 mg/m ² ili Promijeniti terapijski režim davanja lijeka Bortegaz na 1,3 mg/m ² jednom nedjeljno
2.stepen sa bolom ili 3. stepen (teški simptomi: ograničavaju aktivnosti za samostalnu njegu ADL ^{***}))	Prekinuti terapiju lijekom Bortegaz dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lijekom Bortegaz, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lijek davati jednom nedjeljno.
4.stepen (po život opasne posljedice; indikovane urgentne intervencije) i/ili ozbiljna neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju lijekom Bortegaz

*Na osnovu prilagođavanja doze u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva Stepenovanje je zasnovano na NCI Zajedničkim Toksičnim kriterijumima CTCAE v 4.0

** Dnevne aktivnosti ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovina namirnica ili odjeće, upotrebu telefona, upravljanje novcem, itd.

*** Samostalna njega ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lijekova i da osoba nije vezana za krevet.

Kombinovana terapija sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Pegilovani lipozomalni doksorubicin se primjenjuje u dozi 30 mg/m² u 4. danu Bortegaz terapijskog ciklusa kao 1 h intravenska infuzija nakon injekcije lijeka Bortegaz.

Može se primijeniti do 8 ciklusa ove kombinovane terapije, sve dok bolest ne progredira i dok pacijenti dobro podnose terapiju. Pacijenti koji dostignu kompletan odgovor mogu nastaviti sa terapijom najmanje 2 ciklusa nakon prvog evidentiranja kompletnog odgovora, iako ovo može zahtijevati davanje više od 8 ciklusa.

Pacijenti kod kojih se nastavlja smanjivanje koncentracije paraproteina nakon 8 ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok dobro podnose terapiju i nastavljaju sa odgovorom.

Za dodatne informacije koje se odnose na lipozomalni doksorubicin vidjeti odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Deksametazon se primjenjuje peroralno u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana Bortegaz terapijskog ciklusa.

Pacijenti koji dostignu odgovor ili se bolest stabilizovala nakon 4 ciklusa ove kombinovane terapije mogu da nastave da primaju istu kombinaciju do maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se odnose na deksametazon vidjeti odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

Prilagođavanje doziranja kombinovane terapije kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom

Za prilagođavanje doziranja lijeka Bortegaz u kombinovanoj terapiji, slijediti smjernice za modifikaciju doziranja koja su opisane u dijelu za monoterapiju iznad.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji su nepodobni za transplantaciju hematopoetskim stem ćelijama

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u kombinaciji s oralnim melfalanom i oralnim prednizonom kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedjelja se smatra terapijskim ciklusom. U ciklusima 1 - 4, Bortegaz se primjenjuje dva puta nedjeljno (1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dana). U ciklusima 5 - 9, Bortegaz se primjenjuje jednom nedjeljno (1., 8., 22. i 29. dan). Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Melfalan i prednizon treba dati peroralno 1., 2., 3. i 4. dana u prvoj nedjelji svakog Bortegaz terapijskog ciklusa.

Primjenjuje se 9 terapijskih ciklusa ove kombinovane terapije.

Tabela 2: Preporučeni dozni režim za lijek Bortegaz u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Lijek Bortegaz primijenjen dva puta nedjeljno (1.-4. ciklus)

Nedjelja	1			2		3	4		5		6	
Vc (1,3 mg/m ²)	1. dan	--	--	4. dan	8. dan	11. dan	pauza	22. dan	25. dan	29. dan	32. dan	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

Lijek Bortegaz primijenjen jednom nedjeljno (Ciklus 5-9)

Nedjelja	1			2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m ²)	1. dan	--	--	8. dan	pauza	Dan 22	Dan 29	pauza
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	--	pauza	--	pauza

Vc = Bortegaz; M = melfalan, P= prednizon

Preporuka za podešavanje doza prilikom terapije i ponovnog započinjanja kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom

Prije započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/l$ i apsolutni broj neutrofila mora biti $\geq 1 \times 10^9/l$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Tabela 3: Podešavanje doze u toku narednih ciklusa lijeka Bortegaz u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa:</i> •Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija 4. stepena ili trombocitopenija, ili trombocitopenija sa krvarenjem	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu.
•Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/l$ ili apsolutni broj neutrofila (ABN) $\leq 0,75 \times 10^9/l$ na dan primjene lijeka Bortegaz (izuzev 1. dana)	Terapiju lijekom Bortegaz treba obustaviti
•Ukoliko više doza lijeka Bortegaz u ciklusu nije primijenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedjeljne primjene ili ≥ 2 doze u toku jedonedjeljne primjene)	Dozu lijeka Bortegaz treba smanjiti za 1 dozni nivo (od 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , ili od 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)

<p>≥ 3. stepen nehematološke toksičnosti</p>	<p>Terapiju lijekom Bortegaz treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija lijekom Bortegaz može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m² na 1 mg/m², ili od 1 mg/m² na 0,7 mg/m²). U slučaju neuropatskog bola izazvanog lijekom Bortegaz i/ili periferne neuropatije, održavati i/ili prilagođavati terapiju lijekom Bortegaz kao što je označeno u Tabeli 1.</p>
--	---

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu, pogledati odgovarajuće Sažetke karakteristika lijekova.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim mutiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (indukciona terapija)

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom.

Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Deksametazon se primjenjuje peroralno u dozi od 40mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tokom Bortegaz terapijskog ciklusa.

Primjenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje (1., 4., 8. i 11. dana) u terapijskom ciklusu koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom.

Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Deksametazon se primjenjuje peroralno u dozi od 40mg 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dana tokom Bortegaz terapijskog ciklusa.

Talidomid se primjenjuje peroralno u dozi od 50mg dnevno od 1.-14. dana i ukoliko se doza dobro podnosi, nakon toga povećati dozu na 100mg tokom 15.-28. dana i nakon toga može da se poveća na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (vidjeti Tabelu 4).

Primjenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije. Preporučuje se da pacijenti sa najmanje parcijalnim odgovorom prime 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje lijeka Bortegaz u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno neliječenim mutiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Vc+ Dx	1. do 4. ciklus				
	Nedelja	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez lijeka	
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	
Vc +Dx +T	1. Ciklus				
	Nedelja	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez lijeka	Period bez lijeka
	T 50mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100mg*	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-
	2. do 4. ciklus				
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez lijeka	Period bez lijeka
	T 200mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1, 2, 3, 4	Dan 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=Bortegaz; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Doza talidomida se može povećati na 100 mg od 3. nedjelje 1. ciklusa samo ukoliko se 50 mg dobro podnosi i na 200 mg od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi

^b Pacijentima koji nakon 4. ciklusa postignu najmanje parcijalan odgovor, može se dati do 6 ciklusa

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju

Za prilagođavanje doziranja lijeka Bortegaz potrebno je pratiti smjernice za izmjenu doze koje su opisane za monoterapiju.

Dodatno, kada se lijek Bortegaz primjenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutcima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lijekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika lijekova.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom (MCL, engl. mantle cell lymphoma)

Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP)

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje u danima 1., 4., 8., i 11. dana nakon čega slijedi period odmora od 10 dana u periodu od 12.-21. dana. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se terapijskim ciklusom. Preporučuje se 6 ciklusa, a u slučaju da je prvi odgovor zabilježen u 6. ciklusu, mogu se primijeniti dva dodatna ciklusa lijeka Bortegaz. Najmanje 72 sata treba da prođe između dvije uzastopne doze lijeka Bortegaz.

Slijedeći lijekovi se primjenjuju prvog dana svakog tronedjeljnog terapijskog ciklusa liječenja lijekom Bortegaz, kao intravenska infuzija: rituksimab 375 mg/m², ciklofosfamid 750 mg/m² i doksorubicin 50 mg/m².

Prednizon se daje peroralno u dozi od 100 mg/m² 1.,2.,3.,4. i 5. dana svakog terapijskog ciklusa liječenja lijekom Bortegaz.

Prilagođavanje doze tokom terapije za pacijente s prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom

Prije početka novog ciklusa:

- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/ μ l i apsolutni broj neutrofila (ABN) treba da bude ≥ 1500 ćelija/ μ l
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija/ μ l kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestracijom slezine.
- Hemoglobin ≥ 8 g/dl
- Nehematološke toksičnosti treba da se povuku do prvog stepena ili na početno stanje.

Terapija lijekom Bortegaz se mora obustaviti na početku bilo koje nehematološke toksičnosti ≥ 3 . stepena, koje su povezane sa primjenom lijeka Bortegaz (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti ≥ 3 . stepena (vidjeti takođe odjeljak 4.4). Za prilagođavanje doze vidjeti Tabelu 5 ispod.

U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije granulocita mogu se primijeniti za hematološke toksičnosti. Profilaksa upotrebom faktora stimulacije granulocita se treba uzeti u obzir u slučaju ponavljano odlaganja primjene terapijskog ciklusa. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano.

Tabela 5: Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom

Toksičnosti	Podešavanje doze ili odlaganje
Hematološka toksičnost	

<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenija ≥ 3 stepena sa groznicom, neutropenija 4 stepena koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/μl 	<p>Terapiju lijekom Bortegaz treba obustaviti do 2 nedjelje dok se pacijentu ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/μl i broj trombocita od ≥ 25000 ćelija/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako se nakon obustave terapije lijekom Bortegaz ne riješi toksičnost, kako je gore definisano, primjena lijeka Bortegaz se mora obustaviti. • Ako se riješi toksičnost, tj. pacijent ima apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 750 ćelija/μl i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/μl, terapija lijekom Bortegaz se može ponovo započeti dozom smanjenom za jedan dozni nivo (sa 1,3 mg/m² na 1 mg/m², ili sa 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Ako je broj trombocita < 25000 ćelija/μl ili apsolutni broj neutrofila (ABN) < 750 ćelija/μl u danu kada treba da se primjeni lijek Bortegaz (osim 1. dana svakog ciklusa) 	<p>Terapiju lijekom Bortegaz treba obustaviti</p>
<p><i>Nehematološke toksičnosti ≥ 3 stepena za koje se smatra da su povezane sa lijekom Bortegaz</i></p>	<p>Terapiju lijekom Bortegaz treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do 2. stepena ili manje. Nakon toga, lijek Bortegaz se može ponovo uvesti u dozi smanjenoj za jedan dozni nivo (sa 1,3 mg/m² na 1 mg/m², ili sa 1 mg/m² na 0,7 mg/m²). Kod neuropatskog bola i/ili periferne neuropatije povezanih sa primjenom lijeka Bortegaz, potrebno je obustaviti i/ili prilagoditi dozu lijeka Bortegaz kako je navedeno u Tabeli 1.</p>

Dodatno, kada se lijek Bortegaz primjenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih proizvoda u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika lijeka.

Posebne populacije

Osobe starije životne dobi

Nema podataka koji bi ukazivali da je prilagođavanje doze neophodno kod pacijenata starijih od 65 godina sa mutiplim mijelomom ili *mantle* ćelijskim limfomom.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi lijeka Bortegaz kod pacijenata starije dobi sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji su podobni za visokodoznu hemoterapiju sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Zato se ne mogu preporučiti doze u ovoj populaciji.

U kliničkom ispitivanju kod pacijenata s prethodno neliječenim *mantle* ćelijskim limfomom, 42,9% i 10,4% pacijenata izloženih lijeku Bortegaz je bilo starosti od 65-74 godina, odnosno ≥ 75 godina. Pacijenti starosti ≥ 75 godina, su oba režima, VcR-CAP kao i R-CHOP podnosili lošije (vidjeti odjeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim poremećajem funkcije jetre ne zahtijeva se prilagođavanje doze i treba primjenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre terapiju treba započeti sa nižom dozom lijeka Bortegaz koja iznosi 0,7 mg/m² po injekciji tokom prvog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do 1 mg/m² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m², na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju. (vidjeti Tabelu 6 i odjeljke 4.4. i 5.2).

Tabela 6: Preporučena modifikacija početne doze za lijek Bortegaz kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre

Stepen oštećenja jetre*	Nivo bilirubina	SGOT (AST) koncentracije	Modifikacija početne doze
Blag	≤ 1xGRV (gornja referentna vrijednost)	> GRV	Nema
	≥1x-1,5xGRV	Bilo koje vrijednosti	Nema
Umjeren	>1,5x-3xGRV	Bilo koje vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka Bortegaz na 0,7 mg/m ² tokom prvog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Težak	>3xGRV	Bilo koje vrijednosti	Smanjiti dozu lijeka Bortegaz na 0,7 mg/m ² tokom prvog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.

Skraćenice:

SGOT - serumska glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST - aspartat aminotransferaza

GRV - gornja referentna vrijednost

*Zasnovano na NCI klasifikaciji za kategorizaciju oštećenja jetre (blago, umjeren, teško)

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne mijenja kod pacijenata sa blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina (ClCr > 20 ml/min/1,73 m²); s toga, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika lijeka Bortegaz izmjenjena kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²), koji nisu na dijalizi. S obzirom da se koncentracija lijeka Bortegaz može smanjiti tokom dijalize, lijek treba primijeniti nakon završene dijalize (vidjeti odjeljak 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbjednost i efikasnost lijeka Bortegaz kod djece ispod 18 godina starosti nije utvrđena (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Lijek Bortegaz 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju je namijenjen za intravensku ili supkutanu primjenu.

Lijek Bortegaz se ne smije davati drugim načinima primjene. Intratekalna primjena je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Lijek Bortegaz 3,5 mg rekonstituisani rastvor se primjenjuje u trajanju od 3-5 s kao bolus injekcija kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter ispira 9 mg/ml (0,9%) rastvorom natrijum hlorida za injekcije. Najmanje 72 h treba da prođe između uzastopnih doza lijeka Bortegaz.

Supkutana injekcija

Lijek Bortegaz 3,5 mg rekonstituisani u rastvor se primjenjuje supkutano u predio butina (lijeva ili desna butina) ili abdomena (sa lijeve ili desne strane). Rastvor treba dati injekcijom supkutano po uglom od 45-90°. Treba mijenjati (rotirati) mjesto primjene injekcije prilikom davanja uzastopnih injekcija.

Ukoliko se jave lokalne reakcije na mjestu supkutane primjene lijeka Bortegaz, preporučuje se da se smanji koncentracija lijeka Bortegaz u rastvoru prilikom davanja lijeka supkutano (Bortegaz 3,5 mg rekonstituisati da sadrži 1 mg/ml umesto 2,5 mg/ml) ili se preporučuje prebacivanje na intravensku primjenu.

Kada se lijek Bortegaz daje u kombinaciji sa drugim lijekovima, pogledati Sažetke karakteristika tih lijekova za instrukcije za primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, bor ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1. Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se lijek Bortegaz daje u kombinaciji sa drugim lijekovima, pogledajte Sažetke karakteristika ovih lijekova za dodatne kontraindikacije.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kada se lijek Bortegaz daje u kombinaciji sa drugim lijekovima, potrebno je pročitati Sažetke karakteristika ovih lijekova prije započinjanja terapije lijekom Bortegaz. Kada se primjenjuje talidomid, posebnu pažnju usmjeriti na preventivne mjere i testiranje na trudnoću (vidjeti odjeljak 4.6).

Intratekalna primjena

Dogodili su se fatalni ishodi prilikom zadesnog intratekalnog davanja lijeka Bortegaz. Lijek Bortegaz 3,5 mg je namijenjen za intravensku ili supkutanu upotrebu. Lijek Bortegaz se ne smije primjenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, dijareju, povraćanje i opstipaciju, vrlo često se javljaju kod liječenja lijekom Bortegaz. Prijavljivani su slučajevi ileusa (vidjeti odjeljak 4.8), zbog toga, pacijente kod kojih se javi opstipacija treba pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija lijekom Bortegaz je vrlo često povezana sa hematološkim poremećajima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama sa pacijentima sa relapsom multiplog mijeloma koji su liječeni lijekom Bortegaz i kod pacijenata sa prethodno neliječenim MCL koji su liječeni lijekom Bortegaz u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti je bila prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog terapijskog ciklusa i tipično se vraćao na početne vrijednosti do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniži izmjereni prosječan broj trombocita iznosio je približno 40% od početne vrijednosti u studijama sa multiplim mijelomom sa jednim lijekom i 50% u MCL studijama. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom težina trombocitopenije je bila povezana sa brojem trombocita prije liječenja: kod početnog broja trombocita $<75000/\mu\text{l}$, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita $\leq 25000/\mu\text{l}$ tokom studije, uključujući 14% $<10000/\mu\text{l}$; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita $>75000/\mu\text{l}$, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita $\leq 25000/\mu\text{l}$ tokom studije.

Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002) javila se povećana incidenca (56,7% u odnosu na 5,8%) trombocitopenije ≥ 3 . stepena u terapijskoj grupi koja je liječena lijekom Bortegaz (VcR-CAP) u poređenju sa terapijskom grupom bez lijeka Bortegaz (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon (RCHOP)).

Obe grupe su bile slične u odnosu na ukupnu incidencu krvarenja svih stepena (6,3% u VcR-CAP grupi i 5% u R-CHOP grupi) kao i u odnosu na krvarenja 3. stepena i više (VcR-CAP: 4 pacijenta (1,7%); RCHOP: 3 pacijenta (1,2%)). U VcR-CAP grupi, 22,5% pacijenata je dobijalo transfuziju trombocita u odnosu na 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalna i intracerebralna krvarenja su bila prijavljena u vezi sa terapijom lijeka Bortegaz. Zato, broj trombocita treba provjeriti prije svake doze lijeka Bortegaz. Terapiju treba prekinuti kada broj trombocita iznosi $<25000/\mu\text{l}$ ili kada je u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom broj trombocita $\leq 30000/\mu\text{l}$ (vidjeti odjeljak 4.2). Potencijalnu korist od liječenja treba pažljivo procijeniti u odnosu na rizik, posebno u slučaju umjerene do teške trombocitopenije i faktora rizika u pogledu krvarenja.

Kompletna krvna slika uključujući i broj trombocita treba da se prati tokom liječenja lijekom Bortegaz. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano. (vidjeti odjeljak 4.2).

Kod pacijenata sa MCL bila je primjećena prolazna, reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza o kumulativnoj neutropeniji. Broj neutrofila je bio najniži 11. dana svakog Bortegaz terapijskog

ciklusa i obično su se vraćali na početne vrijednosti do sljedećeg ciklusa. U studiji LYM-3002, faktori stimulacije su bili primijenjeni kod 78% pacijenata u VcR-CAP grupi i kod 61% pacijenata u R-CHOP grupi. Obzirom da su pacijenti sa neutropenijom u povećanom riziku od infekcije, treba ih pratiti na znake i simptome infekcije i liječiti ih bez odlaganja. U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije granulocita mogu se primijeniti za hematološke toksičnosti. Profilaksa upotrebom faktora stimulacije granulocita se treba uzeti u obzir ukoliko se ponavlja odlaganje u primjeni terapijskog ciklusa (vidjeti odjeljak 4.2).

Reaktivacija herpes zoster virusa

Preporučuje se upotreba antivirusne profilakse kod pacijenata koji su liječeni lijekom Bortegaz. U kliničkom ispitivanju Faze III kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije herpes zoster virusa je bila češća kod pacijenata koji su liječeni Bortegaz+melfalan+prednizon u odnosu na pacijente koji su dobijali melfalan+prednizon (14% prema 4%).

Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002), incidenca herpes zoster infekcije je bila 6,7% u VcR-CAP grupi i 1,2% u R-CHOP grupi (vidjeti odjeljak 4.8).

Hepatitis B Virus (HBV) reaktivacija i infekcija

Kada se rituksimab primjenjuje u kombinaciji sa lijekom Bortegaz, HBV skrining se uvijek mora obaviti kod pacijenata koji su pod rizikom od HBV infekcije prije započinjanja terapije. Nosioi hepatitisa B i pacijenti sa hepatitisom B u anamnezi se moraju pažljivo pratiti za kliničke i laboratorijske znake aktivne hepatitisa B infekcije tokom i nakon terapije rituksimabom u kombinaciji sa lijekom Bortegaz. Treba razmotriti antivirusnu profilaksu. Pročitajte Sažetak karakteristika lijeka za rituksimab za više informacija.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Vrlo rijetki slučajevi sa nepoznatim uzrokom virusne infekcije John Cunningham (JC) koji su doveli do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) i smrti, prijavljeni su kod pacijenata liječenih lijekom Bortegaz. Pacijenti kod kojih je dijagnostikovana PML su prethodno ili istovremeno dobijali imunosupresivnu terapiju. Najveći broj slučajeva je dijagnostikovana unutar 12 mjeseci od prve doze lijeka Bortegaz. Pacijente 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 CNS-a. Ukoliko se sumnja na dijagnozu PML, pacijente treba uputiti kod specijaliste za PML i treba inicirati odgovarajuće dijagnostičke postupke za PML. Ako se dijagnostikuje PML, obustaviti davanje lijeka Bortegaz.

Periferna neuropatija

Terapija lijekom Bortegaz veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom.

Međutim, zabilježeni su i slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidenca periferne neuropatije raste na početku liječenja, a zapaženo je da dostiže maksimum tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata na simptome neuropatije, kao što su osjećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.

U Fazi III kliničkog ispitivanja kada se upoređivao lijek Bortegaz primijenjen intravenski u odnosu na primijenjen supkutano, incidenca događaja periferne neuropatije ≥ 2 stepena je bila 24% kod pacijenata u grupi koja je primala lijek supkutano u odnosu 41% grupe koja je primala lijek intravenski. ($p=0,0124$). Periferna neuropatije ≥ 3 stepena su se javile kod 6% pacijenata koji su bili u grupi koja je lijek primala supkutano u odnosu na 16% pacijenata koji su lijek primali intravenski ($p=0,0264$). Incidenca svih stepenova periferne neuropatije sa lijekom Bortegaz primijenjenim intravenski je bila niža u prethodnim ispitivanjima kada je lijek Bortegaz bio primijenjen intravenski nego u kliničkom ispitivanju MMY-3021.

Pacijente kod kojih se javi ili im se pogorša već postojeća periferna neuropatija, treba podvrgnuti neurološkom pregledu i kod njih može biti neophodna izmjena doze, režima doziranja ili prelazak na supkutano primjenu (vidjeti odjeljak 4.2).

Neuropatija se liječi suportivnim mjerama i drugim terapijskim metodama

Treba razmotriti rano i redovno praćenje simptoma neuropatije koja zahtijeva hitno liječenje sa neurološkom evaluacijom kod pacijenata koji primaju lijek Bortegaz u kombinaciji sa drugim lijekovima za koje je poznato da su udruženi sa neuropatijom (npr. talidomid) i takođe treba razmotriti smanjenje doze ili obustavljanje terapije.

Pored periferne neuropatije, neuropatija autonomnog nervnog sistema može da doprinese pojavi nekih drugih neželjenih dejstava, kao što su posturalna hipotenzija i teška opstipacija sa ileusom. O neuropatiji autonomnog nervnog sistema i njenom uticaju na razvoj neželjenih reakcija postoji malo podataka.

Epileptični napad

Napadi su rijetko bilježeni kod pacijenata bez prethodnih podataka u anamnezi o napadima ili epilepsiji. Posebna pažnja je potrebna kod liječenja pacijenata sa bilo kakvim faktorima rizika za epileptičke napade.

Hipotenzija

Terapija lijekom Bortegaz je često povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjene reakcije su po svojoj prirodi blaga do umjerena i zapažaju se tokom cijelog toka liječenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom upotrebe lijeka Bortegaz (primijenjen intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije prije terapije ovim lijekom. Većini pacijenata je bilo potrebno liječenje ortostatske hipotenzije. Mali broj pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom imao je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno izazvana bolusnom infuzijom lijeka Bortegaz. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada djelimično može da bude posljedica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati neko već postojeće stanje, kao što je dijabetička ili amiloidna neuropatija. Savjetuje se oprez kod liječenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi kada primaju lijekove za koje se zna da izazivaju hipotenziju, kao i kod dehidriranih bolesnika uslijed ponovljenih dijareja ili povraćanja. Kod ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidrirati pacijenta ili primijeniti mineral kortikosteroidi i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savjet ljekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili napade nesvjesticke.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je prijavljen kod pacijenata koji su primali lijek Bortegaz. Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a simptomi bolesti uključuju napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, konfuziju, sljepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje. Snimanje mozga, naročito MRI (magnetna rezonanca) se koristi za potvrđivanje dijagnoze. Kod pacijenata kod kojih se razvija sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), prekinuti sa terapijom lijekom Bortegaz.

Srčana insuficijencija

Tokom liječenja bortezomibom uočen je akutni nastanak ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore. Retencija tečnosti može biti predisponirajući faktor za nastanak znakova i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za dobijanje srčanog oboljenja ili već postojećim srčanim oboljenjem treba pažljivo pratiti.

EKG

Zabilježeni su izolovani slučajevi produženja QT-intervalu u kliničkim studijama, ali uzročnost nije potvrđena.

Plućne bolesti

Kod pacijenata na terapiji lijekom Bortegaz, prijavljeni su rijetki slučajevi akutnih difuznih infiltrativnih oboljenja pluća nepoznate etiologije, kao što su pneumonitis, intersticijalna pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti odjeljak 4.8). Neki od ovih događaja su bili fatalni. Prije započinjanja terapije preporučuje se radiografija grudnog koša da bi poslužio kao osnov za praćenje eventualnih postterapijskih promjena na plućima.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja već postojećih simptoma (npr. kašalj, dispneja), neophodno je obaviti hitnu dijagnostičku evaluaciju i pacijenta treba liječiti na odgovarajući način. Prije nastavka terapije lijekom Bortegaz treba dobro razmotriti odnos koristi i rizika.

U kliničkom ispitivanju, dva pacijenta (od dva pacijenta) koji su dobijali visoke doze citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata sa daunorubicinom i lijek Bortegaz zbog relapsne akutne mijelocitne leukemije umrli su uslijed akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) u ranim fazama terapije i studija je završena. Zbog toga se ovaj režim, sa istovremenom primjenom visokih doza citarabina (2 g/m² dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata, ne preporučuje.

Oštećenje bubrega

Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Pacijente sa insuficijencijom bubrega treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Metabolizam bortezomiba se odvija u jetri dejstvom jetrinih enzima. Izloženost bortezomibu je povećana kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre; kod ovih pacijenata je potrebno smanjiti doze lijeka Bortegaz i potrebno ih je pažljivo pratiti u smislu ispoljavanja toksičnih uticaja (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre

Rijetki slučajevi akutne insuficijencije jetre su zabilježeni kod pacijenata koji istovremeno primaju lijek Bortegaz i druge lijekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Zabilježeni su i porast enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promjene mogu biti reverzibilne poslije prestanka primjene bortezomiba (vidjeti odjeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Budući da je bortezomib citotoksičan agens koji može brzo da uništi maligne plazma ćelije i MCL ćelije, mogu se pojaviti komplikacije u vidu sindroma lize tumora. Pacijenti kod kojih postoji rizik od pojave sindroma lize tumora su oni sa velikom tumorskom masom prije liječenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Mjere opreza kod istovremene primjene drugih lijekova

Pacijente koji primaju bortezomib u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se bortezomib kombinuje sa supstratima CYP3A4 ili CYP2C19 (vidjeti odjeljak 4.5).

Kod pacijenata koji primaju oralne hipoglikemike treba potvrditi normalnu funkciju jetre i te pacijente pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.5).

Potencijalne reakcije posredovane imunim kompleksima

Potencijalne reakcije posredovane imunim kompleksima, kao što su serumska bolest, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis, rijetko su prijavljivane. Terapiju bortezomibom treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je bortezomib slab inhibitor izoenzima citohrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovu ograničenog učešća (7%) enzima CYP2D6 u metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da fenotip slabog metabolizera CYP2D6 utiče na ukupnu raspoloživost bortezomiba.

Studija interakcije lijekova je procjenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), rezultati su pokazali povećanje srednje vrijednosti PIK bortezomiba od 35% (CI90 [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima o 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada se bortezomib daje u kombinaciji sa jakim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

Studija interakcije lijekova je procjenjivala uticaj omeprazola jakog CYP2C19 inhibitora, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), rezultati su pokazali da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima na 17 pacijenata.

Studija interakcije lijekova je procjenjivala uticaj rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazano je da dolazi do srednjeg smanjenja vrijednosti PIK bortezomiba od 45%. Ovi podaci su dobijeni na grupi od 6 pacijenata. Prema tome, istovremena primjena lijeka Bortegaz sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton i kantaron (*St. John's Wort*)) se ne preporučuje, jer efikasnost lijeka može biti oslabljena. U istoj studiji interakcije lijekova procjenjivan je uticaj deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazano je da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima na 7 pacijenata. Studija interakcije lijekova procjenjivala je uticaj melfalan-prednizon na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazano je da se srednja vrijednost PIK bortezomiba povećava 17%, bazirano na podacima kod 21 pacijenta, što se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija i hiperglikemija su bile prijavljene kao česte i povremene kod pacijenata sa dijabetesom koji primaju oralne hipoglikemike. Kod pacijenata na oralnim antidijabeticima koji primaju lijek Bortegaz trebalo bi pažljivo pratiti nivo glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu antidijabetika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija za muškarce i žene

Muškarci i žene u reproduktivnom period moraju da koriste efikasne mjere kontracepcije tokom liječenja i tokom perioda od 3 mjeseca poslije terapije lijekom Bortegaz.

Trudnoća

Za lijek Bortegaz ne postoje klinički podaci o izlaganju tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitan.

U pretkliničkim ispitivanjima, bortezomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj fetusa pacova i kunića, pri najvišim podnošljivim dozama po majku. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila uticaj lijeka na porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3). Lijek Bortegaz se ne treba davati tokom trudnoće osim ukoliko kliničko stanje žene zahtijeva terapiju lijekom Bortegaz.

Ukoliko se lijek Bortegaz koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju dok prima ovaj lijek, treba je obavijestiti o potencijalnim opasnostima po fetus.

Talidomid je poznata humana teratogena aktivna supstanca koja izaziva teška po život opasna oštećenja novorođenčeta. Talidomid je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u generativnom periodu osim ukoliko nisu ispunjeni svi uslovi predviđeni talidomid programom prevencije trudnoće. Pacijenti koji primaju lijek Bortegaz u kombinaciji sa talidomidom treba da se pridržavaju talidomid preventivnog programa za sprječavanje trudnoće. Pogledati Sažetak karakteristika lijeka talidomida za dodatne informacije.

Dojenje

Nije poznato da li bortezomib prelazi u majčino mlijeko. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih neželjenih reakcija lijeka Bortegaz na dojenče, potrebno je prekinuti dojenje tokom primjene lijeka Bortegaz.

Plodnost

Studije fertiliteta nisu sprovedene sa lijekom Bortegaz (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Bortegaz može da ima umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama. Lijek Bortegaz može izazvati umor (veoma često), vrtoglavicu (često), sinkopu (povremeno) i ortostatsku / posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid (često). Zbog toga, pacijenti na terapiji lijekom Bortegaz, moraju biti oprezni pri vožnji ili rukovanju mašinama i treba im savjetovati da ne voze i ne rukuju mašinama ako osjete ove simptome (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak bezbjednosnog profila

Ozbiljne neželjene reakcije koje su povremeno prijavljivanje tokom terapije lijekom Bortegaz uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutno difuzno infiltrativno oboljenje pluća i rijetko, autonomnu neuropatiju. Najčešće neželjene reakcije tokom terapije lijekom Bortegaz su mučnina, dijareja, opstipacija, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući i senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mialgija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Multipli mijelom

U tabeli 7 navedena su neželjena dejstva za koje istraživači smatraju da imaju bar moguću ili vjerovatnu uzročno- posljedičnu povezanost sa upotrebom lijeka Bortegaz. Spisak neželjenih reakcija je zasnovan na integrisanim podacima dobijenim od 5476 pacijenata od kojih su 3996 bili liječeni lijekom Bortegaz u dozi od 1,3mg/m² i uvrštene su u Tabelu 7.

Ukupno, lijek Bortegaz je primijenjen kod 3974 pacijenata sa multiplim mijelomom.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA konvenciji o učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je izražena kao: Veoma često (>1/10); Često (>1/100 do <1/10); Povremeno (>1/1000 do <1/100); Rijetko (>1/10000 do <1/1000); Veoma rijetko (<1/10000), Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka) uključujući pojedinačne prijave.

Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redoslijedu. Tabela 7 je napravljena upotrebom verzije 14.1 MedDRA.

U tabelu su takođe uvršteni postmarketinški podaci koji nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima.

Tabela 7: Neželjena dejstva kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih lijekom Bortegaz u kliničkim ispitivanjima i neželjena dejstva nakon stavljanja lijeka u promet nezavisno od indikacije#

Klasa sistema	Incidenca	Neželjena dejstva
---------------	-----------	-------------------

organa		
Infekcije i infestacije	često:	herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), pneumonija*, herpes simpleks* gljivična infekcija*
	povremeno	infekcije*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa*(uključujući septički šok), bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis#, bakterijemija (uključujući stafilokoknu), čmčak, influenza, celulitis, infekcija povezana sa primijenjenim medicinskim sredstvom, infekcija kože*, infekcija uha*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba*
	rijetko	meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barr virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom postvirusnog umora
Neoplazme - benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	rijetko	maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, masa, gljivična mikoza, benigna neoplazma*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma često	trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	često	leukopenija*, limfopenija*
	povremeno	pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitička anemija#
	rijetko	diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, nespecifični poremećaj trombocita, trombotska mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru)#, nespecifična oboljenja krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunološkog sistema	povremeno	angioedem#, hipersenzitivnost*
	rijetko	anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosjetljivosti posredovana imunim kompleksima Tip III
Poremećaj endokrinog sistema	povremeno	Cushingov sindrom*, hipertireoidizam*, neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona
	rijetko	hipotireoidizam
Poremećaj metabolizma i ishrane	veoma često	smanjen apetit
	često	dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, abnormalna koncentracija glukoze u krvi*, hipokalcemija*, abnormalnost enzima*
	povremeno	sindrom lize tumora, nemogućnost dobrog rasta*, hipomagnezijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcemija*, hipernatrijemija*, abnormalna koncentracija mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti
	rijetko	hipermagnezijemija*, acidoza, elektrolitni disbalans*, preopterećenost tečnostima, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaji, deficit vitamina B kompleksa, deficit vitamina B12, giht, povećan apetit, netolerancija na alkohol
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaji raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji spavanja*
	povremeno	mentalni poremećaji*, halucinacije*, psihotični poremećaji*, konfuzija*, uznemirenost
	rijetko	Suicidne misli*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjenje libida

Poremećaji nervnog sistema	veoma često	neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	često	motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, poremećaj okusa*, letargija, glavobolja*
	povremeno	tremor, periferna senzo-motorna neuropatija, diskinezija*, poremećaji cerebelarne koordinacije i poremećaji ravnoteže*, oštećenje memorije (ne uključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije#, neurotoksičnost, epileptični napadi*, postherpetična neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, ishijalgija, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	rijetko	cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija* (uključujući subarahnoidalnu)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, paraliza kranijalnih nerava*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla, cerebrovaskularni poremećaji, lezija korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kičmene moždine, nespecifični kognitivni poremećaji, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema, radikulitis, balavljenje, hipotonija, Guillain-Barre sindrom, demijelinizirajuća polineuropatija#
Poremećaji oka	često	otok oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis*
	povremeno	očna hemoragija*, infekcija očnog kapka*, halacion#, blefaritis#, zapaljenje oka*, diplopija, suve oči*, iritacija oka*, bol u oku, pojačano suženje, iscjedak iz oka
	rijetko	kornealna lezija*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaj oka (uključujući očni kapak), stečeno zapaljenje očnih žlijezda, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različiti stepeni oštećenja vida (do pojave sljepila)*
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo*
	povremeno	disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće i uključujući gluvoću), nelagodnost u ušima*
	rijetko	Hemoragija u uhu, vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaji sluha
Kardiološki poremećaji	povremeno	tamponada srca#, kardio-pulmonalni zastoj*, kardijalna fibrilacija (uključujući atrijalnu), srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju lijeve i desne komore)*, aritmije*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući efuziju, perikardijalnu efuziju)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija
	rijetko	atrijalni flater, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaji (kardiogeni šok), <i>Torsade de pointes</i> (polimorfna ventrikularna tahikardija), nestabilna angina, poremećaji srčane valvule*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest
Vaskularni poremećaji	često	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	povremeno	cerebrovaskularni događaj#, duboka venska tromboza*, hemoragija*, tromboflebitis (površinski), cirkulatorni kolaps (hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo*, hematom (uključujući perirenalni)*, loša periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*

	rijetko	periferna embolija, limfoedem, bljedilo, eritromegalija, vazodilatacija, diskoloracija vena, insuficijencija vena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispnea*, epistaksa, infekcija gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	povremeno	plućna embolija, pleuralna efuzija, edem pluća (uključujući akutni), plućna alveolarna hemoragija#, bronhospazam, hronična opstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, pleuritis*, štucanje, rinoreja, disfonija, vizing
	rijetko	respiratorni zastoj, akutni respiratorni distres sindrom, apnea, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptizija, hiperventilacija, ortopneja, pneumonija, respiratorna alkalozna, tahipnea, pulmonalna fibroza, bronhijalni poremećaji*, hipokapnija*, intersticijalna bolest pluća, infiltracija pluća, upala grla, suvo grlo, povećana sekrecija iz gornjih disajnih puteva, iritacija grla, sindrom gornjih respiratornih puteva koji dovodi do kašlja
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, konstipacija
	često	gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni bol i bol u slezini)*, poremećaji u ustima*, nadimanje
	povremeno	pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući ileus), nelagoda u abdomenu, oralne ulceracije*, enteritis*, gastritis*, gingivalno krvarenje, gastroezofagealni refluks*, kolitis (uključujući kolitis izazvan Clostridium difficile)*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna inflamacija*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaj pljuvačnih žlijezda
	rijetko	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, fekalna inkontinencija, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscjedak, orofaringealni plikovi*, bolovi u usnama, periodontitis, analne fisure, izmjena crijevne dinamike, proktalgija, abnormalni feces
Hepatobilijarni poremećaji	često	abnormalnost enzima jetre*
	povremeno	hepatotoksičnost (poremećaji jetre), hepatitis*, holestaza
	rijetko	insuficijencija jetre, hepatomegalija, Budd-Chiari sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepaticka hemoragija, holelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	povremeno	Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksična erupcija kože, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnson sindrom#, dermatitis*, poremećaji dlake*, petehije, ekhimoze, lezije kože, purpura, kožni noduli*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne*, plikovi*, poremećaj pigmentacije*

	rijetko	reakcije na koži, Jessnerova limfocitna infiltracija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije/sindrom šaka stopalo, supkutana hemoragija, Livedo reticularis, induracija kože, papule, reakcija fotosenzitivnosti, seboreja, hladan znoj, nespecifični poremećaji kože, eritroza, kožni ulkusi, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često	muskuloskeletni bol*
	često	spazam mišića*, bol u ekstremitetima, slabost mišića
	povremeno	grčevi u mišićima, otok zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatija*, osjećaj težine
	rijetko	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, tečnost u zglobovima, bol u vilici, poremećaj kostiju, infekcije i zapaljenja mišićnoskeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često	oštećenje bubrega*
	povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, hronična renalna insuficijencija*,
		infekcija urinarnog trakta*, znaci i simptomi poremećaja urinarnog trakta*, hematurija*, urinarna retencija, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakizurija
	rijetko	iritacija mokraćne bešike
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	povremeno	vaginalna hemoragija, genitalni bol*, erektilna disfunkcija
	rijetko	poremećaji testisa*, zapaljenje prostate, poremećaj dojki kod žena, epididimalna osjetljivost, epididimitis, pelvični bol, vulvalna ulceracija
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	rijetko	aplazija, gastrointestinalna malformacija, ihtioza
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	veoma često	pireksija*, umor, astenija
	često	edem(uključujući periferni), drhtavica, bol*, malaksalost*
	povremeno	pogoršanje opšteg fizičkog stanja*, edem lica*, reakcije na mjestu primjene*, poremećaji mukoze*, bol u grudima, poremećaji hoda, osjećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promjene u osjećaju žeđi*, nelagodnost u grudima, osjećaj promjene tjelesne temperature*, bol na mjestu primjene*
	rijetko	smrt (uključujući iznenadnu), multiorganska insuficijencija, krvarenje na mjestu primjene*, hernija (uključujući hijatus herniju)*, poremećaj zarastanja, zapaljenje, flebitis na mjestu primjene*, osjetljivost, ulkus, iritabilnost, bol u grudima koji nije srčanog porijekla, bol na mjestu katetera, osjećaj stranog tijela
Ispitivanja	često	smanjenje tjelesne mase
	povremeno	hiperbilirubinemija*, abnormalne analize proteina*, povećanje tjelesne mase, abnormalni rezultati analize krvi*, povećan C reaktivni protein
	rijetko	abnormalni gasovi u krvi*, abnormalan EKG (uključujući produženi QT interval)*, abnormalan INR*, smanjen gastrički pH, povećana agregacija trombocita, povećanje troponina I, identifikacija virusa i serologija*, abnormalne analize urina*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	povremeno	pad, kontuzija
	rijetko	transfuziona reakcija, prelomi*, rigor*, povreda lica, povreda zgloba, opekotine*, laceracija, proceduralni

		bol, povrede zračenjem*
Hitne i medicinske procedure	rijetko	aktivacija makrofaga

*Grupisanje više od jednog medicinskog termina prema MedDra
#postmarketinška neželjena reakcija

Mantle ćelijski limfom (MCL)

Bezbjednosni profil bortezomiba kod 240 pacijenata sa MCL-om liječenih lijekom bortezomib u dozi od 1,3 mg/m² u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP) u odnosu na 242 pacijenta liječenih rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom je bio relativno konzistentan kao i kod pacijenata sa multiplim mijelomom sa glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne neželjene reakcije identifikovane sa upotrebom kombinovane terapije (VcR-CAP) su bile hepatitis B infekcija (<1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slična incidenca ovih događaja u obe terapijske grupe, ukazale su da se ove neželjene reakcije ne mogu pripisati samo lijeku Bortegaz. Značajne razlike u studijama kod populacije pacijenata sa MCL u odnosu na pacijente sa multiplim mijelomom su bile ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih reakcija (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji maljavosti.

Neželjene reakcije koje su identifikovane sa ≥1% incidence, slične ili veće incidence u grupi VcR-CAP i u najmanju ruku mogućom ili vjerovatnom uzročnom povezanošću sa komponentama VcR-CAP grupe, su navedeni u Tabeli 8 ispod. Takođe su uključene neželjene reakcije identifikovane u VcR-CAP grupi koje su od strane istraživača smatrane najmanje mogućom ili vjerovatnom uzročnom povezanošću sa lijekom bortezomib na osnovu istorijskih podataka u ispitivanjima sa multiplim mijelomom.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA konvenciji o učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je izražena kao: veoma često (>1/10); često (>1/100 do <1/10); povremeno (>1/1000 do <1/100); rijetko (>1/10000 do <1/1000); veoma rijetko (<1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka) uključujući pojedinačne prijave.

Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedene prema ozbiljnosti, po opadajućem redoslijedu.

Tabela 8 je napravljena upotrebom verzije 16 MedDRA.

Tabela 8: Neželjene reakcije kod pacijenata sa Mantle ćelijskim limfomom koji su liječeni VcR-CAP

Klasa sistema organa	Incidenca	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Veoma često	pneumonija*
	Često	sepsa*(uključujući septički šok), herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), herpes virus infekcija*, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta*, gljivična infekcija*, herpes simpleks*
	Povremeno	hepatitis B, infekcija*, bronhopneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija* limfopenija*
	Povremeno	pancitopenija*
Poremećaji imunološkog sistema	Često	hipersenzitivnost*
	Povremeno	anafilaktička reakcija
Poremećaj metabolizma i ishrane	Veoma često	smanjen apetit
	Često	hipokalijemija*, abnormalna koncentracija glukoze u krvi*, hiponatrijemija*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti,
	Povremeno	sindrom lize tumora,
Psihijatrijski poremećaji	Često	poremećaji spavanja*

Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	periferna senzorna neuropatija, disestezija* neuralgija*
	Često	neuropatija*, motorna neuropatija*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, poremećaj okusa*, autonomna neuropatija
	Povremeno	disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji oka	Često	abnormalan vid*
Poremećaji uha i labirinta	Često	disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	vertigo*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće i uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	kardijalna fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmija*, srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju lijeve i desne komore)*, ishemijska miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	povremeno	kardiovaskularni poremećaji (kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija,
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispnea*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	akutni respiratorni distres sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, edem pluća (uključujući akutni)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija,
	Često	gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, abdominalna distenzija, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, oralne ulceracije*, nelagoda u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna inflamacija*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i slezinski bol), poremećaji u ustima*
	Povremeno	kolitis (uključujući i kolitis izazvan Clostridium difficile)*
Hepatobilijarni poremećaj	Često	hepatotoksičnost (poremećaji jetre)
	Povremeno	insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	poremećaji maljavosti*
	Često	pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	spazam mišića*, muskuloskeletni bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	infekcija urinarnog trakta*
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Veoma često	pireksija*, umor, astenija
	Često	edem (uključujući periferni), drhtavica, bol na mjestu primjene*, malaksalost*
Ispitivanja	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalne analize proteina*, smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne mase

*Grupisanje više od jednog termina na osnovu MeDRA

Objašnjenje odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija virusa herpes zoster

Multipli mijelom

Antivirusna profilaksa je primijenjena kod 26% pacijenata koji primaju Vc+M+P. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima koji su primali Vc+M+C ali ne i antivirusnu terapiju je bila 17% dok se kod osoba koji su primale i antivirusnu terapiju herpes zoster javio u 3% slučajeva.

Mantle ćelijski limfom

Antivirusna profilaksa je primijenjena kod 137 od 240 pacijenata (57%) u VcR-CAP grupi. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima VcR-CAP grupe je bila 10,7% za pacijente koji nisu primali antivirusnu terapiju u odnosu na 3,6% za pacijente koji su je dobili (vidjeti odjeljak 4.4).

Hepatitis B virus (HBV)- reaktivacija i infekcija

Mantle ćelijski limfom

HBV infekcija sa fatalnim ishodom se javila kod 0,8% (n=2) u grupi koja nije primala lijek Bortegaz (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon; R-CHOP) i 0,4% (n=1) u grupi koja je primala lijek Bortegaz u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP). Ukupna incidenca hepatitis B infekcije je bila slična kod pacijenata koji su primali VcR-CAP terapiju ili R-CHOP terapiju (0,8% naspram 1,2%).

Periferna neuropatija u kombinovanim režimima doziranja

Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je Bortegaz primijenjen kao indukciona terapija u kombinaciji sa deksametazonom (studija IFM-2005-01), i talidomidom-deksametazonom (studija MMY-3010), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja je predstavljena u tabeli ispod.

Tabela 9: Incidenca periferne neuropatije tokom indukciono terapije po toksičnosti i prekid terapije zbog periferne neuropatije

	IFM-2005-01 VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	MMY-3010 TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Incidenca PN (%)				
Svi stepeni PN	3	15	12	45
≥ 2. stepen PN	1	10	2	31
≥ 3. stepen PN	< 1	5	0	5
Prekid terapije zbog PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VcDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; VcTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Dodatak: Periferna neuropatija uključuje sljedeće termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija

Mantle ćelijski limfom

U kliničkom ispitivanju LYM-3002 u kojima je bortezomib primijenjena sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja je predstavljena u tabeli ispod.

Tabela 10: Incidenca periferne neuropatije u kliničkom ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu terapije zbog periferne neuropatije

	Vc-CAP N=240	R-CHOP N=242
Incidenca PN (%)		
Svi stepeni PN	30	29
≥ 2. stepen PN	18	9
≥ 3. stepen PN	8	4
Prekid terapije zbog PN (%)	2	<1

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

Periferna neuropatija uključuje sljedeće termine: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, i periferna senzomotorna neuropatija

Pacijenti starije životne dobi sa MCL

U grupi pacijenata koji su primali VcR-CAP, 49% i 10,4% je bilo starosne dobi od 65-74 godina i starosne dobi ≥ 75 godina. Iako su pacijenti starosne dobi ≥ 75 godina iz obe grupe (VcR-CAP i R-

CHOP) lošije podnosili terapiju, ozbiljni neželjeni događaji su bili 68% u grupi sa VcR-CAP u odnosu na 42% u R-CHOP grupi.

Značajne razlike u bezbjednosnom profilu lijeka bortezomib kao monoterapije, primijenjenog supkutano u odnosu na intravensku primjenu:

U Fazi III ispitivanja pacijenata koji su primali lijek bortezomib supkutano u odnosu na intravensku primjenu, pacijenti koji su primali lijek supkutano su imali 13% manju ukupnu incidencu urgentnih neželjenih reakcija koje su bile 3. stepena ili većeg stepena toksičnosti, i 5% manju incidencu ukidanja terapije lijekom Bortegaz.

Ukupna incidenca javljanja dijareje, gastrointestinalnog i abdominalnog bola, astenična stanja, infekcije gornjeg respiratornog trakta i periferne neuropatije bila je 12-15% manja u grupi koja je dobijala lijek supkutano u odnosu na grupu koja je primala lijek intravenski. U dodatku, incidenca periferne neuropatije 3. stepena ili većeg je bila 10% manja, a ukidanje lijeka zbog periferne neuropatije je bilo 8% manje u grupi koja je dobijala lijek supkutano u odnosu na grupu koja je lijek primala intravenski.

Šest procenata pacijenata je imalo neželjene reakcije na mjestu supkutane primjene lijeka, najčešće crvenilo.

Medijana vremena, za koje su se povukla neželjena dejstva, je iznosila 6 dana, prilagođavanje doze se izvršilo kod 2 pacijenta. Dva (1%) pacijenta su imala teške reakcije; 1 slučaj svraba i 1 slučaj crvenila.

Incidencija smrtnog ishoda je bila 5% u grupi koja je dobijala lijek supkutano, a u grupi koja je lijek primala intravenski je bila 7%. Incidencija smrtnog ishoda zbog "progresije bolesti" je bila kod 18% pacijenata koji su primali lijek supkutano u odnosu na 9% u grupi koja je lijek primala intravenski.

Ponovljeno liječenje kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

U kliničkoj studiji, u kojoj je lijek bortezomib ponovo primijenjen kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma a koji su prethodno imali najmanje parcijalan odgovor na režimu liječenja koji je uključivao lijek Bortegaz, najčešće prijavljeni efekti svih stepena javili su se kod najmanje 25% pacijenata i bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), dijareja (35%) i konstipacija (28%). Neuropatija svih stepena i >3. stepena periferne neuropatije bila je primjećena kod 40% odnosno 8,5% pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kod pacijenata je prekomjerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa fatalnim ishodima. Vidjeti odjeljak 5.3 o pretkliničkim farmakološkim ispitivanjima kardiovaskularne bezbjednosti.

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot za lijek Bortegaz. U slučaju predoziranja, treba pratiti vitalne znake pacijenta i primijeniti odgovarajuće suportivne mjere kako bi se održao krvni pritisak (na primjer, dati tečnost, vazokonstriktore i/ili inotropna sredstva) i tjelesna temperatura (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, ostali antineoplastici

Anatomsko terapijska klasifikacija („ATC“): L01XG01

Mehanizam dejstva

Bortezomib je inhibitor proteazoma. Specifično je sintetisan da inhibira himotripsinu sličnu aktivnost kod proteazoma 26S u ćelijama sisara. Proteazom 26S je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinarnе proteine. Putanja ubikvitin-proteazom igra veoma značajnu ulogu u usklađivanju razgradnje specifičnih proteina, čime održava homeostazu u ćeliji. Inhibicija proteazoma 26S sprječava ovu ciljnu proteolizu i djeluje na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazom. Pri koncentracijama od 10 µmol, bortezomib ne inhibira nijedan od brojnih ispitivanih receptora i proteaza i selektivniji je više od 1500 puta za proteazom nego za njegov sljedeći poželjan enzim. Kinetika inhibicije proteazoma je procjenjivana *in vitro*, i pokazalo se da se bortezomib disocira iz proteazoma sa t½ od 20 minuta, što pokazuje da je inhibicija proteazoma bortezomibom reverzibilna.

Inhibicija proteazoma posredovana bortezomibom djeluje na tumorske ćelije na više načina, uključujući, iako to nije jedini način, mijenjanje regulatornih proteina koji kontrolišu progresiju ćelijskog ciklusa i aktiviranje nuklearnog faktora kapa B (NF-κB). Inhibicija proteazoma za rezultat ima zaustavljanje ćelijskog ciklusa i apoptozu. NF-κB je transkripcioni faktor čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorogeneze, uključujući rast ćelija i preživljenje, angiogenezu, interakcije između ćelija i metastaziranje. Kod mijeloma, bortezomib utiče na sposobnost ćelija mijeloma da stupaju u interakciju sa mikrookruženjem kostne srži.

Eksperimenti su pokazali da je bortezomib citotoksičan za niz vrsta tumorskih ćelija i da su tumorske ćelije osjetljivije na pro-apoptičke efekte inhibicije proteazoma nego zdrave ćelije. Bortezomib dovodi do smanjenja rasta tumora *in vivo* kod mnogih prekliničkih modela tumora, uključujući i multipli mijelom.

Podaci dobijeni iz *in vitro*, *ex-vivo* i animalnih modela ispitivanja sa bortezomibom ukazuju na povećanu osteoblastnu diferencijaciju i aktivnost kao i inhibiciju osteoklastne funkcije. Ovi efekti su posmatrani kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su imali i uznapredovalo osteolitičko oboljenje i liječeni su bortezomibom.

Klinička efikasnost i bezbjednost kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom

Prospektivno, multicentrično, randomizovano (1:1), otvoreno kliničko ispitivanje faze III (MMY-3002 VISTA) u koje je uključeno 682 pacijenta sprovedeno je radi utvrđivanja da li lijek bortezomib (1,3mg/m² primijenjen intravenski) u kombinaciji sa melfalanom (9mg/m²) i prednizonom (60mg/m²) dovodi do usporavanja TTP- vremena do progresije u poređenju sa melfalanom (9mg/m²) i prednizonom (60mg/m²) kod pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu liječeni. Terapija je primjenjivana maksimalno u 9 ciklusa (oko 54 nedjelje), a prekidana je i ranije ukoliko je dolazilo do napredovanja bolesti ili ukoliko je toksičnost bivala neprihvatljiva. Prosječna starost pacijenata u kliničkom ispitivanju je bila 71 godinu, 50% su bili muškarci, 88% su bili bijelci, a prosječan Karnofsky performance status skor pacijenata je bio 80. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakih lanaca u 63%/25%/8%, medijana hemoglobina je bio 105 g/l a medijana broja trombocita 221,5x10⁹/l. Slične proporcije pacijenata su imale klirens kreatinina < 30ml/min (3% u svakoj grupi)

U trenutku prethodno vremenski određene privremene (interim) analize podataka, primarni cilj i vrijeme do progresije je postignut, a pacijentima iz grupe M+P ponuđena je terapija Vc+M+P. Medijana vremena praćenja je iznosilo 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljenju je urađeno sa medijanom vremena praćenja od 60,1 mjeseci. Statistički značajna razlika u preživljenju u korist Vc+M+P terapijske grupe (HR= 0,695; p= 0,00043) je dobijena uprkos narednim različitim terapijama koje su uključivale lijek Bortegaz. Medijana vremena preživljenja u terapijskoj grupi koja je primala Vc+M+P bila je 56,4 mjeseci u poređenju sa 43,1 mjesec u grupi koja je primala M+P. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti dobijeni finalnim ažuriranjem podataka o preživljenju u kliničkom ispitivanju VISTA

Krajnja efikasnost	VMP n=344	MP n=338
TTP-vrijeme do progresije - Događaj n (%)	101 (29)	152 (45)

Medijana ^a (95% CI)	20,7 mjeseci (17,6; 24,7)	15 mjeseci (14,1; 17,9)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrijednost ^c	0,000002	
Preživljenje bez progresije-PFS		
Događaj n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana ^a (95% CI)	18,3 mjeseci (16,6; 21,7)	14 mjeseci (11,1; 15)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p- vrijednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljenje (OS)		
Događaj (smrtnost) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijana ^a (95%CI)	56,4 mjeseci (52,8; 60,9)	43,1 mjesec (35,3; 48,3)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p- vrijednost ^c	0,00043	
Stepen odgovora (RR) populacija ^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p- vrijednost ^d	<10 ⁻¹⁰	
Smanjenje M-proteina u serumu populacija ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vrijeme (koje protekne) do prvog odgovora kod CR + PR		
Medijana	1,4 mjeseca	4,2 mjeseci
Prosječno^a trajanje odgovora		
CR ^f	24 mjeseca	12,8 mjeseci
CR + PR ^f	19,9 mjeseci	13,1 mjeseci
Vrijeme do naredne terapije		
Događaj n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medijana ^a (95% CI)	27 mjeseci (24,7; 31,1)	19,2 mjeseca (17; 21)
<i>Hazard ratio</i> ^b (HR) ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p- vrijednost ^c	< 0,000001	

^a Kaplan-Meierova procjena.

^b procjena hazard ratio (HR) zasniva se na Coxovom proporcionalnom modelu rizika prilagođenom faktorima stratifikacije:β₂ mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrijednost HR manja od 1 ukazuje na prednost primjene VMP.

^c Nominalna p- vrijednost zasnovana na stratifikovanom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije: β₂ mikroglobulin, albumin i region.

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

^e Populacija ispitanika kod kojih je postignut odgovor na terapiju uključuje pacijente kod kojih je bolest bila mjerljiva na početku ispitivanja.

^f EBMT kriterijumi

⁹ svi randomizovani ispitanici sa sekretornom formom

*Ažuriranje podataka na osnovu medijane vremena praćenja 60,1 mjeseci.

CI=interval povjerenja

Pacijenti koji su kvalifikovani da se podvrgnu transplantaciji matičnih ćelija

Dva randomizovana, otvorena, multicentrična ispitivanja Faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) su sprovedena da bi pokazala bezbjednost i efikasnost lijeka Bortegaz u dvostrukim i trostrukim kombinacijama sa drugim hemoterapeutskim lijekovima kao indukciona terapija prije transplantacije matičnih ćelija kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01, lijek bortezomib je kombinovan sa deksametazonom (VcDx, n=240) u poređenju sa vinkristin-doksorubicin-deksametazonom (VDDx, n=242). Pacijenti u VcDx grupi su primali četiri 21. dnevna ciklusa, svaki ciklus se sastojao od lijeka bortezomib (1,3mg/m² primijenjen intravenski dva puta nedjeljno 1.,4.,8. i 11. dana) i oralnim deksametazonom (40 mg na dan od 1. do 4. dana i od 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu i u od 1. do 4. dana u 3. i 4. ciklusu).

Autologna transplantacija matičnih ćelija je urađena kod 198 (82%) pacijenata u VDDx grupi i kod 208 (87%) pacijenata u VcDx grupi; većina pacijenata je bila podvrgnuta jednoj transplantaciji. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 57 godina, 55% su bili muškarci i 48% pacijenata su imali visok citogenetski rizik. Medijana trajanja terapije je bila 13 nedjelja za VDDx grupu i 11 nedjelja za VcDx grupu. Medijana broja ciklusa koje su primile obe grupe je bio 4 ciklusa. Primarni parametar praćenja efikasnosti ispitivanja je bilo postindukciono dostizanje odgovora (CR +nCR). Statistički značajna razlika (CR+nCR) je bila zabilježena u korist grupe koja je dobijala lijek bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali postindukcione i posttransplantacione stepene odgovora (CR + nCR, CR+nCR+VGPR +PR), vrijeme do progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljeni u tabeli 12.

Tabela 12: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja IFM-2005-01

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

CI=interval povjerenja, CR= kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; Vc=Bortegaz; VcDx= Bortegaz, deksametazon; VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor, OR= stepen ukupnog odgovora.

* Primarni parametar praćenja

^a OR se zasniva na Mantel-Haenszelovom testa prilagođenog za faktore stratifikacije; p-vrijednost zasnovana na Cochran-Mantel-Haenszelovom testu

^b Odnosi se na stepen odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike kod kojih je rađena druga transplantacija (42/240 (18%) u VcDx grupi i 52/242 (21%) u VDDx grupi.

Napomena: OR < 1 indukuje prednost za indukcionu terapiju koja sadrži Vc.

U kliničkom ispitivanju MMY-3010, indukciona terapija sa lijekom bortezomib u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom (VcTDx, n=130) je upoređivana sa terapijom talidomid-deksametazon (TDx, n=127).

Pacijenti u VcTDx grupi su primali šest 4-nedjeljnih ciklusa, pri čemu se svaki sastojao od lijeka bortezomib (1,3mg/m² primijenjen dva puta nedjeljno 1.,4.,8. i 11. dana pri čemu je slijedio 17- dnevni period bez lijeka od 12. do 28. dana), deksametazona (40 mg primijenjen *per os* od 1. do 4. dana i od 8. do 11. dana) i talidomida (primijenjen *per os* 50 mg dnevno od 1.-14. dana, povećan na 100 mg od 15. do 28. dana i nakon toka 200 mg dnevno).

Autologna transplantacija matičnih ćelija je urađena kod 105 (81%) pacijenata u VcTx grupi i kod 78(61%) pacijenata u TDx grupi. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile

slične u obe terapijske grupe. Pacijenti u grupi VcTDx su imali prosječnu starost 57 godina u odnosu na grupu TDx koja je prosječno imala 56 godina, 99% prema 98% su bili bijelci, i 58% prema 54% su bili muškarci. U VcTDx grupi 12% pacijenata je bilo klasifikovano kao citogenetski visoko rizično, dok je visok rizik imalo 16% pacijenata u TDx grupi. Medijana trajanja terapije je bila 24 nedjelje, medijana broja primljenih terapijskih ciklusa je bio 6,0 i bio je konzistentan u terapijskim grupama.

Primarni parametri praćenja efikasnosti ovog kliničkog ispitivanja su bili postindukcioni i posttransplantacioni stepeni odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika u CR+nCR stepena odgovora je zabilježena u korist grupe koja je primala lijek bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali vrijeme bez progresije i ukupno preživljenje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljeni u tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Parametri praćenja	VcTDx	TDx	Ukupan odgovor (OR); 95% CI; P vrijednost ^a
MMY-3010	n=130 (ITT populacija)	n=127(ITT populacija)	
*Stepen odgovora(RR) (nakon indukcije)			
CR+nCR	492 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*Stepen odgovora(RR) (nakon transplantacije) CR+nCR			
CR+nCR+PR % (95% CI)	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI=interval povjerenja, CR= kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; ITT= namjera za liječenje; RR= stepen odgovora; Vc=Bortegaz; VcTDx= Bortegaz, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR= stepen ukupnog odgovora

* Primarni parametar praćenja

^a OR se zasniva na Mantel-Haenszelovom testa prilagođenog za faktore stratifikacije; p-vrijednost zasnovana na Cochran-Mantel-Haenszelovom testu

Napomena: OR < 1 indikuje prednost za indukcionu terapiju koja sadrži Vc.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

Bezbednost i efikasnost lijeka bortezomib (primjenjivan intravenski) procjenjivane su u dva klinička ispitivanja sa preporučenom dozom od 1,3 mg/m²: randomizovana, komparativna studija faze III, (APEX) u odnosu na deksametazon, kod 669 pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije i studija faze II sa jednom grupom od 202 pacijenta sa relapsom multiplog mijeloma i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje dvije linije terapije, a u toku posljednje bolesti je napredovala

U studiji faze III, terapija lijekom bortezomib značajno je produžila vrijeme do progresije bolesti, značajno je produžila preživljenje i značajno je povećala stopu odgovora, u poređenju sa terapijom deksametazonom (vidjeti Tabelu 14), kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su primili jednu prethodnu liniju terapije.

Kao rezultat prethodno planirane međuanalize, grupa koja je primala deksametazon je obustavljena na preporuku komiteta za praćenje podataka i svim pacijentima randomizovanim da primaju deksametazon je tada ponuđen lijek bortezomib, bez obzira na status bolesti. Uslijed ovog ranog prelaska, medijana vremena praćenja kod preživjelih pacijenata iznosi 8,3 mjeseca. I kod pacijenata koji su bili refraktorni na posljednju prethodnu terapiju i kod onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljenje je bilo značajno duže a procenat odgovora je bio značajno veći u grupi koja je primala lijek Bortezomib.

Od 669 uključenih pacijenata, 245 (37%) bili su starosne dobi 65 godina ili više. Parametri odgovora kao i vrijeme do progresije bolesti su ostali značajno bolji kod lijeka bortezomib nezavisno od godina starosti. Bez obzira na nivoe β_2 -mikroglobulina na početku, svi parametri praćenja efikasnosti (vrijeme do progresije bolesti i ukupno preživljenje, kao i procenat odgovora) bili su značajno poboljšani u grupi koja je primala lijek bortezomib.

U refraktornoj populaciji u studiji faze II, odgovor je procjenjivao nezavisni odbor, a kriterijumi za odgovor su preuzeti od Evropske grupe za transplantaciju kostne srži (European Bone Marrow Transplant Group).

Medijana preživljenja svih uključenih pacijenata iznosila je 17 mjeseci (opseg <1 do 36+ mjeseci). Ovo je preživljenje bilo veće od medijana preživljenja od šest do devet mjeseci koje su očekivali ispitivači savjetnici kod populacije sličnih pacijenata. Prema rezultatima multivarijantne analize, stopa odgovora nije zavisila od vrste mijeloma, opšteg stanja pacijenta, delecije hromozoma 13, kao ni od broja i vrste prethodnih terapija; kod pacijenata koji su prethodno liječeni sa 2 do 3 linije terapije, stopa odgovora bila je 32% (10/32), a kod pacijenata koji su primili više od 7 prethodnih linija terapije, stopa odgovora iznosila je 31% (21/67).

Tabela 14: Rezime ishoda iz kliničkih ispitivanja faze III (APEX) i faze II

	Faza III Svi pacijenti		Faza III 1 prethodna linija Terapije		Faza III >1 prethodne linije terapije		Faza II ≥ 2 prethodne linije terapije
Događaji vezani za vrijeme	Bortezomib n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bortezomib n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bortezomib n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bortezomib n=202 ^a
Vrijeme do progresije, dani [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 godišnje preživljenje % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Najbolji odgovor (%)	Bortegaz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Bortegaz n=128	Dex n=110	Bortegaz n=187	Dex n=202	Bortegaz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Prosječno trajanje odgovora 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*

CR - kompletna remisija; nCR - nekompletna remisija; PR - djelimičan odgovor; MR - minimalan odgovor

^aITT populacija (Intent to Treat Population)

^bp-vrijednost iz stratifikovanog log-rank testa; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu prethodnih terapija; p<0,0001

^cPopulacija koja reaguje uključuje pacijente koji su na početku imali mjerljivu bolest i koji su primili najmanje 1 dozu proučavanog lijeka.

^dp-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadrat testa podešenog u smislu faktora stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu terapijske istorije

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

NA = ne primjenjuje se, NE = nije procijenjeno

U studiji faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalnu reakciju na terapiju samo lijekom bortezomib bili su u stanju da prime veliku dozu deksametazona u kombinaciji sa lijekom bortezomib. Protokol je omogućavao pacijentima da primaju deksametazon ukoliko su imali reakciju manju od optimalne na terapiju samo lijekom bortezomib. Ukupno 74 pacijenta koje je bilo moguće procjenjivati primali su deksametazon u kombinaciji sa lijekom bortezomib. Osamnaest procenata pacijenata postigli su, ili su imali poboljšanu reakciju (MR (11%) ili PR (7%)) sa kombinovanim liječenjem.

Klinička efikasnost supkutane primjene lijeka bortezomib kod pacijenata sa relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom

Otvorenim randomiziranim ne-inferiornim kliničkim ispitivanjem Faze III upoređivana je efikasnost i bezbjednost supkutane primjene u odnosu na intravensku primjenu lijeka bortezomib. U ovo ispitivanje je bilo uključeno 222 pacijenta sa relapsnim/refraktornim mijelomom, koji su bili randomizirani u odnosu 2:1 da primaju 1,3mg/m² lijeka bortezomib ili supkutanim ili intravenskim putem 8 ciklusa. Pacijentima koji nisu dostigli optimalni odgovor (manje od kompletnog odgovora(CR)), kada su dobijali lijek bortezomib tokom 4 ciklusa, bilo je dozvoljeno da primaju deksametazon 20 mg dnevno, dan prije i dan poslije primjene lijeka bortezomib. Pacijenti koji su na početku imali ≥ 2. stepen periferne neuropatije ili broj trombocita <50000/μl su bili isključeni. Kod ukupno 218 pacijenata bila je moguća procjena odgovora.

Ovo ispitivanje je dostiglo primarni parametar praćenja ne-inferiornosti za kompletan odgovor (CR+PR) nakon 4 ciklusa kada je lijek bortezomib primjenjivan kao monoterapija i supkutano i za intravensku primjenu, 42% u obe grupe. U dodatku, sekundarni odgovori i vrijeme da se dostigne cilj u efikasnosti su bili konzistentni i za supkutano i intravensku primjenu (Tabela15).

Tabela 15: Sažetak analize efikasnosti upoređujući supkutani i intravenski način primjene lijeka bortezomib

	bortezomib intravenska primjena n=73	bortezomib supkutana primjena n=145
Populacija kod koje je procijenjen odgovor		
Stepen odgovora(RR) u 4 ciklusu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-vrijednost ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stepen odgovora (RR) u 8 ciklusu n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-vrijednost ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacija namijenjena za liječenje^b	n=74	n=148
TTP- vrijeme do progresije, mjeseci	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
<i>Hazard ratio</i> (HR) (95% CI) ^c p-vrijednost ^d	0,839 (0,564; 1,249) 0,38657	
Vrijeme do progresije, mjeseci	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
<i>Hazard ratio</i> (HR) (95% CI) ^c p-vrijednost ^d	0,824 (0,574; 1,183) 0,295	

1 godišnje preživljenje (%) ^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-vrijednost za ne-inferiornu hipotezu u kojoj je SC primjena održava najmanje 60% stepena odgovora IV primjene

^b 222 ispitanika je bilo uključeno u studiju , 221 ispitanik je bio liječen lijekom bortezomib

^c Procjena *Hazard ratio* (HR) je zasnovana na Cox modelu, prilagođena stratifikacijskim faktorima: ISS postavka i broj prethodnih linja

^d Log rank test prilagođen stratifikacijskim faktorima: ISS postavka i broj prethodnih linja

^e Medijana trajanja praćenja je bila 11,8 mjeseci

Lijek bortezomib u kombinovanoj terapiji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL MMY-3001)

Randomizovano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze III sa paralelnim grupama je sprovedeno kod 646 pacijenata i poredilo je bezbjednost i efikasnost lijeka bortezomib sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom u odnosu na monoterapiju lijekom bortezomib kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su dobijali prethodno najmanje jedan terapijski protokol i koji nisu progredirali tokom uzimanja terapije zasnovane na antraciklinima. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo vrijeme do progresije (TTP) dok su sekundarni parametri praćenja efikasnosti bili ukupno preživljenje (OS) ili ukupni stepen odgovora ORR (CR +PR), koristeći kriterijume EBMT grupe (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Protokolom definisana interim analiza (zasnovana na 249 TTP događaja) je bila okidač za prijevremeni završetak ispitivanja efikasnosti. Ova interim analiza je pokazala da se TTP rizik smanjio za 45% (95% CI; 29-57%, p< 0,0001) kod pacijenata koji su liječeni kombinovanom terapijom sa lijekom Bortegaz i pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom. Medijana TTP je bila 6,5 mjeseci za pacijente koji su dobijali lijek Bortegaz kao monoterapiju u odnosu na 9,3 mjeseca kod pacijenata koji su dobijali kombinovanu terapiju sa lijekom Bortegaz i lipozomalnim doksorubicinom. Ovim rezultatima, mada ne završenim, konstituisana je protokolom definisana finalna analiza.

Finalna analiza ukupnog preživljenja (OS) izvršena nakon medijane vremena praćenja od 8,6 godina je pokazala da nema značajne razlike u ukupnom preživljenju (OS) između ove dvije grupe. Medijana vremena preživljenja (OS) u grupi pacijenata koja je primala Bortegaz kao monoterapiju je bilo 30,8 mjeseci (95% CI; 25,2-36,5 mjeseci i 33,0 mjeseci (95% CI; 28,9-37,1 mjeseci) u grupi pacijenata koja je primala lijek bortezomib u kombinovanoj terapiji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom.

Lijek bortezomib u kombinovanoj terapiji sa deksametazonom

U nedostatku studija u kojima se direktno poredi terapija lijekom bortezomib sa kombinovanom terapijom bortezomib deksametazon kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, urađena je statistička analiza uporednih parova (*matched-pair analysis*) sa ciljem da se uporede rezultati iz nerandomizovane grupe pacijenata koji su primali bortezomib sa deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045) u grupama pacijenata koji su bili liječeni lijekom bortezomib kao monoterapijom u različitim randomizovanim studijama faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.

Analiza uporednih parova je statistički metod u kome se pacijenti u terapijskoj grupi (npr. lijek Bortegaz u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti u komparativnoj grupi (npr. lijek Bortegaz) učine uporedivim uzimajući u obzir varijabilne faktore pri čemu se pacijenti individualno uparuju. Na ovaj način se minimiziraju efekti skrivenih promjenljivih faktora kada se procjenjuju efekti terapije uz upotrebu nerandomizovanih podataka.

Sto dvadeset sedam parova pacijenata je identifikovano. Analiza je pokazala poboljšanje OOR (CR+PR) (odnos 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p<0,001) PFS (hazard odnos 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (*hazard ratio* 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) za lijek bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na monoterapiju lijekom bortezomib.

Dostupne su ograničene informacije o ponovljenom liječenju relapsa multiplog mijeloma lijekom bortezomib.

Ispitivanje MMY-2036 (RETRIVE) je bilo ispitivanje faze II, otvoreno, dizajnirano sa jednom grupom, da bi se ustanovila efikasnost i bezbjednost ponovljene terapije lijekom bortezomib. 130 pacijenata (≥ 18 godina starosti) sa multiplim mijelomom koji su prethodno imali najmanje parcijalan odgovor na režimu liječenja koji je uključivao lijek bortezomib ponovo su liječeni do pojave progresije. Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započeto je davanje lijeka bortezomib u posljednjoj odgovarajućoj dozi od 1,3mg/m² (n=93) ili ≤ 1 mg/m² (n=37) 1. ,4. ,8. i 11. dana svake 3 nedjelje do maksimalno 8 ciklusa ili kao monoterapije ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnom liječenja.

Deksametazon je bio primijenjen u kombinaciji sa lijekom bortezomib kod 83 pacijenata u ciklusu 1 sa dodatnim brojem od 11 pacijenata koji su primali deksametazon tokom bortezomib ponovnog ciklusa.

Primarni cilj je bio najbolji potvrđen odgovor na ponovljenu terapiju u skladu sa EMBT kriterijumom. Ukupan najbolji odgovor (CR + PR), za ponovljenu terapiju kod 130 pacijenata je bio 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Klinička efikasnost terapije kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom (MCL) Randomizovanim, otvorenim kliničkim ispitivanjem LYM-3002, faze III poredila se klinička efikasnost i bezbjednost terapije lijekom bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP; n=243) u odnosu na terapiju rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (R-CHOP; n= 244) kod odraslih pacijenata sa MCL-om (stepen II, III ili IV) koji prethodno nisu liječeni. Pacijenti u VcR-CAP grupi su primali lijek bortezomib (1,3mg/m²; 1. , 4. , 8. , 11. dana, period odmora od 12. do 21. dana), rituksimab 375mg/m² prvog dana; ciklofosfamid 750mg/m² i.v. prvog dana; doksorubicin 50 mg/m² i.v. prvog dana; i prednizon 100 mg/m² peroralno od 1. do 5. dana bortezomib terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Pacijentima kojima je prvi odgovor zabilježen u 6 ciklusu, primijenjena su dva dodatna terapijska ciklusa.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo preživljenje bez progresije (PFS) zasnovano na izvještaju Nezavisnog komiteta za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni parametri praćenja su uključivali: vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedeće anti-limfom terapije (TNT), trajanje intervala bez terapije (TFI), ukupni odgovor (ORR) i kompletan odgovor (CR/CRu), ukupno preživljenje (OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i osnovne karakteristike bolesti su bile uopšteno dobro balansirane između dvije terapijske grupe: medijana starost pacijenata je bila 66 godina, 74% su bili muškog pola, 66% su bili bijelci i 32% Azijati, 69% pacijenata je imalo pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na MCL, 54% pacijenata je imalo skor Internacionalnog Prognostičkog Faktora (engl. *International prognostic Index*, IPI) ≥ 3 i 76% je imalo IV stadijum bolesti. Trajanje terapije (medijana=17 nedjelja) i trajanje praćenja (medijana=40 mjeseci) je bilo komparabilno u obe terapijske grupe. Medijana od 6 ciklusa primili su pacijenti u obe terapijske grupe sa 14% ispitanika u VcR grupi i 17% pacijenata u R-CHOP grupi koji su dobili još dva dodatna ciklusa. Većina pacijenata u obe grupe je završila terapiju, 80% u VcR-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Efikasnost je prikazana u Tabeli 16.

Tabela 16: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

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

^a Na osnovu izvještaja Nezavisnog komiteta za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci)

^b Procjena *hazard ratio* (HR) je zasnovana na Cox modelu, prilagođena stratifikacijskim faktorima: IPI rizik i stepen bolesti. Odnos rizika < 1 indikuje prednost terapiji VcR-CAP.

^c Na osnovu Kaplan-Meier procjene

^d Na osnovu Log rank testu stratifikovanog IPI faktorom i stepenom bolesti

^e Koristi se *Mantel-Haenszel* procjena ukupnog odgovora za stratifikovane tabele, sa IPI rizikom i stadijumom bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Ukupan odgovor (OR) > 1 ukazuje na prednost za VcR-CAP.

^f Uključuje sve CR+CRu, od strane IRC, koštane srži i LDH.

^g p-vrijednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel hi-kvadrat* testa sa IPI rizikom i stepenom bolesti kao stratifikacijskim faktorima

^h Uključuje sve radiološke odgovore CR+CRu+PR od strane IRC bez provjere koštane srži i LDH.

CR= kompletan odgovor; CRu =nepotvrđen kompletan odgovor; PR=parcijalni odgovor; CI=interval povjerenja, HR= *Hazard ratio*; RR= stepen odgovora; ITT= populacija namijenjena za liječenje

Medijana preživljenja bez progresije (PFS) prema izvještaju istraživača je bila 30,7 mjeseci u VcR-CAP grupi i 16,1 mjeseci u R-CHOP grupi (*Hazard ratio* (HR)=0,51; p<0,001). Statistički značajna korist (p<0,001) za VcR-CAP grupu u odnosu na R-CHOP grupu je bila primjećena za vrijeme do progresije (TTP) (medijana 30,5 u odnosu na 16,1 mjeseci), TNT (medijana 44,5 u odnosu na 24,8 mjeseci) TFI (medijana 40,6 u odnosu na 20,5 mjeseci). Medijana trajanja potpunog odgovora je bilo 42,1 mjesec u VcR-CAP grupi naspram 18 mjeseci u R-CHOP grupi. Trajanje ukupnog odgovora je bilo 21,4 mjesec duže u VcR-CAP grupi (medijana 36,5 mjeseci u odnosu na 15,1 mjesec u R-CHOP grupi).

Finalna analiza ukupnog preživljenja (OS) je izvršena nakon medijane vremena praćenja od 82 mjeseca. Medijana ukupnog preživljenja je iznosila 90,7 mjeseci u VcR-CAP grupi u poređenju sa 55,7 mjeseci u R-CHOP grupi (HR=0,66; p=0,001). Uočena finalna medijana razlike u ukupnom preživljenju između dvije terapijske grupe je iznosila 35 mjeseci.

Pacijenti koji su prethodno liječeni od amiloidoze lakih lanaca (AL)

Faza I/II ispitivanja je sprovedena sa ciljem da se odredi bezbjednost i efikasnost primjene lijeka bortezomib kod pacijenata koji su prethodno bili liječeni od amiloidoze lakih lanaca. Tokom ispitivanja nije bilo novih neželjenih bezbjednosnih događaja, i primjena lijeka bortezomib, u suštini, nije dovela do pogoršanja oštećenja ciljnih organa (srca, bubrega i jetre).

Od 49 pacijenata koji su jednom nedjeljno primali 1,6mg/m² i dva puta nedjeljno 1,3 mg/m², 67,3% pacijenata je odgovorilo na terapiju (uključujući i 28,6% sa CR) što je praćeno mjerenjem hematološkog odgovora (M protein).

Prilikom primjene ovih doza, kombinovana jednogodišnja stopa preživljenja bila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomib u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa multiplim mijelomom i mantle ćelijskim limfomom (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi kod djece).

Kliničko ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, bezbjednost i farmakokinetika a sprovedeno je od strane Grupe za dječiju onkologiju, procjenjivalo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovo uvedenu hemoterapiju sa više lijekova kod pedijatrijskih mladih odraslih pacijenata sa limfoidnim malignim oboljenjima (pre-B akutna limfoblastna leukemija (ALL), T-ćelijska akutna limfoblastna leukemija i T ćelijski limfoblastni limfom (LL)). Efektivno ponovo uvođenje režima hemoterapije sa više lijekova je primjenjeno u 3 bloka. Lijek bortezomib je bio primijenjen samo u bloku 1 i 2 da bi se izbjeglo potencijalno preklapanje toksičnosti sa zajedno primijenjenim lijekovima u bloku 3.

Kompletan odgovor (CR) je bio evaluiran na kraju bloka 1. Kod pacijenata sa B-ALL sa relapsom unutar 18 mjeseci od dijagnoze (n=27) stopa CR je bila 67% (95% CI: 46, 84); stopa četvoromjesečnog preživljenja bez događaja je bila 44% (95% CI: 26, 62). Kod pacijenata sa B-ALL sa relapsom između 18-36 mjeseci od dijagnoze (n=33) stopa CR je bila 79% (95% CI 61,91) i stopa četvoromjesečnog preživljenja bez događaja je bila 73% (95% CI:54,85). Stopa CR kod prvog relapsa kod pacijenata sa T-ćelijskim ALL (n=22) je bila 68% (95% CI: 45, 86) sa stopom četvoromjesečnog preživljenja od 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o efikasnosti se smatraju nepotpuni. (vidjeti dio 4.2).

Za ispitivanje bezbjednosti, bilo je uključeno 140 pacijenata sa ALL ili LL prosječnog uzrasta od 10 godina (raspon od 1 do 26). Nije bilo novih bezbjednosnih podataka kada je lijek Bortegaz dodat standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj hemoterapiji za pre-B ćelijsku ALL. Sljedeće navedeni neželjeni efekti (≥ 3 stepena) su bili zabilježeni u većoj incidenci sa režimom kome je dodat lijek Bortegaz u odnosu na kontrolnu studiju kada je terapijski režim davan samostalno: u bloku 1 periferna senzorna neuropatija (3% u odnosu na 0%); ileus (2,1% u odnosu na 0%); hipoksija (8% u odnosu na 2%). Nije bilo dostupnih informacija o mogućim posljedicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Takođe su zabilježene veće incidence infekcija sa gradusom ≥ neutropenije (24% u odnosu na 19% u 1. bloku i 22% u odnosu na 11% u 2. Bloku), povišen ALT (17% u odnosu na 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% u odnosu na 6% u 1. bloku i 21% u odnosu na 12% u 2.bloku) i hiponatrijemija (12% u odnosu na 5% u 1.bloku i 4% u odnosu na 0 u 2.bloku).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Kod 11 pacijenata sa multiplim mijelomom i klirensom kreatinina većim od 50 ml/min, nakon primjene bortezomiba u dozi od 1 mg/m² i 1,3 mg/m², u vidu bolusne intravenske injekcije, prosječne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze su bile 57 i 112 ng/ml. Prosječne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale su se u opsegu od 67 ng/ml do 106 ng/ml za dozu lijeka od 1 mg/m², odnosno od 89 ng/ml do 120 ng/ml za dozu lijeka 1,3 mg/m².

Nakon primjene 1,3mg/m² doze intravenskog bolusa ili supkutane injekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom (n=14 u intravenoznoj grupi, n=17 u supkutanoj grupi) ukupna izloženost nakon ponovljenih doza primjene (PIK_{last}) je bila ekvivalentna pri supkutanoj i intravenskoj primjeni. C_{max} nakon supkutane primjene (20,4 ng/ml) je bio niži od intravenskog (223 ng/ml). Odnos geometrijskih sredina PIK_{last} je bio 0,99 i 90% intervali povjerenja su bili 80,18%-122,80%.

Distribucija

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom nakon primjene pojedinačne ili ponovljene intravenske doze od 1 mg/m² i 1,3 mg/m², prosječan volumen distribucije bortezomiba kretao se od 1659 l do 3294 l, što ukazuje da se bortezomib u velikom stepenu distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracija bortezomiba od 0,01 do 1 µg/ml, vezivanje za proteine u humanoj plazmi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 82,9%. Procenat vezivanja bortezomiba za proteine plazme nije zavisio od koncentracije.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* sa humanim mikrozomima jetre i humanim cDNA citohrom P450 izozimima pokazuju da se bortezomib primarno oksidativno metaboliše preko enzima citohroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je prevođenje bortezomiba u dva metabolita bez bora (deboronizacija) koji nakon toga podliježu hidroksilaciji. Hidroksilacijom nastaje nekoliko metabolita. Metaboliti bortezomiba bez bora su neaktivni kao inhibitori proteozoma 26S.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije (t_{1/2}) bortezomiba nakon multiplog doziranja iznosi 40-193 h. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve doze u odnosu na naredne. Ukupan srednji klirens je bio 102 i 112 l/h nakon prve doze u dozama od 1 mg/m² i 1,3 mg/m² i između 15 do 32 l/h i 18 do 32 l/h za naredne doze u dozama od 1mg/m² i 1,3 mg/m².

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenjen je u studiji faze I, tokom prvog ciklusa, uključujući 61 pacijenta prvenstveno sa solidnim tumorima i različitim stepenom insuficijencije jetre, koji su primali doze bortezomiba u opsegu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre, nije bilo promjene vrijednosti dozno-normalizovanih PIK bortezomiba, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Međutim, kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre, srednje vrijednosti dozno-normalizovanih PIK bile su povećane za približno 60%. Kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre preporučuju se niže početne doze lijeka i ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.2 Tabela 2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje je sprovedeno kod pacijenata sa različitim stepenom renalne insuficijencije koji su, prema vrijednosti klirensa kreatinina, klasifikovani u sljedeće grupe: normalna funkcija bubrega (Cl_{Cr} >60 ml/min/1,73 m², n=12), blaga (Cl_{Cr} =40-59 ml/min/1,73 m², n=10), umjereni (Cl_{Cr} =20-39 ml/min/1,73 m², n=9) i teška (Cl_{Cr} <20 ml/min/1,73 m², n=3) renalna insuficijencija. U ispitivanje je bila uključena i grupa od 8 pacijenata koji su bili na dijalizi i kojima je lijek primjenjivan nakon dijalize. Pacijenti su intravenski primali Bortegaz u dozi od 0,7 mg/m² do 1,3 mg/m² dva puta nedjeljno. Izloženost lijeku Bortegaz (dozno-normalizovani PIK i C_{max}) je bila komparabilna među svim grupama (vidjeti odjeljak 4.2).

Godine starosti

Farmakokinetika bortezomiba je bila određena nakon primjene bolusa u dozi od 1,3mg/m² dva puta nedjeljno kod 104 pedijatrijska pacijenta (uzrasta 2-16 godina) sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Za osnovu populacione farmakokinetičke analize, klirens bortezomiba se povećava sa porastom površine tijela (BSA). Geometrijska sredina (%CV)

klirensa je bila 7,79 (25%) l/h/m², volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je bio 834 (39%) l/h/m², poluvrijeme eliminacije je bilo 100 (44%) sati. Nakon korekcije za efekat BSA, druge demografske karakteristike kao što su godine starosti, tjelesna masa i pol nisu imale klinički značajan efekat na klirens bortezomiba.

Normalizovani BSA klirens bortezomiba kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onim zabilježenim kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

I u niskim koncentracijama, čak i u najnižoj izmjerenoj koncentraciji od 3,125 µg/ml, bortezomib je bio pozitivan na klastogenu aktivnost (strukturne hromozomske aberacije) u *in vitro* ispitivanju hromozomskih aberacija na jajnim ćelijama kineskoga hrčka. Bortezomib nije bio genotoksičan u *in vitro* ispitivanju mutagenosti (Amesov test) ni u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa kod miševa.

Ispitivanja teratogenosti na pacovima i kunićima pokazala su embrio-fetalnu letalnost pri dozama toksičnim po majku, ali ne i direktnu embrio-fetalnu toksičnost ispod doza toksičnih po majku. Studije fertiliteta nisu sprovedene, ali procjena reproduktivnih tkiva je urađena u opštim studijama toksičnosti. U 6-mjesečnoj studiji na pacovima, degenerativni efekti su zapaženi kako na testisima tako i jajnicima. Stoga postoji vjerovatnoća da bi bortezomib mogao djelovati i na muški i ženski fertilitet. Peri- i postnatalna ispitivanja toksičnosti nisu sprovedena.

U multicikličnim studijama opšte toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, ciljni organi bili su gastrointestinalni trakt, što je za rezultat imalo povraćanje i/ili dijareju, hematopoetska i limfatična tkiva (citopenija u perifernoj krvi i atrofija limfoidnog tkiva i hematopoetska hipocelularnost kostne srži), periferna neuropatija (zapažena kod majmuna, miševa i pasa) koja je zahvatila aksone senzornih nerava, i blage promjene na bubrezima. Svi ovi ciljni organi su pokazali djelimičan do potpun oporavak poslije prekida liječenja.

Na osnovu studija na životinjama, čini se da je prelaz bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ukoliko uopšte postoji, a značaj kod ljudi nije poznat.

Farmakološke studije kardiovaskularne bezbjednosti na majmunima i psima pokazuju da su intravenske doze približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze na bazi mg/m² povezane sa ubrzanjem srčanog rada, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. Kod pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagovali na akutnu intervenciju primjenom pozitivnih inotropnih ili vazokonstriktornih sredstava.

Pored toga, u studijama na psima, zapažen je blag porast korigovanog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Manitol (E421)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe u originalnoj bočici: 3 (tri) godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Pripremljen rastvor upotrijebiti odmah nakon pripreme. Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 sati na temperaturi od 25 °C ako se prije primjene čuva u originalnoj bočici i/ili špricu.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja lijeka nakon rekonstitucije vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Unutrašnje pakovanje lijeka je bočica od bezbojnog stakla tip I (20 ml) koja je zatvorena bromobutil gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapičom sa polipropilenskim poklopcem koji se lako uklanja ("flip-off" poklopac).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lijek.

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

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**Proizvođač (administrativno sjedište):**

Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Tecnimede - Sociedade Técnico-medicinal S.A.,
Quinta da Cerca, Caixaria 2565-187 Dois Portos, Portugal

Oncotec Pharma Produktion GmbH
Am Pharmapark, 06861 Dessau Roßlau, Nemačka

Galenika a.d. Beograd
Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o.,
Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-10036/21 od 03.11.2022. god.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

14.11.2023.godine