

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru kwasu boronowego z mannitolem).

Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bortezomib Krka jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.

Produkt leczniczy Bortezomib Krka w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Produkt leczniczy Bortezomib Krka w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Produkt leczniczy Bortezomib Krka w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Krka musi być rozpoczynane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże produkt leczniczy Bortezomib Krka może być podawany przez fachowy personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib Krka musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia)

Monoterapia

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres określa się jako jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie pełnej odpowiedzi otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia produktem Bortezomib Krka. Zaleca się również by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem Bortezomib Krka. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem Bortezomib Krka należy przerwać od razu po wystąpieniu jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub od razu po wystąpieniu jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4). Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie produktem Bortezomib Krka można ponownie rozpocząć w dawce o 25% mniejszej (dawka 1,3 mg/m²pc. zmniejszona do 1,0 mg/m²pc.; dawka 1,0 mg/m²pc. zmniejszona do 0,7 mg/m²pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub pojawią się ponownie po podaniu najmniejszej dawki, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Bortezomib Krka, chyba że korzyści z leczenia są wyraźnie większe, niż ryzyko stosowania.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

U pacjentów, u których wystąpił ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu należy postępować zgodnie ze wskazówkami zawartymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.4). Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą otrzymać leczenie produktem Bortezomib Krka tylko po wnikliwej ocenie stosunku ryzyka do korzyści wynikających z leczenia.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu.*

Stopień neuropatii	Dostosowanie dawkowania
Stopnia 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów głębokich ze ścięgien lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak
Stopnia 1. z bólem lub Stopnia 2. [objawy umiarkowane; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ADL)]**	Zmniejszenie dawki produktu Bortezomib Krka do 1,0 mg/m ² pc. lub Zmiana schematu leczenia produktem Bortezomib Krka na 1,3 mg/m ² pc. raz w tygodniu.
Stopnia 2. z bólem lub Stopnia 3. [ciężkie objawy; ograniczające czynności życia codziennego (ADL) w zakresie samoopieki***]	Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Krka do momentu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie produktem Bortezomib Krka należy rozpocząć ponownie po zmniejszeniu dawki do 0,7 mg/m ² pc., raz w tygodniu.
Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natychmiastowa interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Krka.

* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE v 4.0.

** Złożone czynności życia codziennego (ang. Instrumental Activities of Daily Living): odnosi się do przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, używania pieniędzy itp.;

*** Czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (ang. Self care Activities of Daily Living): odnosi się do kąpieli, ubierania się i rozbierania, samodzielnego jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków, stanu nieobłożnego.

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m²pc. w dniu 4. cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka jako wlew dożylny trwający 1 godzinę po wstrzyknięciu produktu Bortezomib Krka.

Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie. Pacjenci, którzy uzyskali pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od momentu stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to wymagałoby leczenia dłuższego niż 8 cykli. Pacjenci, u których stężenia paraproteiny nadal zmniejszają się po 8 cyklach mogą również kontynuować leczenie tak długo jak odpowiadają na leczenie i jest ono tolerowane.

W celu uzyskania dodatkowych informacji o pegylowanej liposomalnej doksorubicynie, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Skojarzona terapia z deksametazonem

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle. W celu uzyskania dodatkowych informacji o deksametazonie, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Podczas dostosowywania dawki produktu Bortezomib Krka w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej dotyczącymi monoterapii.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Sześciotygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 produkt Bortezomib Krka podaje się dwa razy w tygodniu w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. W trakcie cykli 5-9 produkt Bortezomib Krka podaje się raz w tygodniu w dniach: 1., 8., 22. i 29.

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zarówno melfalan, jak i prednizon należy podawać doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. w pierwszym tygodniu każdego cyklu leczenia produktem leczniczym Bortezomib Krka.

Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Bortezomib Krka w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Krka podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	--	--	Dzień 4.	Dzień 8.	Dzień 11.	Przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 25.	Dzień 29.	Dzień 32.	Przerwa w stosowaniu

M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	--	--	Przerwa w stosowaniu	--	--	--	--	Przerwa w stosowaniu
Bortezomib Krka podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	--	--	--	Dzień 8		Przerwa w stosowaniu	Dzień 22.		Dzień 29.		Przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	--		Przerwa w stosowaniu	--				Przerwa w stosowaniu

Bz = bortezomib; D = Dzień; M = melfalan; P = prednizon

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Tabela 3: Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii produktem Bortezomib Krka w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> - Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
- Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Krka
- Jeżeli kilka dawek produktu Bortezomib Krka w cyklu zostanie wstrzymanych (> 3 dawek w schemacie stosowania produktu dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki w schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę produktu Bortezomib Krka należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.)
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i>	Terapię produktem Bortezomib Krka należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie Bortezomib Krka można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktem Bortezomib Krka wg schematu przedstawionego w Tabeli 1.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja terapii)

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8, 9., 10. i 11. cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka.

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka.

Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1 – 14 i jeśli dawka jest tolerowana można ją zwiększyć następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2 (patrz Tabela 4).

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle.

Tabela 4: Dawkowanie w terapii skojarzonej produktem Bortezomib Krka u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Bz + Dx	Cykle 1 to 4			
	Tydzień	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4,	Dzień 8, 9, 10, 11	-
Bz + Dx + T	Cykl 1			
	Tydzień	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
	T 50 mg	Na dobę	Na dobę	-
	T 100 mg ^a	-	-	Na dobę
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8, 9, 10, 11	-
	Cykle 2 to 4^b			
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
	T 200 mg ^a	Na dobę	Na dobę	Na dobę
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8,9,10,11	-

Bz = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

^a Dawka talidomidu jest zwiększana do 100 mg od 3 tygodnia 1 cyklu jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana, a następnie do 200 mg począwszy od 2 cyklu, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.

^b Do 6 cykli można podać pacjentom osiągającym co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania dawki produktu Bortezomib Krka, należy przestrzegać określonych dla monoterapii zaleceń modyfikacji dawki..

Ponadto, gdy Bortezomib Krka podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych leków w razie pojawienia się objawów toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. *Mantle Cell Lymphoma*, MCL)

Terapia skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP)

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres określa się jako jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli leczenia produktem Bortezomib Krka, chociaż pacjentom z potwierdzoną pierwszą odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle leczenia produktem Bortezomib Krka. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka: rytuksymab w dawce 375 mg/m²pc., cyklofosamid w dawce 750 mg/m²pc. i doksorubicyna w dawce 50 mg/m²pc.

Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m²pc. w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia produktem Bortezomib Krka.

Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu.

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$
- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$, u pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledziony
- Stężenie hemoglobiny $\geq 8\text{ g/dl}$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy.

Leczenie produktem Bortezomib Krka należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . (patrz także punkt 4.4). Dostosowanie dawki patrz poniższa Tabela 5. Zgodnie z lokalną praktyką w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w razie powtarzających się opóźnień w podaniu cykli. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi.

Tabela 5: Dostosowanie dawkowania podczas terapii pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
- Neutropenia stopnia ≥ 3 . z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000$ na μl	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Krka do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofili wyniesie ≥ 750 na μl a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000$ na μl . - Jeśli po wstrzymaniu stosowania produktu Bortezomib Krka toksyczność nie ustąpi, jak określono powyżej, należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Krka. - Jeśli toksyczność ustąpi np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofili ≥ 750 na μl a

	liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000$ na μl , Bortezomib Krka można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ na $1\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ lub z $1\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ na $0,7\text{ mg/m}^2\text{pc.}$).
- Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000$ na μl lub bezwzględna liczba neutrofili wynosi < 750 na μl w dniu podania dawki produktu Bortezomib Krka (innym niż dzień 1. każdego cyklu)	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Krka
<i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 związany ze stosowaniem Bortezomibu Krka</i>	Terapię produktem Bortezomib Krka należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 2. lub niższego. Następnie Bortezomib Krka można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ na $1\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ lub z $1\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ na $0,7\text{ mg/m}^2\text{pc.}$). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu Bortezomib Krka według schematu przedstawionego w Tabeli 1.

Ponadto, gdy Bortezomib Krka podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie pojawienia się toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszcza.

Brak badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami leków cytostatycznych w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego nie można określić zaleceń dawkowania dla tej populacji pacjentów.

W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% było w wieku powyżej 75 lat.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie zgodne ze schematami BzR-CAP oraz R-CHOP było gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, produkt Bortezomib Krka należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce $0,7\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do $1,0\text{ mg/m}^2\text{pc.}$, lub dalsze zmniejszenie dawki do $0,5\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ (patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	$\leq 1,0 \times \text{GGN}$	$> \text{GGN}$	Brak

	> 1,0x-1,5x GGN	Jakakolwiek	Brak
Umiarkowane	> 1,5x-3x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę produktu Bortezomib Krka do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu leczenia. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc, lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5
Ciężkie	> 3x GGN	Jakakolwiek	

Skróty: AspAT = Aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy.

* W oparciu o klasyfikację zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt Bortezomib Krka należy podawać po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania wyłącznie roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

Bortezomib Krka, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

Produktu Bortezomib Krka nie należy podawać inną drogą. Stwierdzono zgony po podaniu dooponowym.

Wstrzyknięcie dożylnie

Bortezomib Krka, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się wyłącznie dożylnie. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu Bortezomib Krka powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Jeśli produkt Bortezomib Krka podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza.

Jeśli produkt Bortezomib Krka stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić pozostałe przeciwwskazania wymienione w Charakterystykach Produktów Leczniczych tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli produkt Bortezomib Krka stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bortezomib Krka sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich Charakterystykach Produktów Leczniczych. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Produkt Bortezomib Krka proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się wyłącznie dożylnie a produkt Bortezomib Krka proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Krka dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8). Z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często podczas leczenia bortezomibem obserwowano toksyczność hematologiczną (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do wartości wyjściowych w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsza stwierdzona liczba płytek krwi wynosiła średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości zależało od liczby płytek krwi przed leczeniem: jeśli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000 na μl , u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi $\leq 25\,000$ na μl , w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi wynosiła poniżej 10 000 na μl . Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000 na μl , tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi $\leq 25\,000$ na μl .

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia ≥ 3 w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą otrzymującą inne leczenie (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BzR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP) a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W grupie BzR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μl , jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia produktem Bortezomib Krka należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z MCL, stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez

dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BzR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami w celu leczenia toksyczności hematologicznych można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu (patrz punkt 4.2).

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących Bortezomib Krka zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomibem z melfalanem i prednizonem w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalanem z prednizonem (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BzR-CAP i 1,2% w grupie R-CHOP (patrz punkt 4.8).

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z produktem Bortezomib Krka, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicieli WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z produktem Bortezomib Krka. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić produkt Bortezomib Krka w razie rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipoestezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki lub schematu stosowania produktu Bortezomib Krka (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących produkt Bortezomib Krka w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI). U pacjentów, u których wystąpi PRES zaleca się odstawienie produktu Bortezomib Krka.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznanej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii produktem Bortezomib Krka.

W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki produktu Bortezomib Krka i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół lizy guza

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym metabolizmie CYP2D6.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na

farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [CI_{90%} (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjentów należy wnikliwie obserwować, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, będącego silnym inhibitorem CYP2C19 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), nie stwierdzono znamionnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i ziołem dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie). Na podstawie danych od 7 pacjentów wykazano brak istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bortezomibu.

Badania interakcji lekowych oceniające wpływ oddziaływania między melfalanem i prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) wykazały zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano zarówno hipo-, jak i hiperglikemię. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem Bortezomib Krka może być konieczne wnikliwe monitorowanie stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogennego wpływu bortezomibu.

Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu Bortezomib Krka nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli produkt Bortezomib Krka jest stosowany u kobiety w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy poinformować ją o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogenym, który może spowodować ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub u kobiet, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie warunki „Programu Zapobiegania Ciążę Thalidomide”. Pacjenci leczeni produktem Bortezomib Krka w skojarzeniu z talidomidem powinni postępować zgodnie z zasadami wyżej wymienionego programu. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego talidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka kobiecego. Z powodu możliwych ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia produktem Bortezomib Krka należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań bortezomibu dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib Krka może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie produktu Bortezomib Krka może bardzo często wiązać się z wystąpieniem zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń i niedociśnienia związanego ze zmianą pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i należy im odradzić prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem to niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatia autonomiczna.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Wymienione w Tabeli 7. działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Zawarte w Tabeli 7 działania niepożądane pochodzą łącznie od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m². W sumie 3 974 pacjentów otrzymywało bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 7 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1.

Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych i wszystkie działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu niezależnie od wskazania[#]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia	Często	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*

pasożytnicze	Niezbyt często	zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakteriemia (w tym <i>staphylococcus</i>), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem, zakażenie zęba*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epstein-Barr'a, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość *
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#
	Rzadko	rozsiiane wykrzepianie śródnaczyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym płamica małopłytkowa)#, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidozą, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B12, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok śródmózgowy*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillain-Barré#, polineuropatia demielinizacyjna#
Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, gradówka#, zapalenie powieki#, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie)*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatanie serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*

Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, błądność, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit oraz śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność przewodu pokarmowego (w tym niedrożność jelita)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrzężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza

	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowożuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia nerek*
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*

	Rzadko	zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie*, zapalenie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Blood gases abnormal*, Electrocardiogram abnormalities (inc QT prolongation)*, International normalised ratio abnormal*, Gastric pH decreased, Platelet aggregation increased, Troponin I increased, Virus identification and serology*, Urine analysis abnormal*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	Aktywacja makrofagów

* określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin wg. MedDRA

działania niepożądane niezależne od wskazania stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), do którego włączono 240 pacjentów leczonych bortezomibem w zalecanej dawce 1,3 mg/m² w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP) w porównaniu z 242 pacjentami leczonymi rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP] był relatywnie zbieżny z obserwowanym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano poniżej. Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania terapii skojarzonej (BzR-CAP) to zakażenie WZW B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobne częstości występowania tych zdarzeń w obu ramionach badania wskazują, że nie można przypisać tych działań niepożądanych do samego bortezomibu. Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa czuciowa neuropatia, nadciśnienie, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów.

W Tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, z podobną lub większą częstością w ramieniu BzR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowym ze składnikami terapii BzR-CAP. Dołączono także działania niepożądane stwierdzone w ramieniu BzR-CAP, które badacze uznali za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z bortezomibem na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 8 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 16.

Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych BzR-CAP w badaniu klinicznym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc*
	Często	posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (w tym postać rozsiana i oczna), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne *, zakażenie górnych/dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła*
	Niezbyt często	zakażenie WZW typu B*, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	trombocytopenia*, neutropenia z gorączką, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość*
	Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	hipokaliemia*, nieprawidłowa glikemia*, hiponatremia*, cukrzyca*, retencja płynów
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia snu*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	brak równowagi autonomicznego układu nerwowego
Zaburzenia oka	Często	nieprawidłowe widzenie*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*
	Niezbyt często	zawroty głowy*, zaburzenia słuchu (w tym głuchota)
Zaburzenia serca	Często	migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia*, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*
	Niezbyt często	zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie*, niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, kaszel*, czkawka
	Niezbyt często	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zapalenie jamy ustnej*, zaparcia
	Często	krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej)*, wzdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie jamy ustnej*, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia	Często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)

wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zaburzenia włosów*
	Często	świąd*, zapalenie skóry*, wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zakażenie dróg moczowych*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin wg. MedDRA

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

Szpiczak mnogi

Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej Bz+M+P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Bz + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie lek przeciwwirusowy.

Chłoniak z komórek płaszczka

Profilaktykę przeciwwirusową stosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w grupie BzR-CAP. Częstość półpaśca w grupie BzR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów niestosujących profilaktyki przeciwwirusowej w porównaniu z 3,6% pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przeciwwirusową (patrz punkt 4.4).

Zakażenie i reaktywacja wirusa HBV

Chłoniak z komórek płaszczka

Zakażenie wirusem HBV ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nieotrzymującej bortezomibu (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R- CHOP) oraz u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (BzR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW typu B była podobna u pacjentów w grupie BzR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% w porównaniu do 1,2%).

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

Poniższa tabela przedstawia częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych badań, w których bortezomib podawano w indukcji leczenia w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz deksametazonem i talidomidem i (badanie MMY-3010):

Tabela 9: Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Częstość PN (%)				
PN każdego stopnia	3	15	12	45
≥ PN Stopnia 2.	1	10	2	31
≥ PN Stopnia 3.	<1	5	0	5

Rezygnacja z leczenia z powodu PN (%)	<1	2	1	5
---------------------------------------	----	---	---	---

VDDx = winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; BzDx = bortezomib, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; BzTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; PN = neuropatia obwodowa

Uwaga: Neuropatia obwodowa obejmuje następujące terminy: neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa i polineuropatia.

Chłoniak z komórek płaszczka

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 w schematach leczenia skojarzonego, w którym bortezomib podawano razem z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CAP):

Tabela 10: Częstość obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 wg toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Częstość PN (%)		
Wszystkie stopnie PN	30	29
≥ Stopień 2 PN	18	9
≥ Stopień 3 PN	8	4
Przerwanie leczenia z powodu PN (%)	2	< 1

BzR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; R-CHOP = rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; PN = neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa obejmuje preferowane określenia: czuciowa neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa, ruchowa neuropatia obwodowa i czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

42,9% pacjentów otrzymujących leczenie wg schematu BzR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat oba schematy leczenia BzR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BzR-CAP wystąpiły u 68% w porównaniu do 42% w grupie R-CHOP.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego leczono ponownie bortezomibem (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym) stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do działań niepożądanych (wszystkich stopni) należały: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8.5%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie po zastosowaniu dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem. Wyniki badań nieklinicznych dotyczących farmakologii bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w punkcie 5.3.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. Po przedawkowaniu należy uważnie monitorować czynności życiowe u pacjenta oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (takie jak podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG01.

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF- κ B)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- κ B jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z badań wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Działanie to stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (MMY-3002 VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bortezomibu ($1,3 \text{ mg/m}^2$ podawanego dożylnie), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m^2) i prednizonem (60 mg/m^2), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. *time to progression*, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m^2) z prednizonem (60 mg/m^2). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub niedopuszczalnego poziomu toksyczności leku dla pacjenta. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% było mężczyzn, 88% było rasy kaukaskiej a mediana punktacji stanu wydolności wg Karnofsky wyniosła u pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/Lekkich łańcuchów w 63%/25%/8% przypadkach, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l , a mediana liczby płytek krwi wyniosła $221,5 \times 10^9/\text{l}$. Podobny odsetek pacjentów miał klirens kreatyniny $\leq 30 \text{ ml/min}$ (3% w każdej z grup).

Analiza pośrednia przeprowadzona w trakcie badania wykazała, że spełnione zostały założenia dla głównego punktu końcowego badania – czasu do progresji choroby – i pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę terapii na Bz+M+P. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiące. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiące. Stwierdzono znamienne statystycznie ($\text{HR} = 0,695$; $p = 0,00043$) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej Bz+M+P pomimo następujących po nich terapii obejmujących schematy oparte o bortezomib. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej Bz+M+P wyniosła 56,4 miesiące w porównaniu z 43,1 dla grupy terapeutycznej M+P. Wyniki analizy skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 11:

Tabela 11: Wyniki analizy skuteczności po końcowej aktualizacji przeżywalności w badaniu VISTA

Punkt końcowy badania skuteczności terapii	B + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli *		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,695 (0,567-0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja^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)
wartość p ^d	< 10 ⁻	
Zmniejszenie stężenie osoczkowego białka monoklonalnego populacja ^g n=667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Czas do następnej terapii		
Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
wartość p ^c	<0,000001	

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: Beta2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru. Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VMP.

^c Nominalna wartość p otrzymana w oparciu o test logarytmicznych rang dopasowany do czynników stratyfikacji Beta2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

^d Wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-Mantel-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji.

^e Populacja pacjentów podatnych na leczenie dotyczy pacjentów, u których możliwy był pomiar zaawansowania choroby na początku badania.

^f CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa. Kryteria EBMT.

^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.

* Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę trwania obserwacji w 60,1 miesiący

mo: miesiące

CI = Przedział ufności

Pacjenci, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
Przeprowadzono dwa randomizowane, otwarte wieloośrodkowe badania III Fazy (IFM-2005-01, MMY-3010) w celu wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu w podwójnym i potrójnym skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, jako indukcja leczenia przed przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim.

W badaniu IFM-2005-01 bortezomib skojarzony z deksametazonem [BzDx, n=240] porównano ze skojarzeniem winkrystyna- doksorubicyna-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacjenci w grupie BzDx otrzymali cztery 21 dniowe cykle, każdy składający się z bortezomibu (1,3 mg/m² podawany dożylnie dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., i 11.), oraz deksametazonu (40 mg/dobę doustnie w dniach 1. do 4. i dniach 9. do 12., w cyklach 1 i 2, oraz w dniach 1. do 4. w cyklach 3 i 4).

Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BzDx; większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało cytogenetykę wysokiego ryzyka. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BzDx. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia w obu grupach wyniosła 4. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi pełnej lub prawie pełnej

(CR+nCR) uzyskany po indukcji leczenia. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie otrzymującej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), przeżycie bez progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populacja)	N=242 (ITT populacja)	
<i>RR (po indukcji)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	14.6 (10.4, 19.7) 77.1 (71.2, 82.2)	6.2 (3.5, 10.0) 60.7 (54.3, 66.9)	2.58 (1.37, 4.85); 0.003 2.18 (1.46, 3.24); <0.001
<i>RR (po przeszczepieniu)^b</i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37.5 (31.4, 44.0) 79.6 (73.9, 84.5)	23.1 (18.0, 29.0) 74.4 (68.4, 79.8)	1.98 (1.33, 2.95); 0.001 1.34 (0.87, 2.05); 0.179

CI = przedział ufności; CR = pełna odpowiedź; nCR = prawie pełna odpowiedź; ITT (ang. *intent to treat*) = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR = odsetek odpowiedzi; Bz= bortezomib; BzDx = bortezomib, deksametazon; VDDx = winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź, OR = iloraz szans;

* Pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla odsetków odpowiedzi w oparciu o estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość-p wg testu Cochran Mantel-Haenszel.

^b Odnosi się do odsetków odpowiedzi po drugim przeszczepie dla pacjentów, którzy przeszli drugi przeszczep (42/240[18%] w grupie BzDx i 52/242[21%] w grupie VDDx).

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść indukcji terapii zawierającej B.

W badaniu MMY-3010 indukcję leczenia bortezomibem w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BzTDx, n=130] porównano z terapią talidomid-deksametazon [TDx, n=127]. Pacjenci w grupie BzTDx otrzymali sześć 4-tygodniowych cykli, w każdym cyklu pacjenci otrzymali bortezomib (1,3 mg/m² podawany dwa razy w tygodniu w dniach 1, 4, 8 i 11, z 17-dniową przerwą od 12 do 28 dnia), deksametazon (40 mg podawany doustnie w dniach 1 do 4 i dniach 8 do 11), oraz talidomid (podawany doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14, zwiększanej do 100 mg w dniach 15-28 a następnie do 200 mg na dobę). Przeszczepienia autologiczne hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach BzTDx i TDx). Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła odpowiednio 57 i 56 lat w grupach BzTDx i TDx, 99% w porównaniu do 98% pacjentów było rasy białej a 58% w porównaniu do 54% to mężczyźni. W grupie BzTDx 12% pacjentów sklasyfikowano cytogenetycznie jako pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu do 16% pacjentów w grupie TDx. Mediana długości leczenia wyniosła 24 tygodnie, a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 6 i była taka sama dla każdej z grup. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności badania były odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu oraz odsetki CR+nCR po indukcji i po przeszczepieniu. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie otrzymującej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu PFS, OS i TTP. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności badania MMY-3010

Punkty końcowe	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populacja)	N=127 (ITT populacja)	

*RR (po indukcji)			
CR+nCR	49.2 (40.4, 58.1)	17.3 (11.2, 25.0)	4.63 (2.61, 8.22); < 0.001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	84.6 (77.2, 90.3)	61.4 (52.4, 69.9)	3.46 (1.90, 6.27); < 0.001 ^a
*RR (po przeszczepieniu)			
CR+nCR	55.4 (46.4, 64.1)	34.6 (26.4, 43.6)	2.34 (1.42, 3.87); 0.001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	77.7 (69.6, 84.5)	56.7 (47.6, 65.5)	2.66 (1.55, 4.57); < 0.001 ^a

CI = przedział ufności; CR = pełna odpowiedź; nCR = prawie pełna odpowiedź; ITT (ang. *intent to treat*) = wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RR = odsetek odpowiedzi; B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = częściowa odpowiedź; OR = iloraz szans;

* Pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla odsetków odpowiedzi w oparciu o estymację Mantel-Haenszel zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość-p wg testu Cochran Mantel-Haenszel.

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść indukcji terapii zawierającej bortezomib.

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu (podawanego dożylnie) były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy (APEX), w których bortezomib z deksametazonem (Deks.), które obejmowało 669 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej za przynajmniej 2 programy terapii, i u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z nich.

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą bortezomibu spowodowało znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji, znamienne przedłużenie przeżywalności i znamienne zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz Tabela 14.). W rezultacie wcześniej planowanej tymczasowej analizy wyników badania komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy wyjściowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie bortezomibem. W następstwie tego wczesnego przedstawienia pacjentów mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesięcy. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w grupie otrzymującej bortezomib.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. *time to progression*, czas do progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej bortezomib. Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) były znamienne lepsze u pacjentów z grupy otrzymującej bortezomib.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet ocenił odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Za pomocą analizy wielowymiarowej stwierdzono, że odsetek odpowiedzi był niezależny do typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta, występowania delecji chromosomu 13. pary czy liczby i rodzaju programów wcześniejszego leczenia. U pacjentów poddanych 2 do 3 wcześniejszym programom leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 32% (10/32), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 7 programów leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 31% (21 na 67).

Tabela 14: Podsumowanie rezultatów leczenia w badaniach klinicznych III fazy (APEX) oraz II fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	Bz n=333 ^a	Deks. n=336 ^a	Bz n=132 ^a	Deks. n=119 ^a	Bz n=200 ^a	Deks. n=217 ^a	Bz n=202 ^a
TTP, dni [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-roczną przeżywalność, % [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
Najlepsza odpowiedź (%)	Bz n=315 ^c	Deks. n=312 ^c	Bz n=128	Deks. n=110	Bz n=187	Deks. n=202	Bz n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Mediana trwania odpowiedzi dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacja oceniana wg zamiaru leczenia (ang. *intent to treat*, ITT).

^b Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii; p<0,0001.

^c Populacja odpowiadająca na leczenie obejmuje pacjentów, u których początkowo stwierdzano objawy choroby i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadrat dostosowana do czynników stratyfikacyjnych; analiza według programu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii.

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

ND = nie dotyczy, NE = oszacowanie nie było wykonalne

TTP = Czas do progresji

CI = Przedział ufności

Bz = bortezomib; Deks = deksametazon

CR = Odpowiedź całkowita; nCR = Odpowiedź prawie całkowita

PR = Odpowiedź częściowa; MR = Odpowiedź minimalna

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie po monoterapii bortezomibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu jednocześnie z

bortezomibem. Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym bortezomibem mogli otrzymywać deksametazon. U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z bortezomibem. 18% pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

Bortezomib w terapii skojarzonej z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (badanie DOXIL-MMY-3001)

U 646 pacjentów przeprowadzono otwarte, randomizowane wieloośrodkowe badanie fazy III z grupami równoległymi porównujące bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w porównaniu z monoterapią bortezomibem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia i u których nie nastąpił postęp choroby podczas terapii opartej na antracyklinie. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był TTP a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były OS i ORR (CR+PR), z zastosowaniem kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Zdefiniowana w protokole analiza pośrednia (na podstawie 249 TTP przypadków) wyzwała wcześniejsze przerwanie badania z powodu skuteczności. Analiza pośrednia wykazała redukcję ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) u pacjentów leczonych skojarzeniem bortezomib i pegylowana liposomalna doksorubicyna. Mediana TTP wyniosła 6,5 miesięcy u pacjentów stosujących monoterapię bortezomibem w porównaniu do 9,3 miesięcy u pacjentów stosujących skojarzenie bortezomibu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Te wyniki, choć wczesne posłużyły do opracowania zdefiniowanej w protokole analizy końcowej.

Analiza końcowa OS dokonana po medianie czasu obserwacji wynoszącym 8,6 lat nie wykazała istotnych różnic w OS między ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesięcy (95% CI; 25,2-36,5 miesięcy) u pacjentów stosujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiące (95% CI; 28,9-37,1 miesięcy) u pacjentów stosujących skojarzoną terapię bortezomibem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

Przy braku jakiegokolwiek bezpośredniego porównania bortezomibu i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, przeprowadzono statystyczną analizę porównawczą (matched-pair analysis) w celu porównania wyników z nierandomizowanego ramienia badania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (faza II otwartego badania MMY-2045) z wynikami uzyskanymi w ramionach z zastosowaniem bortezomibu w monoterapii z innych randomizowanych badań fazy III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu.

Analiza porównawcza (matched-pair) jest statystyczną metodą, w której pacjenci w grupie terapeutycznej (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjenci z grupy porównawczej (np. bortezomib) stają się porównywalni dzięki indywidualnemu dopasowaniu osób badanych z uwzględnieniem czynników zakłócających. To minimalizuje wpływ stwierdzonych czynników zakłócających podczas oszacowywania rezultatów leczenia z zastosowaniem nierandomizowanych danych.

Zidentyfikowano 127 dopasowanych par pacjentów. Analiza wykazała poprawę ORR (CR+PR) (iloraz szans 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (iloraz ryzyka 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (iloraz ryzyka 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii bortezomibem.

Brak obszernych danych dotyczących powtórnego leczenia bortezomibem w nawrocie szpiczaka mnogiego. Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne II fazy (MMY-2036 RETRIEVE), bez grupy kontrolnej w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa wznowienia leczenia bortezomibem. W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (> 18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Pacjentów poddano ponownemu leczeniu w trakcie nawrotu choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) lub $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem z zachowaniem zalecanej ostrożności. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem

pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia bortezomibem w cyklach powtórnego leczenia.

Głównym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie, co oceniono za pomocą kryteriów EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) na powtórne leczenie u 130 pacjentów wynosił 38.5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego chłoniaka z komórek płaszczu (MCL)

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii bortezomibem, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP; n = 243) z terapią rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP; n = 244) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (Stopnia II, III lub IV). Pacjenci w ramieniu BzR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m²; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12.-21.), rytuksymab 375 mg/m² iv. w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² iv. w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² iv. w dniu 1.; i prednizon 100 mg/m² doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu leczenia bortezomibem. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w tygodniu 6. Otrzymali dodatkowe 2 cykle.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji w ocenie niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do progresji (TTP), czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TNT), długość okresu bez leczenia (TFI), całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były generalnie równoważne w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy białej a 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI) ≥ 3 , a 76% miało Stopień IV choroby. Długość terapii (mediana = 17 tygodni) i obserwacji (mediana = 40 miesięcy) były porównywalne między ramionami. W obu ramionach pacjenci stosowali terapię przez medianę 6 cykli a 14% badanych w grupie BzR-CAP i 17% pacjentów w grupie R-CHOP otrzymało dodatkowo 2 cykle. Większość pacjentów w obu grupach ukończyło leczenie, 80% w grupie BzR-CAP a 82% w grupie R-CHOP. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 15:

Tabela 15: Wyniki skuteczności z badania LYM-3002

Punkt końcowy skuteczności	BzR-CAP	R-CHOP	
liczba pacjentów ITT	243	244	
Przeżycie bez progresji (IRC)^a			
Zdarzenia n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79)
Mediana ^c (95% CI) (miesiące)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	Wartość p ^d < 0,001
Wskaźnik odpowiedzi			
liczba pacjentów z odpowiedzią	229	228	
Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p ^g = 0,007
Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p ^g = 0,275

^a Wg oceny niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC) (tylko dane radiologiczne).

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby. Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzR-CAP.

^c Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

^d Na podstawie testu logarytmicznych rang dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia

zaawansowania choroby.

- e Zastosowano oszacowanie Mantela-Haenszela ilorazu szans dopasowanego do tabeli stratyfikacyjnych, z ryzykiem IPI i stopniem zaawansowania choroby jako czynników stratyfikacji. Wartość ilorazu szans (OR) ryzyka większa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzR-CAP.
 - f Obejmuje wszystkie CR+CRu, wg IRC, szpik kostny i LDH.
 - g Wartość P otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby.
 - h Obejmuje wszystkie radiologiczne CR+CRu+PR wg IRC niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego i LDH.
- CR = pełna odpowiedź; CRu = pełna odpowiedź niepotwierdzona; PR = częściowa odpowiedź; CI = przedział ufności, HR = współczynnik ryzyka; OR = iloraz szans; ITT (ang. *intent to treat*) = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesięcy w grupie BzR-CAP i 16,1 miesięcy w grupie R-CHOP (współczynnik ryzyka [HR]=0,51; $p < 0,001$). Statystycznie znamienne przewagę ($p < 0,001$) na korzyść grupy leczonej BzR-CAP w porównaniu do grupy R-CHOP stwierdzono dla TTP (mediana 30,5 w porównaniu do 16,1 miesięcy), TNT (mediana 44,5 w porównaniu do 24,8 miesięcy) i TFI (mediana 40,6 w porównaniu do 20,5 miesięcy). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 42,1 miesięcy w grupie BzR-CAP w porównaniu z 18 miesiącami w grupie R-CHOP. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był o 21,4 miesięcy dłuższy w grupie BzR-CAP (mediana 36,5 miesięcy w porównaniu do 15,1 miesięcy w grupie R-CHOP). Kończącą analizę całkowitego przeżycia przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 82 miesiące. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 90,7 miesięcy w grupie BzR-CAP w porównaniu z 55,7 miesiącami w grupie R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Stwierdzona końcowa różnica median całkowitego przeżycia pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi wyniosła 35 miesięcy.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie otwarte, nierandomizowane I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, ani w szczególności bortezomib nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych pacjentów leczonych dawkami 1,6 mg/m² raz w tygodniu i 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu stwierdzono odpowiedź na leczenie mierzoną odpowiedzią hematologiczną (białko-M) u 67,3% badanych (w tym 28,6% z całkowitą remisją). Dla tych grup dawkowych połączony 1-roczyń wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Jednoramienne badanie fazy II, aktywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzone przez Pediatryczną Grupę Onkologiczną oceniało działanie dodania bortezomibu do wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii u dzieci i młodych dorosłych pacjentów z nowotworami limfoidalnymi (białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B [ALL], ALL z komórek T i chłoniak limfoblastyczny z komórek T [LL]). Skuteczny schemat wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii podawano w 3 blokach. Bortezomib podawano tylko w blokach 1 i 2 by uniknąć możliwej kumulacji toksycznych działań jednocześnie podawanych leków w bloku 3.

Całkowitą odpowiedź (CR) oceniano na zakończenie bloku 1. U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania ($n = 27$) odsetek CR wyniósł 67% (95% CI: 46, 84); 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 44% (95% CI: 26, 62). U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18-36 miesięcy od rozpoznania ($n = 33$) odsetek CR wyniósł 79% (95% CI: 61, 91) a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 73% (95% CI: 54, 85). Odsetek CR u pacjentów z pierwszym nawrotem ALL z komórek T ($n = 22$;) wyniósł 68% (95% CI: 45, 86) a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 67% (95% CI: 42, 83). Raportowanych danych o skuteczności nie uznaje się za wiążące (patrz punkt 4.2).

Stu czterdziestu (140) pacjentów z ALL lub LL włączono do badania i oceniono pod względem bezpieczeństwa stosowania; mediana wieku wyniosła 10 lat (zakres 1 do 26). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, gdy bortezomib dodano do standardowego pediatrycznego schematu podstawowego. Następujące reakcje niepożądane (stopnia ≥ 3 .) stwierdzono częściej w schemacie zawierającym bortezomib w porównaniu z wcześniejszym badaniem

kontrolnym, w którym podawano sam schemat podstawowy w bloku 1: obwodowa czuciowa neuropatia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); niedotlenienie (8% versus 2%). Brak danych o możliwych następstwach lub częstości ustąpienia neuropatii obwodowej w tym badaniu. Stwierdzano także częściej zakażenia stopnia ≥ 3 . z neutropenią (24% versus 19% w bloku 1 i 22% versus 11% w bloku 2), zwiększoną aktywność ALAT (17% versus 8% w bloku 2), hipokaliemię (18% versus 6% w bloku 1 i 21% versus 12% w bloku 2) i hiponatremię (12% versus 5% w bloku 1 i 4% versus 0 w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² lub 1,3 mg/m² (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczowe mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki 1,0 mg/m² i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m².

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m² lub 1,3 mg/m² pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie zależała od stężenia produktu.

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450 uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2. Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie są hydroksylowane do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l na godzinę po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² oraz od 15 do 32 l na godzinę i od 18 do 32 l na godzinę po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m².

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu Fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia, po zastosowaniu dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m².

Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 6).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia, którzy byli klasyfikowani zgodnie z wartością klirensu kreatyniny (CrCL) do

następujących grup: prawidłowa czynność ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=12$), łagodne zaburzenia ($\text{CrCL}=40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=10$), umiarkowane zaburzenia ($\text{CrCL}=20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=9$) i ciężkie zaburzenia ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n=3$). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie ($n=8$). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 mg/m^2 bortezomibu dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne bortezomibu (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup pacjentów (patrz punkt 4.2).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając 104 dzieciom i młodzieży (2-16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m^2 dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) L/h/m^2 , objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) L/m^2 , a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu skorygowany pod względem pc. u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 $\mu\text{g/ml}$, wykazał dodatnią aktywność klastogenną (powodował strukturalne aberracje chromosomów). Bortezomib nie działał genotoksycznie w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania dotyczące rozwoju działania toksycznego, przeprowadzone na szczurach i królikach, wykazały śmiertelne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność, ale przeprowadzono ocenę tkanek układu rozrodczego w badaniach oceniających ogólne właściwości toksyczne. W trwającym 6 miesięcy badaniu na szczurach zaobserwowano działanie powodujące zwyrodnienie zarówno jąder, jak i jajników. Dlatego jest prawdopodobne, że bortezomib może wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, wykazano, że głównymi narządami na które działał lek były: przewód pokarmowy, co powodowało wymioty i (lub) biegunkę; tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co powodowało obwodowe cytopenie we krwi, zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego; obwodową neuropatię (obserwowaną u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwów oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zakończeniu podawania leku we wszystkich wymienionych docelowych tkankach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego.

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli występuje, to znaczenie dla człowieka jest nieznane.

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa na układ sercowo- naczyniowy wykazały, że podawane dożylnie dawki dwu-, trzykrotnie większe niż zalecana dawka kliniczna wyrażona w mg/m^2 , powodowały przyspieszenie akcji serca, zmniejszenie kurczliwości serca, niedociśnienie i zgon. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Azot*

*Azot jest obecny w końcowym produkcie (w górnej części fiolki), ale nie jest obecny w produkcie podawanym pacjentowi (w roztworze po rozpuszczeniu).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

3 lata

Roztwór po rozcieńczeniu:

Wykazano, że sporządzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiolce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba, że metoda otwierania/rozpuszczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

Jeżeli roztwór nie został zużyty natychmiast, to za czas i warunki jego przechowywania do czasu podania pacjentowi odpowiada osoba podająca produkt.

Całkowity czas przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego przed podaniem nie powinien być dłuższy niż 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zamknięta fiolka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rozcieńczeniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml ze szkła bezbarwnego typu I z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i zielonym zamknięciem typu flip-off, zawierająca 1 mg bortezomibu.

Wielkości opakowań: 1, 5 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib Krka jest produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas przygotowywania do użycia produktu Bortezomib Krka. W celu ochrony skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną. Kobiety w ciąży nie powinny sporządzać produktu Bortezomib Krka.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas przygotowywania produktu Bortezomib Krka, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Stwierdzano przypadki zgonów po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Produkt Bortezomib Krka w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się wyłącznie dożylnie a produkt Bortezomib Krka w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnio. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Krka dooponowo.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Produkt Bortezomib Krka musi być przygotowywany do użycia przez fachowy personel medyczny.

Zawartość każdej fiolki 5 ml produktu Bortezomib Krka musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, używając strzykawki 1 ml, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się precypitatu, roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie produktu leczniczego

Produkt Bortezomib Krka jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25334

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.09.2021