

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Sandoz, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (*Bortezomibum*) w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego.

Po rozpuszczeniu proszku w 3,5 ml, 1 ml otrzymanego roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.

Po rozpuszczeniu proszku w 1,4 ml, 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biały lub białawy proszek

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Bortezomib Sandoz w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany 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.

Bortezomib Sandoz 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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi rozpocząć i nadzorować wykwalifikowany lekarz z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib Sandoz musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

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

Monoterapia

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. trwającego 21 dni cyklu leczenia. Ten trzytygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono pełną remisję, otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia bortezomibem. Ponadto zaleca się, by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji, otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawki podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie bortezomibem należy przerwać po wystąpieniu jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub jakiegokolwiek toksycznego działania hematologicznego 4. stopnia, z wyjątkiem neuropatii, którą opisano niżej (patrz też punkt 4.4). Po ustąpieniu objawów działania toksycznego leczenie bortezomibem można wznowić stosując dawkę mniejszą o 25% (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc., a dawka 1,0 mg/m² pc. zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub wystąpią ponownie po podaniu najmniejszej dawki, może być konieczne zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) neuropatia obwodowa

U pacjentów, u których wystąpi ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane ze stosowaniem bortezomibu, należy postępować zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi w tabeli 1 (patrz punkt 4.4). Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po starannej ocenie stosunku ryzyka do korzyści.

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

Stopień nasilenia neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (bezbobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez bólu lub utraty sprawności	Nie ma
Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (umiarkowane objawy; ograniczające złożone czynności życia codziennego [ang. <i>Activities of Daily Living</i> , ADL])**	Zmniejszenie dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² pc. lub zmiana schematu leczenia bortezomibem na 1,3 mg/m ² pc. raz w tygodniu
Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (silne objawy; ograniczenie czynności życia codziennego w zakresie samoopieki***)	Wstrzymanie leczenia bortezomibem do czasu ustąpienia objawów toksyczności. Po tym czasie wznowienie leczenia bortezomibem i zmniejszenie jego dawki do 0,7 mg/m ² pc. raz w tygodniu
Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Odstawienie bortezomibu

* Na podstawie modyfikacji dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego i doświadczeń zebranych po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu. Określenie stopni w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE wersja 4.0.

** *Złożone czynności życia codziennego* (ang. instrumental activities of daily living): dotyczą przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, pieniędzy itd.

*** Czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (ang. *self care activities of daily living*): dotyczą kąpieli, ubierania się i rozbierania, samodzielnego jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków, stanu nieobłożnego.

Leczenie skojarzone z pegylowaną liposomalną dokсорubicyną

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. trwającego 21 dni cyklu leczenia. Ten trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Pegylowaną liposomalną dokсорubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² pc. w 4. dniu cyklu leczenia bortezomibem, w jednogodzinnej infuzji dożylnej podawanej po wstrzyknięciu bortezomibu. Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej, jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie.

Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to wymaga leczenia dłuższego niż 8 cykli. Pacjenci, u których stężenie paraproteiny nadal zmniejsza się po 8 cyklach, również mogą kontynuować leczenie tak długo, jak długo tolerują leczenie i na nie odpowiadają.

Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej dokсорubicyny znajdują się w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Leczenie skojarzone z deksametazonem

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. trwającego 21 dni cyklu leczenia. Ten trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu 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 bortezomibem.

Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach leczenia skojarzonego mogą kontynuować to samo leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu znajdują się w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

W celu modyfikacji dawki bortezomibu w terapii skojarzonej należy postępować zgodnie z zaleceniami opisanymi wyżej dla monoterapii.

Szpiczak mnogi

I melfalan, i prednizon należy podawać doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia każdego cyklu bortezomibu.

Podaje się dziewięć cykli takiego leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie bortezomibu w leczeniu skojarzonym z melfalanem i prednizonem

Bortezomib podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg na m ²)	Dzień 1	-	-	Dzień 4	Dzień 8	Dzień 11	Przerwa w podawaniu	Dzień 22	Dzień 25	Dzień 29	Dzień 32	Przerwa w podawaniu
M (9 mg na m ²)	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	-	-	Przerwa w podawaniu	-	-	-	-	Przerwa w podawaniu
P (60 mg na m ²)												
Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg na m ²)	Dzień 1	-	-	-	Dzień 8		Przerwa w podawaniu	Dzień 22		Dzień 29		Przerwa w podawaniu
M (9 mg na m ²)	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	-		Przerwa w podawaniu	-				Przerwa w podawaniu
P (60 mg na m ²)												

B = bortezomib; M = melfalan, P = prednizon

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- toksyczność niehematologiczna powinna zmniejszyć się do stopnia 1. lub osiągnąć stopień wyjściowy

Tabela 3: Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli leczenia bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione podanie dawki
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i>	
• Jeśli w poprzednim cyklu obserwowano przedłużoną neutropenię stopnia 4. lub małopłytkowość, lub małopłytkowość z krwawieniem	Rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25% w kolejnym cyklu
• Jeśli w dniu podania dawki (innym niż dzień 1.) liczba płytek krwi wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub ANC wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Należy wstrzymać leczenie bortezomibem
• Jeśli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawki przy podawaniu dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy podawaniu raz w tygodniu)	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o jeden poziom (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)
<i>Toksyczność niehematologiczna ≥ 3. stopnia</i>	Leczenie bortezomibem należy wstrzymać do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do stopnia 1. lub stopnia wyjściowego. Następnie podawanie bortezomibu można wznowić ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). W przypadku związanego z leczeniem bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej, należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu wg tabeli 1.

ANC = bezwzględna liczba neutrofilów

Dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu znajdują się w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

Leczenie skojarzone z deksametazonem

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. trwającego 21 dni cyklu leczenia. Ten trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu 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 bortezomibem.

Podaje się cztery cykle takiego leczenia skojarzonego.

Leczenie skojarzone z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. trwającego 28 dni

cyklu leczenia. Ten czterotygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu 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 Bortezomib Sandoz.

Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14 i, jeśli dawka jest tolerowana, zwiększa się ją 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 leczeniu skojarzonym bortezomibem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Bortezomib + deksametazon	Cykle 1 - 4				
	Tydzień	1		2	3
	B 1,3 mg/m ²	Dni 1., 4.		Dni 8., 11.	Przerwa w podawaniu
Dx 40 mg	Dni 1., 2., 3., 4.		Dni 8., 9., 10., 11.	-	
Bortezomib + deksametazon + talidomid	Cykl 1				
	Tydzień	1	2	3	4
	B 1,3 mg/m ²	Dni 1., 4.	Dni 8., 11.	Przerwa w podawaniu	Przerwa w podawaniu
	T 50 mg	Na dobę	Na dobę		
	T 100 mg ^a	-	-	Na dobę	Na dobę
	Dx 40 mg	Dni 1., 2., 3., 4.	Dni 8., 9., 10., 11.	-	-
	Cykle 2 - 4^b				
	B 1,3 mg/m ²	Dni 1., 4.			Przerwa w podawaniu
	T 200 mg	Na dobę	Na dobę	Na dobę	Na dobę
	Dx 40 mg	Dni 1., 2., 3., 4.	Dni 8., 9., 10., 11.	-	-

B = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid

^a Dawkę talidomidu zwiększa się do 100 mg od 3. tygodnia cyklu 1. tylko jeśli dawka 50 mg jest tolerowana, a do 200 mg począwszy od cyklu 2., jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

Sposób dostosowania dawkowania bortezomibu z powodu neuropatii przedstawiono w tabeli 1.

Ponadto podczas stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych w razie wystąpienia objawów toksyczności, zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*)

Leczenie skojarzone z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP)

Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11., po którym następuje 10-dniowa przerwa w dniach 12-21. Ten trzytygodniowy okres uważa się za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Między podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się w infuzji dożylniej w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu bortezomibem: rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m².

Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu bortezomibu.

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofilów (ACN) powinna wynosić $\geq 1500/\mu\text{l}$
- 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 powinna zmniejszyć się do stopnia 1. lub osiągnąć stopień wyjściowy

Leczenie bortezomibem należy przerwać po wystąpieniu jakiegokolwiek niehematologicznego działania toksycznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub hematologicznego działania toksycznego stopnia ≥ 3 . (patrz także punkt 4.4). Dostosowanie dawki, patrz niżej tabela 5.

Czynniki stymulujące kolonie granulocytów można stosować zgodnie z lokalną praktyką w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w razie powtarzających się opóźnień w podaniu cykli. W celu leczenia małopłytkowości należy rozważyć przetoczenie płytek krwi, jeśli to wskazane klinicznie.

Tabela 5: Modyfikacje dawkowania podczas terapii pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione podanie dawki
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia ≥ 3. stopnia z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$ 	<p>Należy wstrzymać terapię bortezomibem na okres do 2 tygodni, aż wartość ANC wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po wstrzymaniu podawania bortezomibu toksyczność nie ustąpi jw., stosowanie bortezomibu należy przerwać. • Jeśli toksyczność ustąpi, tzn. bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, podawanie bortezomibu można wznowić, zmniejszając dawkę o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli w dniu podania dawki (innym niż dzień 1.) liczba płytek krwi wynosi $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ lub ANC wynosi $\leq 750/\mu\text{l}$ 	Należy wstrzymać terapię bortezomibem
<i>Toksyczność niehematologiczna ≥ 3. stopnia, którą uznaje się za spowodowaną przez bortezomib</i>	<p>Leczenie bortezomibem należy wstrzymać do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do stopnia 2. lub niższego. Następnie podawanie bortezomibu można wznowić ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).</p> <p>W przypadku związanego z leczeniem bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej, należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu wg tabeli 1.</p>

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych, które wskazywałyby na konieczność dostosowywania dawki bortezomibu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka.

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

W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Pacjenci drugiej grupy gorzej tolerowali oba schematy leczenia (BR-CAP i R-CHOP), patrz punkt 4.8.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby dostosowywanie dawki nie jest konieczne i należy im podawać dawkę zalecaną. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka początkowa bortezomibu powinna być zmniejszona do 0,7 mg/m² pc. na wstrzyknięcie w pierwszym cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta, można rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² pc. (patrz tabela 6 oraz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 6. Zalecone dostosowanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby*	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Modyfikacja dawki początkowej
Lekkie	≤1,0 x GGN	>GGN	Bez zmian
	>1,0 – 1,5 x GGN	Dowolna	Bez zmian
Umiarkowane	>1,5 – 3 x GGN	Dowolna	Zmniejszenie dawki bortezomibu do 0,7 mg/m ² w pierwszym cyklu leczenia. Rozważenie zwiększenia dawki do 1,0 mg/m ² lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² w następnych cyklach, w zależności od tolerancji leczenia.
Ciężkie	>3 x GGN	Dowolna	

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

* na podstawie klasyfikacji zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (lekkie, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) >20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną, dlatego dostosowanie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niepoddawanych dializie (CrCL <20 ml/min/1,73 m² pc.). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, bortezomib należy podawać po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Bortezomib można podawać dożylnie lub podskórną. Instrukcja przygotowania roztworu znajduje się w punkcie 6.6.

Bortezomibu nie należy podawać żadną inną drogą. Podanie dooponowe prowadziło do zgonu.

Wstrzyknięcie dożylnie

Roztwór z bortezomibem podaje się w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolus) do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu bortezomib powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Wstrzyknięcie podskórne

Roztwór z bortezomibem podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnym, pod kątem 45-90°. Podczas kolejnych wstrzyknięć należy zmieniać strony.

W razie wystąpienia miejscowych reakcji po wstrzyknięciu podskórnym, można albo podawać podskórnym roztwór z bortezomibem o mniejszym stężeniu (3,5 mg bortezomibu należy rozpuścić do uzyskania roztworu 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml), albo zmienić sposób podawania na wstrzyknięcie dożylnie.

Jeśli bortezomib 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 osierdzia.

Jeśli bortezomib stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić dodatkowe przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli bortezomib stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem należy zapoznać się z ChPL tych produktów leczniczych. W razie stosowania talidomidu konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na wykluczenie ciąży i stosowanie skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Bortezomib przeznaczony jest do podawania dożylnego lub podskórnego. Bortezomibu nie wolno podawać dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibu bardzo często występują objawy toksycznego działania na przewód pokarmowy, w tym nudności, biegunka, wymioty i zaparcie. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8). Z tego względu pacjentów z zaparciem należy uważnie kontrolować.

Toksyczność hematologiczna

Leczenie bortezomibem bardzo często wiąże się z toksycznością hematologiczną (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jednym z najczęstszych objawów toksyczności hematologicznej była przemijająca małopłytkowość. Liczba płytek krwi była najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy przed następnym cyklem. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości.

W badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego najmniejsze liczby płytek krwi wynosiły średnio 40%

wartości początkowej, zaś w badaniu MCL wyniosły 50%. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi sprzed leczenia: jeżeli początkowa liczba była mniejsza niż 75 000/ μ l, u 90% z 21 pacjentów liczba płytek krwi podczas badania wynosiła \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów było to <10 000/ μ l. Jeśli zaś początkowa liczba płytek krwi była większa niż 75 000/ μ l, tylko u 14% z 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l. U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częściej (56,7% vs. 5,8%) notowano małopłytkowość stopnia \geq 3. w grupie leczonej bortezomibem (BR-CAP) niż w grupie nieleczonej bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BR-CAP i 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (BR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). Przetoczenia płytek krwi wykonano w grupie BR-CAP u 22,5% pacjentów, a w grupie R-CHOP u 2,9% pacjentów. Podczas leczenia bortezomibem notowano krwawienia z przewodu pokarmowego i śródmózgowe. Dlatego przed każdym podaniem bortezomibu należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Leczenie bortezomibem należy wstrzymać, jeśli liczba płytek krwi wynosi <25 000/ μ l, a w razie leczenia skojarzonego z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka dla krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby płytek krwi. Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z MCL obserwowano 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 przed następnym cyklem. W badaniu LYM-3002 czynniki stymulujące kolonie granulocytów stosowano u 78% pacjentów w ramieniu BR-CAP i u 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ u pacjentów z neutropenią ryzyko zakażeń jest zwiększone, należy obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy 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 leczonych bortezomibem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była większa u pacjentów otrzymujących bortezomib + melfalan + prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalanem + prednizonem (odpowiednio 14% vs. 4%).

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość półpaśca wyniosła 6,7% u pacjentów otrzymujących BR-CAP i u 1,2% otrzymujących R-CHOP (patrz punkt 4.8).

Uczynnienie wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i zakażenie

W razie jednoczesnego stosowania rytuksymabu i bortezomibu, przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HBV u pacjentów obarczonych ryzykiem zakażenia. W trakcie i po zakończeniu leczenia skojarzonego bortezomibem i rytuksymabem należy ściśle kontrolować, czy u nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B i pacjentów z takim zakażeniem w wywiadzie nie występują kliniczne i laboratoryjne objawy czynnego zakażenia HBV. Należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe. W celu uzyskania dalszych 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), prowadzącego do PML i zgonu. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej lub jednocześnie leczenie immunosupresyjne. 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 lub nasilone objawy neurologiczne albo objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML, pacjenta należy skierować do specjalisty w leczeniu PML i rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. W razie rozpoznania PML należy odstawić bortezomib.

Neuropatia obwodowa

Leczenie bortezomibem bardzo często wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki ciężkiej neuropatii ruchowej z obwodową neuropatią czuciową lub bez niej. Częstość neuropatii obwodowej zwiększa się na wczesnym etapie leczenia, a jej największe nasilenie obserwowano w 5. cyklu leczenia.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy neuropatii, takie jak odczucie pieczenia, przeczulica, niedoczulica, parestezja, odczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało dożylnie i podskórne podawanie bortezomibu, częstość neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 . wynosiła 24% w grupie otrzymującej wstrzyknięcia podskórne i 41% w grupie otrzymującej wstrzyknięcia dożylnie ($p=0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 . wystąpiła u 6% pacjentów otrzymujących bortezomib podskórnie w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylnej ($p=0,0264$). Częstość neuropatii obwodowej wszystkich stopni podczas podawania dożylnego była mniejsza we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021.

Pacjentów, u których występują nowe objawy lub nasilenie istniejącej neuropatii obwodowej, należy poddać badaniu neurologicznemu. Może być u nich konieczna zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania bortezomibu na podskórną (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie podtrzymujące.

U pacjentów otrzymujących bortezomib razem z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (tj. talidomid) należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie ortostatyczne i silne zaparcie z niedrożnością jelit. Liczba danych dotyczących neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wymienione działania niepożądane jest ograniczona.

Napady drgawkowe

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów bez drgawek lub padaczki w wywiadzie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka drgawek.

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie bortezomibem często wiąże się z niedociśnieniem ortostatycznym. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie małe do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym we strzyknięciu dożylnym) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów konieczne było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Niedociśnienie ortostatyczne nie było ściśle związane z infuzją bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale 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 podczas leczenia pacjentów z omdleniami w wywiadzie, otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie tętnicze lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. Leczenie niedociśnienia ortostatycznego może obejmować dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, nawodnienie pacjenta, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie wystąpienia zawrotów głowy, oszołomienia lub omdleń zasięgnęli porady lekarza.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)
Zgłaszano przypadki zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, w którym mogą występować napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia wzrokowe oraz neurologiczne. W celu potwierdzenia rozpoznania stosuje się metody obrazowania mózgu ze wskazaniem na rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging, MRI*). U pacjentów, u których wystąpi PRES, należy odstawić bortezomib.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zgłaszano nagły rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca może być zatrzymanie płynów. Stan pacjentów z czynnikami ryzyka lub z chorobą serca należy ściśle kontrolować.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT, ale nie ustalono związku przyczynowego.

Choroby płuc

U pacjentów otrzymujących bortezomib opisywano rzadkie przypadki 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 prowadziły do zgonu. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W razie wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (tj. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć odpowiednie leczenie. Przed kontynuowaniem leczenia bortezomibem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch) otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² pc. na dobę) w ciągłej infuzji przez 24 godziny z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie leczenia, a badanie zostało zakończone. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego z podawaniem dużej dawki cytarabiny (2 g/m² pc. na dobę) w ciągłej infuzji przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim często występują powikłania dotyczące nerek. Stan pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie kontrolować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Ekspozycja na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów z ciężkimi chorobami, otrzymujących bortezomib razem z innymi produktami leczniczymi, rzadko obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Do innych obserwowanych zaburzeń wątroby należą: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia i zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać nowotworowe komórki

plazmatyczne i komórki MCL, mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

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

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

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Niezbyt często obserwowano potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek. W razie wystąpienia ciężkich 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 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450. Ze względu na ograniczony udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu (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 we wstrzyknięciu dożylnym), wykazało na podstawie danych od 12 pacjentów średnie zwiększenie wartości AUC bortezomibu o 35% [CI_{90%} (1,032 do 1,772)]. Dlatego należy ściśle kontrolować stan pacjentów otrzymujących bortezomib razem z silnymi inhibitorami CYP3A4 (tj. ketokonazol, rytonawir).

W badaniu interakcji lekowych, oceniającym wpływ omeprazolu (silnego inhibitora CYP2C19) na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego we wstrzyknięciu dożylnym), nie stwierdzono na podstawie danych od 17 pacjentów znamiennego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego we wstrzyknięciu dożylnym) wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie wartości AUC bortezomibu o 45%. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 [tj. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)] ze względu na możliwość zmniejsza skuteczności.

W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ deksametazonu (słabszego induktora CYP3A4) na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego we wstrzyknięciu dożylnym), dane od 7 pacjentów nie wykazały istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bortezomibu.

Badanie interakcji lekowych, oceniające wpływ melfalanu z prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego we wstrzyknięciu dożylnym), wykazało na podstawie danych od 21 pacjentów zwiększenie średniej wartości AUC bortezomibu o 17%. Wyniku tego nie uznaje się za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące obserwowano niezbyt często hipoglikemię i często hiperglikemię. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe i otrzymujących bortezomib może być konieczne uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Nie zbadano w pełni teratogennego działania bortezomibu.

W badaniach nieklinicznych podawanie bortezomibu w maksymalnych dawkach tolerowanych przez ciężarne samice szczura i królika nie wykazano wpływu na rozwój zarodków i (lub) płodów. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Bortezomibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga jego podawania. Jeśli bortezomib stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, wywołującą ciężkie i zagrażające życiu wady rozwojowe. Stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie wymagania „programu zapobiegania ciąży (PZC)” dla produktów leczniczych zawierających talidomid. Pacjenci otrzymujący bortezomib 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. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, na czas leczenia bortezomibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań wpływu bortezomibu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podawanie bortezomibu może bardzo często spowodować wystąpienie zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń i niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych niezbyt często podczas leczenia bortezomibem należą: niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatia autonomiczna. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem są nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość, 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. Te działania niepożądane przedstawione w tabeli 7 pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5476 pacjentów, z których 3996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc.

Bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego otrzymywało łącznie 3974 pacjentów.

Działania niepożądane zostały wymienione niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 7 opracowano z zastosowaniem terminologii MedDRA w wersji 14.1.

W tabeli ujęto również działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tabela 7 Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub w terapii skojarzonej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*
	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 zakażenie gronkowcem), 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 Epsteina-Barr, 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*, gorączka neutropeniczna, zaburzenia krzepnięcia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna*
	Rzadko	Rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, nacieki limfocytarne
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy [#] , nadwrażliwość*
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół Cushinga*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi*,

		hipokalcemia*, nieprawidłowa aktywność enzymów
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza, niedobory masy ciała i wzrostu*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, zatrzymanie płynów
	Rzadko	Hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, zaburzenia metaboliczne, niedobór witamin B, niedobór witaminy B ₁₂ , dna moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia nastroju*, zaburzenie lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	Zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenie psychotyczne*, splątanie*, niepokój, głównie ruchowy
	Rzadko	Myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, urojenia, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia *, nerwoból*
	Często	Neuropatia ruchowa*, utrata przytomności (w tym omdlenie), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego*, 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*, neuralgia popółpaścowa, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omamy węchowe
	Rzadko	Krwotoczny udar mózgu*, krwotok śródczaszkowy (w tym krwotok podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, stan przedomdleniowy, 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
Zaburzenia oka	Często	Obrzęk oka*, zaburzenia widzenia*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie oka*, 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 nerwu wzrokowego [#] , zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego*
	Niezbyt często	Zaburzenie słuchu (w tym szумы uszne)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), odczucie dyskomfortu w uchu*
	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 lewo- i prawokomorowa)*, zaburzenia rytmu serca*, tachykardia*, kołatania 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), zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zahamowanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze *
	Niezbyt często	Incydent mózgowo-naczyniowy [#] , zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, zaczerwienienie skóry*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń krwionośnych, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	Zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bladeść, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, krwawienie z nosa, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe [#] , skurcz oskrzeli, POChP*, za mała zawartość tlenu we krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, świszczący oddech
	Rzadko	Niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność w pozycji leżącej, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, 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*, zaparcie
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym wylewy podśluzówkowe)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit oraz śledziony)*, zaburzenia w obrębie jamy ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność przewodu pokarmowego (w tym ileus)*, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie błony śluzowej żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym wywołane zakażeniem <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 czerwieni wargowej, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit*, rozrost dziąseł, megakolon, wydzielina z odbytu, powstawanie pęcherzy w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana rytmu wypróżnień, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce	
Zburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, zastój żółci
	Rzadko	Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budda-Chiari'ego, 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, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniaki, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, nadmierne pocenie, nocne poty, odleżyny#, trądzik*, powstawanie pęcherzy*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	Reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessnera, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone zaburzenia skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-kostny*
	Często	Skurcze 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 skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek*
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące dróg moczowych*, krwimocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	Podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwawienie z pochwy, ból narządów płciowych, zaburzenia wzrodu
	Rzadko	Zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie sromu
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, osłabienie
	Często	Obrzęki (w tym obrzęki obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	Ogólne pogorszenie stanu fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, odczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z cewnikiem naczyniowym*, zmiany pragnienia*, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, odczucie zmian temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	Zgon (również nagły), niewydolność wielonarządowa, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, zaburzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, pozasercowy ból w klatce piersiowej, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, odczucie ciała obcego
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Nieprawidłowa gazometria*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowa wartość INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*

Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Upadek, kontuzja
	Rzadko	Reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia, ból wywołany procedurami medycznymi, uszkodzenia popromienne*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	Aktywacja makrofagów

* więcej niż jeden preferowany termin (PT) wg MedDRA

działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) leczonych bortezomibem w zalecanej dawce 1,3 mg/m² pc. w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP) w porównaniu z 242 pacjentami leczonymi rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP] był względnie zbliżony z obserwowanym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano niżej. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi stwierdzanymi podczas stosowania terapii skojarzonej (BR-CAP) były zapalenie wątroby wywołane zakażeniem wirusem typu B (<1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobne częstości 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 uczestnikami badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie tętnicze, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów.

W tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane, które występowały z częstością co najmniej 1%, z podobną lub większą częstością w ramieniu BR-CAP i których związek przyczynowy ze składnikami terapii BR-CAP był co najmniej możliwy lub prawdopodobny. Uwzględniono również działania niepożądane stwierdzone w ramieniu BR-CAP, które badacze uznali na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z bortezomibem.

Działania niepożądane zostały wymienione niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 8 opracowano z zastosowaniem terminologii MedDRA w wersji 16.

Tabela 8 Działania niepożądane u pacjentów z MCL otrzymujących BR-CAP

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*
	Często	Posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenie górnych i (lub) dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka*
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby typu B, zakażenie*, zapalenie oskrzeli i płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, gorączka neutropeniczna, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość* limfopenia*
	Niezbyt często	Pancytopenia*
Zaburzenia układu	Często	Nadwrażliwość*

immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipokaliemia*, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi*, hiponatremia*, cukrzyca*, zatrzymanie płynów
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia snu*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia*, nerwoból*
	Często	Neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata przytomności (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	Brak równowagi układu autonomicznego
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy uszne)*
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie)
Zaburzenia serca	Często	Migotanie serca (w tym przedsionków), zaburzenia rytmu serca*, niewydolność serca (w tym lewo- i prawokomorowa)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*
	Niezbyt często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze*, niedociśnienie tętnicze*, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, kaszel*, czkawka
	Niezbyt często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zator płucny, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (również ostry)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności i wymioty*, biegunka*, zapalenie jamy ustnej*, zaparcie
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym z błon śluzowych)*, rozdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie błony śluzowej żołądka*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej*, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit oraz śledziony)*, zaburzenia w obrębie jamy ustnej*
	Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego (w tym wywołane zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)
	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	Skurcze 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, osłabienie
	Często	Obrzęk (w tym obrzęki obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy

		proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
--	--	---

* więcej niż jeden preferowany termin (PT) wg MedDRA

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynienie wirusa półpaśca

Szpiczak mnogi

Leki przeciwwirusowe zastosowano w profilaktyce u 26% pacjentów z grupy terapeutycznej B+M+P.

Częstość półpaśca u pacjentów grupy terapeutycznej B+M+P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych, wynosiła 17%, a 3% pacjentów otrzymujących profilaktycznie takie leki.

Chłoniak z komórek płaszczka

Profilaktykę przeciwwirusową stosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w ramieniu BR-CAP.

Częstość półpaśca w ramieniu BR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów bez profilaktyki

przeciwwirusowej i 3,6% u pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę przeciwwirusową (patrz punkt 4.4).

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i zakażenie

Chłoniak z komórek płaszczka

Zakażenie HBV ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów z grupy 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 (BR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW B była podobna u pacjentów w grupie BR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% vs. 1,2%).

Neuropatie obwodowe w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

W badaniach, w których bortezomib był stosowany w indukcji leczenia z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz z deksametazonem i talidomidem (badanie MMY-310), częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych przedstawiono w poniższej tabeli:

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

	IFM-2005-01		MMY-310	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Częstość PN (%)				
PN wszystkich stopni	3	15	12	45
PN stopnia ≥ 2 .	1	10	2	31
PN stopnia ≥ 3 .	<1	5	0	5
Przerwanie leczenia z powodu PN (%)	<1	2	1	5

VDDx = winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; BDx = bortezomib, deksametazon;

TDx = talidomid, deksametazon; BTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon;

PN = neuropatia obwodowa

Uwaga: Neuropatia obwodowa obejmuje terminy (poziom PT): neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa i polineuropatia.

Chłoniak z komórek płaszczka

Częstość neuropatii obwodowej w schematach skojarzonych stosowanych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CAP), przedstawiono w poniższej tabeli:

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Częstość PN (%)		
PN wszystkich stopni	30	29
PN stopnia ≥ 2 .	18	9
PN stopnia ≥ 3 .	8	4
Przerwanie leczenia z powodu PN (%)	2	<1

BR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon;

R-CHOP= rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon;

PN= neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa obejmuje terminy (poziom PT): obwodowa czuciowa neuropatia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia ruchowa i obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa.

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

42,9% pacjentów otrzymujących schemat BR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Pacjenci w wieku ≥ 75 lat gorzej tolerowali oba schematy leczenia (BR-CAP i R-CHOP). Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BR-CAP wystąpiły u 68% pacjentów w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

Istotne różnice w profilu bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w monoterapii podskórnie i dożylnie

W badaniu III fazy całkowita częstość związanych z leczeniem działań niepożądanych o toksyczności stopnia 3. lub wyższego oraz częstość rezygnacji z leczenia bortezomibem była po podaniu podskórnym mniejsza niż po podaniu dożylnym odpowiednio o 13% i 5%. Całkowita częstość biegunki, bólu żołądka, jelit i brzucha, osłabienia, zakażeń górnych dróg oddechowych i neuropatii obwodowych była o 12-15% mniejsza w grupie otrzymującej bortezomib podskórnie niż otrzymującej go dożylnie. Ponadto częstość neuropatii obwodowych o toksyczności stopnia 3. lub wyższego była o 10% mniejsza, zaś odsetek rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowych o 8% mniejszy w grupie otrzymującej bortezomib podskórnie niż otrzymującej go dożylnie.

Miejscowe działania niepożądane (głównie zaczerwienienie) po podaniu podskórnym zgłosiło 6% pacjentów. Objawy ustępowały średnio (mediana) po 6 dniach, a zmiana dawki była konieczna u dwóch pacjentów. U dwóch (1%) pacjentów reakcje były ciężkie: 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienienia.

Częstość zgonów podczas terapii wyniosła 5% u osób otrzymujących bortezomib podskórnie i 7% po podaniu dożylnym. Zgony z powodu "postępującej choroby" wystąpiły u 18% w grupie podania podskórnego i 9% w grupie podania dożylnego.

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), najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni, notowanymi u co najmniej 25% badanych, były: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcie (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 . obserwowano 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/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u pacjentów po podaniu dawki ponaddwukrotnie większej niż zalecana, wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia tętniczego i małopłytkowości ze zgonem. Wyniki badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa farmakologii w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w punkcie 5.3.

Nie jest znana specyficzna odtrutka na przedawkowanie bortezomibu. W wypadku przedawkowania należy uważnie monitorować czynności życiowe pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego [podaż płynów, leków presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym] i 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: L01XX32

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamował chymotrypsynopodobną czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym ubikwitynowane białka. Szlak ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, podtrzymując tym samym homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej docelowej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania sygnałowego wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest związkiem wysoce wybiórczym wobec proteasomu. W stężeniu 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz, i jest ponad 1500 razy bardziej wybiórczy wobec proteasomu niż do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro* i wykazano, że bortezomib odłącza się od proteasomu z czasem $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut, co wskazuje na odwracalność hamowania proteasomu przez bortezomib.

Hamowanie funkcji proteasomów przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (ale nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB 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 doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych i że komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy skutki hamowania proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib powoduje *in vivo* spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane z badań *in vitro* i *ex vivo* i na modelach zwierzęcych wskazują, że bortezomib zwiększa różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Działanie to obserwowano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność w przypadkach 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 w przypadku wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego podawanie bortezomibu (1,3 mg/m² pc. we wstrzyknięciu dożylnym), w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.) powoduje poprawę wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. *time to progression*, TTP) w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m² pc.) i prednizonu (60 mg/m² pc.). Leczenie trwało maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni) i było wcześniej przerywane w przypadku progresji choroby lub nieakceptowanego poziomu toksyczności. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% stanowili mężczyźni, 88% było rasy kaukaskiej, a mediana punktacji stanu wydolności pacjentów według Karnofsky’ego wyniosła 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 x 10⁹/l. U podobnego odsetka pacjentów klirens kreatyniny wynosił ≤30 ml/min (3% w każdym ramieniu badania).

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 B+M+P. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiąca. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiąca. Obserwowano znamienne statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę terapii B+M+P w odniesieniu do przeżywalności, mimo następnych terapii z zastosowaniem schematów obejmujących bortezomib. Mediana czasu przeżycia w grupie terapeutycznej B+M+P wyniosła 56,4 miesiąca w porównaniu z 43,1 miesiąca w grupie 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	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 miesiąca (17,6, 24,7)	15,0 miesiąca (14,1, 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Przeżycie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 miesiąca (16,6, 21,7)	14,0 miesiąca (11,1, 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Przeżycie ogólne*		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 miesiąca (52,8, 60,9)	43,1 miesiąca (35,3, 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Wskaźnik 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 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy 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 miesiąca	4,2 miesiąca
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 miesiące	12,8 miesiąca
CR+PR ^f	19,9 miesiąca	13,1 miesiąca
Czas do następnej terapii Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 miesięcy (24,7, 31,1)	19,2 miesiąca (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 na podstawie modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru. Współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VMP.

c Nominalna wartość p otrzymana w oparciu o test logarytmicznych rang dopasowany do czynników stratyfikacji β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

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

e Populacja pacjentów odpowiadających na leczenie obejmuje pacjentów, u których możliwy był pomiar zaawansowania choroby na początku badania.

f CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa. Kryteria wg EBMT (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation).

g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.

* Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę okresu obserwacji 60,1 miesiąca

CI = przedział ufności

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

W badaniu IFM-2005-01 bortezomib razem z deksametazonem [BDx, n=240] porównano ze schematem obejmującym winkrystynę-doksorubicynę-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacjenci w grupie BDx otrzymali cztery 21-dniowe cykle, każdy składający się z bortezomibu (podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., i 11.) oraz deksametazonu (podawanego doustnie w dawce 40 mg/dobę w dniach 1. do 4. i 9. do 12. w cyklach 1 i 2 oraz w dniach 1. do 4. w cyklach 3 i 4). Autologiczny przeszczep komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BDx - większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku uczestników badania wyniosła 57 lat, 55% stanowili mężczyźni, a 48% pacjentów miało cytogenetykę wysokiego ryzyka. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BDx. Mediana liczby podanych cykli w obu grupach wyniosła 4.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek CR+nCR uzyskany po indukcji leczenia. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie

bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Wtórne punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), przeżycie bez progresji choroby (PFS) i przeżycie ogólne (OS). Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu IFM-2005-01

Punkty końcowe	BDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
IFM-2005-01	N=240 (populacja ITT)	N=242 (populacja ITT)	
<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; OR=iloraz szans; CR=pełna odpowiedź; nCR=prawie pełna odpowiedź; VGPR=bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR=częściowa odpowiedź; ITT (ang. intent to treat = pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RR=odsetek odpowiedzi; B=bortezomib; BDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon;

* Pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla odsetków odpowiedzi na podstawie estymacji Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość p wg testu Cochran-Mantela-Haenszela.

^b Odnosi się do odsetka odpowiedzi po drugim przeszczepieniu dla pacjentów, którzy przebyli drugi zabieg przeszczepienia (42/240 [18%] w grupie BDx i 52/242 [21%] w grupie VDDx).

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

W badaniu MMY-3010 indukcję leczenia z zastosowaniem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BTDx, n=130] porównano z terapią talidomidem+deksametazonem [TDx, n=127]. Pacjenci w grupie BTDx otrzymali sześć 4-tygodniowych cykli, każdy zawierający bortezomib (1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w dniu 1., 4., 8. i 11., po którym następowała 17-dniowa przerwa od 12. do 28. dnia), deksametazon (40 mg doustnie w dawce w dniach 1. do 4. i dniach 8. do 11.) oraz talidomid (doustnie w dawce 50 mg/dobę w dniach 1-14, zwiększanej do 100 mg w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę).

Jedno przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach BTDx i TDx. Parametry demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła odpowiednio 57 i 56 lat w grupach BTDx i TDx, 99% i 98% pacjentów było rasy kaukaskiej, a 58% i 54% stanowili mężczyźni. Wysokie ryzyko ze względów cytogenetycznych stwierdzono u 12% pacjentów w grupie BTDx i 16% pacjentów w grupie TDx. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 24 tygodnie, a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 6 i była taka sama dla każdej z grup. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności badania były odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu (CR+nCR). Stwierdzono znamiennej statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Wtórne punkty końcowe skuteczności obejmowały przeżycie bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MMY-3010

Punkty końcowe	BTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
MMY-3010	N=130 (populacja ITT)	N=127 (populacja ITT)	
*RR (po indukcji)			

CR+nCR CR+nCR+ PR % (95% CI)	49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	4,63 (2,61, 8,22); <0,001 ^a 3,46 (1,90, 6,27); <0,001 ^a
*RR (po przeszczepieniu) ^b CR+nCR CR+nCR+ PR % (95% CI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55, 4,57); <0,001 ^a

CI=przedział ufności; CR=pełna odpowiedź; nCR=prawie pełna odpowiedź; ITT= wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RR=odsetek odpowiedzi; 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 Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartość-p wg testu Cochran-Mantela-Haenszela.

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

Skuteczność kliniczna w nawracającym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu (we wstrzyknięciu dożylnym) oceniano w dwóch badaniach klinicznych z zastosowaniem zalecanej dawki 1,3 mg/m² pc.: w randomizowanym badaniu III fazy (APEX), porównującym bortezomib z deksametazonem (Dex) u 669 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem badawczym, w którym uczestniczyło 202 pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania ostatniego z nich.

W badaniu III fazy u wszystkich pacjentów oraz u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie bortezomibem prowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu z leczeniem deksametazonem (patrz tabela 14). Jako skutek wcześniej planowanej etapowej analizy wyników z badania, komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu z deksametazonem, a wszystkim pacjentom przydzielonym początkowo do leczenia deksametazonem zaproponowano, niezależnie od statusu choroby, leczenie bortezomibem. Ze względu na takie wczesne przedstawienie, mediana czasu obserwacji u żyjących pacjentów wyniosła 8,3 miesiąca. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak i u pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem bortezomibu.

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

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym II fazy, niezależny komitet oceniał odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku (*European Bone Marrow Transplant Group*). Mediana przeżycia wszystkich pacjentów włączonych do badania wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów przewidywanej przez badaczy konsultantów klinicznych na sześć do dziewięciu miesięcy. Analiza z wieloma zmiennymi wykazała, że odsetek odpowiedzi był niezależny od typu szpiczaka, stanu ogólnego pacjenta, występowania delecji chromosomu 13. lub liczby albo rodzaju wcześniejszych terapii. U pacjentów otrzymujących wcześniej 2 do 3 programów leczenia odsetek odpowiedzi wynosił 32% (10/32), a w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż 7 programów leczenia, odsetek odpowiedzi wynosił 31% (21/67).

Tabela 14: Podsumowanie wyników leczenia w badaniu III fazy (APEX) i badaniu II fazy

	Badanie fazy III		Badanie fazy III		Badanie fazy III		Badanie fazy II
	Wszyscy pacjenci		1 wcześniejszy program leczenia		>1 wcześniejszy program leczenia		≥2 wcześniejsze programy leczenia
Zdarzenia związane z czasem	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
TTP, 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]
Jednoroczne przeżycie, % [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 (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
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 odpowiedzi CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacja ITT (oceniana wg zamiaru leczenia).

^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 produktu leczniczego.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszela 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+)

TTP = czas do progresji

CI = przedział ufności

B = bortezomib; Dex = 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 samym bortezomibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z bortezomibem. Protokół badania zezwalał na podawanie deksametazonu pacjentom z niepełną odpowiedzią na monoterapię bortezomibem. U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z bortezomibem, a u 18% z nich spowodowało to uzyskanie odpowiedzi lub poprawę odpowiedzi na terapię [MR (11%) lub PR (7%)].

Skuteczność kliniczna bortezomibu podawanego podskórnym u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Otwarte, randomizowane badanie fazy III typu *non-inferiority* porównywało skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania podskórnego i dożylnego bortezomibu. Do badania włączono 222 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których przydzielono losowo w proporcji 2:1 do grup otrzymujących w 8 cyklach bortezomib w dawce 1,3 mg/m² drogą podskórną lub dożylną. Pacjenci, u których po 4 cyklach nie uzyskano optymalnej odpowiedzi (mniej niż pełna odpowiedź [Complete Response, CR]) na monoterapię bortezomibem, mogli otrzymywać deksametazon w dawce 20 mg na dobę w dniu podawania bortezomibu i w dniu następnym. Z badania wyłączano pacjentów z wyjściową neuropatią obwodową stopnia ≥2 lub liczbą płytek krwi <50000/μl.

W sumie dane od 218 pacjentów posłużyły do oceny odpowiedzi.

Badanie spełniło pierwszorzędowy cel w postaci braku przewagi („*non-inferiority*”) dla odsetka odpowiedzi (CR+PR) po 4 cyklach monoterapii bortezomibem podawanym zarówno podskórnie, jak i dożylnie, który wyniósł 42% w obu grupach. Ponadto, drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w zależności od odpowiedzi i czasu do zdarzenia, wykazały zbieżne wyniki dla podania podskórnego i dożylnego (tabela 15).

Tabela 15: Zestawienie analiz skuteczności porównujące podawanie podskórne i dożylne bortezomibu

	Bortezomib podawany dożylnie (iv.)	Bortezomib podawany podskórnie (sc.)
Populacja z ocenialną odpowiedzią	n=73	n=145
Wskaźnik odpowiedzi po 4 cyklach n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
wartość p ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Wskaźnik odpowiedzi po 8 cyklach n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
wartość p ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacja oceniana wg zamiaru leczenia^b	n=74	n=148
TTP, miesiące	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
wartość p ^d	0,38657	
Przeżycie bez progresji choroby, miesiące	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
wartość p ^d	0,295	
Ogólne przeżycie po 1 roku (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a Wartość p dla hipotezy „*non-inferiority*” zakładającej, że grupa sc. uzyska co najmniej 60% z odsetka odpowiedzi z grupy iv.

^b Do badania włączono 222 osoby, a 221 osób otrzymywało bortezomib

^c Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono na podstawie modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa, dopasowanego do czynników stratyfikacji: zaawansowania szpiczaka wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ang. *International Staging System, ISS*) i liczby wcześniejszych linii terapii.

^d Logarytmiczny test rang dostosowany do czynników stratyfikacji: zaawansowania szpiczaka wg ISS i liczby wcześniejszych linii terapii.

^e Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 11,8 miesiąca

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

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy w grupach równoległych, porównujące bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu razem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną wobec bortezomibu w monoterapii u 646 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 czas do progresji choroby (TTP), a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były OS

i ORR (CR+PR), przy zastosowaniu kryteriów *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT).

Zdefiniowana w protokole analiza pośrednia (na podstawie TTP z 249 przypadków) była podstawą wcześniejszego przerwania badania ze względu na skuteczność. Analiza pośrednia wykazała redukcję ryzyka TTP o 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną bortezomibem i pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Mediana TTP wyniosła 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących bortezomib w monoterapii w porównaniu z 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących bortezomib z pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Te wyniki, choć wczesne, posłużyły do opracowania zdefiniowanej w protokole analizy końcowej.

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

Wobec 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 (otwarte badanie II fazy MMY-2045) z wynikami uzyskanymi w ramionach z zastosowaniem bortezomibu w monoterapii z innych randomizowanych badań III fazy (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu.

Analiza porównawcza (*matched-pair*) jest statystyczną metodą, w której dane od pacjentów w grupie terapeutycznej (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) i dane od pacjentów z grupy porównawczej (np. bortezomib) stają się porównywalne w odniesieniu do czynników zakłócających, dzięki indywidualnemu dopasowaniu par badanych osób. To minimalizuje wpływ stwierdzonych czynników zakłócających podczas oceny 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 (współczynnik ryzyka 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p=0,008$), TTP (współczynnik ryzyka 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p=0,001$) dla bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią bortezomibem.

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące powtórnego stosowania bortezomibu w nawrocie szpiczaka mnogiego. Przeprowadzono otwarte, jednoramienne badanie II fazy (MMY-2036 RETRIEVE) w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia bortezomibem. Bortezomib zastosowano powtórnie w trakcie nawrotu choroby u 130 pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce 1,3 mg/m² (n=93) lub $\leq 1,0$ mg/m² (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 stosowano w skojarzeniu z bortezomibem u 83 pacjentów w cyklu 1., a 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia bortezomibem.

Głównym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na powtórne leczenie, co oceniono stosując kryteria EBMT. Całkowity odsetek najlepszej 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 płaszczą (MCL)

LYM-3002, otwarte, randomizowane badanie III fazy porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii bortezomibem, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-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 BR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8., 11., z przerwą w dniach 12-21), rytuksymab w dawce 375 mg/m² *iv.* w dniu 1., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² *iv.* w dniu 1., doksorubicynę w dawce 50 mg/m² *iv.* w dniu 1. i doustnie prednizon w dawce 100 mg/m² od 1. do 5. dnia 21-dniowego 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.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były zasadniczo zrównoważone w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy kaukaskiej, a 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało dodatni wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, u 54% pacjentów wartość Międzynarodowego Indeks Prognostycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI) wynosiła ≥ 3 , a zaawansowanie choroby u 76% miało IV stopień. Czas trwania terapii (mediana=17 tygodni) i obserwacji (mediana=40 miesięcy) w obu ramionach ramionami były porównywalne. W obu ramionach pacjenci stosowali terapię przez medianę 6 cykli, a 14% badanych w grupie BR-CAP i 17% pacjentów w grupie R-CHOP otrzymało dodatkowo 2 cykle. Większość pacjentów w obu grupach ukończyło leczenie, 80% w grupie BR-CAP i 82% w grupie R-CHOP. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 16:

Tabela 16: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu LYM-3002

Punkt końcowy skuteczności	BR-CAP	R-CHOP	
n: liczba pacjentów ITT	243	244	
Przeżycie bez progresji choroby (IRC)^a			
Zdarzenia n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63
Mediana ^c (95% CI) (miesiące)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	(0,50; 0,79) wartość p ^d < 0,001
Współczynnik odpowiedzi			
n: liczba pacjentów z ocenialną 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) wartość 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) wartość p ^g =0,275

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

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka na podstawie modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby. Współczynnik ryzyka <1 wskazuje przewagę schematu leczenia BR-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 BR-CAP.

^f Obejmuje wszystkie CR+CRu, wg IRC, szpik kostny i LDH.

^g Wartość p otrzymana z testu chi-kwadrat Cochrańa-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 = pacjenci zakwalifikowani do leczenia

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesiąca w grupie BR-CAP i 16,1 miesiąca w grupie R-CHOP (współczynnik ryzyka [HR]=0,51; p <0,001). Statystycznie znamienne przewagę (p <0,001) na korzyść grupy leczonej BR-CAP w porównaniu z grupą R-CHOP stwierdzono dla TTP (mediana 30,5 vs. 16,1 miesiąca), TNT (mediana 44,5 vs. 24,8 miesiąca) i TFI (mediana 40,6 vs. 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 42,1 miesiąca w grupie BR-CAP w porównaniu z 18 miesiącami w grupie R-CHOP. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był

o 21,4 miesiąca dłuższy w grupie BR-CAP (mediana 36,5 miesiąca vs. 15,1 miesiąca w grupie R-CHOP. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, mediana OS (56,3 miesiąca w grupie R-CHOP, nieosiągnięte w grupie BR-CAP) była na korzyść grupy BR-CAP (szacowane HR=0,80; p=0,173). Zaobserwowano trend przedłużonego całkowitego przeżycia na korzyść grupy BR-CAP; szacowany 4-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 53,9% w grupie R-CHOP i 64,4% w grupie BR-CAP.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Przeprowadzono otwarte, nierandomizowane badanie I/II fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, zwłaszcza bortezomib nie nasilał uszkodzeń narządów docelowych (serce, nerki i wątroba). W eksploracyjnej analizie danych dotyczących skuteczności bortezomibu, u 49 ocenianych pacjentów otrzymujących maksymalne dopuszczone dawki 1,6 mg/m² pc. raz w tygodniu i 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu, stwierdzono odpowiedź na leczenie mierzoną odpowiedzią hematologiczną (białko monoklonalne) u 67,3% badanych (w tym 28,6% z całkowitą remisją). Dla tych grup dawkowania połączony 1-roczy wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem bortezomibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim i chłoniakiem z komórek płaszcza (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu bortezomibu w bolusie w dawce 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i klirensiem kreatyniny większymi niż 50 ml/min, średnie maksymalne stężenie w osoczu bortezomibu po pierwszej dawce wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia w osoczu mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml po podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. i od 89 do 120 ng/ml po podaniu dawki 1,3 mg/m² pc.

Po podaniu bortezomibu we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub podskórnym w dawce 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim (n=14 podanie dożylne, n=17 podanie podskórne), całkowity wpływ na organizm po podaniu powtórnej dawki (AUC_{last}) był taki sam dla podania podskórnego i dożylnego. Wartość C_{max} po podaniu podskórnym (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu dożylnym (223 ng/ml). Średnia geometryczna AUC_{last} wyniosła 0,99, a 90% przedziały ufności wyniosły 80,18% - 122,80%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim, wynosiła od 1659 do 3294 l. Wskazuje to, że bortezomib podlega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W zakresie stężeń bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml stopień wiązania z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosił u ludzi średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia.

Metabolizm

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

Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2}) bortezomibu po podawaniu wielokrotnym wynosił od

40 do 193 godzin. Bortezomib jest wydalany szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średni klirens ustrojowy wynosił 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu I fazy podczas pierwszego cyklu leczenia u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia po zastosowaniu bortezomibu w dawkach od 0,5 do 1,3 mg/m² pc.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, lekkie zaburzenia czynności wątroby nie zmieniały znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu, jednak u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnie znormalizowane do dawki wartości AUC były zwiększone o około 60%. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się mniejszą dawkę początkową i dokładną obserwację (patrz punkt 4.2, tabela 6).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności nerek, których na podstawie klirensu kreatyniny (CrCL) podzielono na następujące grupy: norma (CrCL ≥60 ml/min/1,73 m² pc., n=12), lekkie zaburzenia (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m² pc., n=10), umiarkowane zaburzenia (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m² pc., n=9) i ciężkie zaburzenia (CrCL <20 ml/min/1,73 m² pc., n=3). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, którym podawano bortezomib po dializie (n=8). Pacjentom podawano dożylnie bortezomibu w dawkach od 0,7 do 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Ekspozycja na bortezomib (znormalizowane względem dawki wartości AUC i C_{max}) były porównywalne we wszystkich grupach (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w teście *in vitro* aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 µg/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.

Przeprowadzone na szczurach i królikach badania toksycznego wpływu na rozwój wykazały letalne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla matek, ale bez bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność, ale w badaniach oceniających ogólne właściwości toksyczne oceniano tkanki układu rozrodczego. W trwającym 6 miesięcy badaniu na szczurach obserwowano degeneracyjne zmiany zarówno w jądrach, jak i jajnikach. Dlatego wpływ bortezomibu na płodność mężczyzn i kobiet jest prawdopodobny. Nie przeprowadzono rozwoju w okresie około i pourodzeniowym.

W trwających przez wiele cykli badaniach ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy (co powodowało wymioty i (lub) biegunkę), tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego (co powodowało cytopenie we krwi obwodowej), zanik tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowe krwiotwórcze utkanie szpiku kostnego, neuropatię obwodową (obserwowaną u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwów oraz niewielkie zmiany w nerkach. Wykazano, że po przerwaniu leczenia wszystkie zmiany w obrębie wymienionych docelowych narządów częściowo lub całkowicie ustąpiły.

Na podstawie badań na zwierzętach wydaje się, że przenikanie bortezomibu przez barierę krew-mózg jest ograniczone, jeśli w ogóle zachodzi, a znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego na

małpach i psach wykazały, że dożylnie dawki dwu- do trzykrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej wyrażonej w mg/m² pc. wiążą się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości mięśnia sercowego i niedociśnieniem tętniczym i zgonem. U psów zmniejszona kurczliwość i niedociśnienie tętnicze ustępowały po natychmiastowym podaniu leków o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto w badaniach na psach obserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

2 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano, że przygotowany roztwór przechowywany w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w temperaturze 25°C. Ze względów mikrobiologicznych roztwór po rekonstytucji należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu, chyba że sposób przygotowania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka pojemności 10 ml ze szkła bezbarwnego typu I z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i ciemnoniebieskim aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu „flip-off”, w tekturowym pudełku, zawierająca 3,5 mg bortezomibu.

Wielkość opakowań: 1, 3, 5 lub 10 fiołek z ochronną plastikową osłoną lub bez niej.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest substancją cytotoksyczną, dlatego należy zachować ostrożność podczas postępowania z nim i przygotowywania do użycia produktu leczniczego Bortezomib Sandoz. W celu zapewnienia ochrony skóry przed kontaktem z produktem leczniczym, zaleca się stosowanie rękawiczek i odzieży

ochronnej.

Podczas postępowania z produktem Bortezomib Sandoz należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, gdyż nie zawiera on substancji konserwujących.

Bortezomib Sandoz jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego.

Opisywano przypadki zgonów po nieumyślnym podaniu bortezomibu dooponowo.

Produktu Bortezomib Sandoz nie wolno podawać dooponowo.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu

Bortezomib Sandoz musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu Bortezomib Sandoz musi zostać rozpuszczona w 3,5 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań. Rozpuszczenie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

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

Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się osadu, roztwór należy usunąć.

Wstrzyknięcie podskórne

Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu Bortezomib Sandoz musi zostać rozpuszczona w 1,4 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań. Rozpuszczenie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg bortezomibu. Otrzymany roztwór jest przezroczysty, a jego końcowe pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się osadu, roztwór należy usunąć.

Usuwanie

Produkt leczniczy Bortezomib Sandoz jest przeznaczony do jednorazowego użytku - pozostały roztwór należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**