

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Monoterapia

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

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie bortezomibem należy przerwać od razu po wystąpieniu jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub od razu po wystąpieniu jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4). Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc.; dawka 1,0 mg/m² pc. zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub pojawią się ponownie po podaniu zmniejszonej dawki, należy rozważyć odstawienie bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia są wyraźnie większe, niż ryzyko stosowania.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

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

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

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

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

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

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

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

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

Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² w dniu 4. cyklu leczenia bortezomibem jako wlew dożylny trwający 1 godzinę po wstrzyknięciu bortezomibu.

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

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

Skojarzona terapia z deksametazonem

Bortezomib Glenmark, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek 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, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

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

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Podczas dostosowywania dawki bortezomibu w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej dotyczącymi monoterapii.

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

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Glenmark, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Sześciotygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. W trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się raz w tygodniu w dniach: 1., 8., 22. i 29. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zarówno melfalan, jak i prednizon należy podawać doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. w pierwszym tygodniu każdego cyklu leczenia bortezomibem. Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Bortezomib podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ² pc.)	D 1.	--	--	D 4.	D 8.	D 11.	przerw a w stoso-	D 22	D 25	D 29	D 32.	przerw a w stoso- waniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	D 1.	D 2.	D 3.	D 4.	--	--	przerw a w stoso- waniu	--	--	--	--	przerw a w stoso- waniu

Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	D1.	--	--	--	D 8.		przerwa w stosowani	D 22.		D 29.		przerwa w stosowani
M (9 mg/m ² pc.) P (60	D 1.	D 2.	D 3.	D 4.	--		przerwa w stosowani u	--				przerwa w stosowani u

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

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

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

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

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie 	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.) 	Należy wstrzymać terapię bortezomibem
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek w schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki w schemacie stosowania leku raz w tygodniu) 	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.)

Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3	<p>Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy.</p> <p>Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² pc. na 1 mg/m² pc. lub z 1 mg/m² pc. na 0,7 mg/m² pc.). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkę bortezomibu wg schematu przedstawionego w Tabeli 1.</p>
--	---

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

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

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres leczenia określa się jako jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek 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 bortezomibu. Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

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

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

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

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

B + Dx	Cykle 1 to 4			
	Tydzień	1	2	3
	B (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4,	Dzień 8, 9, 10, 11	-
B + Dx +T	Cykl 1			
	Tydzień	1	2	3
	B (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w
				w

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

B=bortezomib; Dx=deksametazon; T=talidomid

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

^b Pacjentom, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach można podać do 6 cykli leczenia.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki bortezomibu, należy przestrzegać określonych dla monoterapii zaleceń modyfikacji dawki.

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

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

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

Bortezomib, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. następnie 10 dni przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres określa się jako jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli leczenia bortezomibem, chociaż u pacjentów, którzy uzyskają po raz pierwszy odpowiedź w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle leczenia bortezomibem. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

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

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

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

Leczenie bortezomibem należy przerwać jak tylko pojawi się jakiegokolwiek związane z leczeniem toksyczne działanie niehematologiczne stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . (patrz także punkt 4.4). W celu dostosowania dawki patrz poniższa Tabela 5.

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

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

Toksyczność	Dostosowanie lub opóźnione dawkowanie
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
<ul style="list-style-type: none"> neutropenia stopnia ≥ 3. z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\,000$ na μl 	<p>Należy wstrzymać terapię bortezomibem do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie ≥ 750 na μl a liczba płytek krwi $\geq 25\,000$ na μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli po wstrzymaniu stosowania bortezomibu, toksyczność nie ustąpi, jak określono powyżej, należy przerwać leczenie bortezomibem. Jeśli toksyczność ustąpi np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilów ≥ 750 na μl a liczbę płytek krwi $\geq 25\,000$ na μl, bortezomib można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\text{ mg/m}^2$ pc. na 1 mg/m^2 pc. lub z 1 mg/m^2 pc. na $0,7\text{ mg/m}^2$ pc.).
<ul style="list-style-type: none"> Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\,000$ na μl lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi < 750 na μl w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1. każdego cyklu) 	Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Glenmark
Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 związany ze stosowaniem bortezomibu	<p>Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 2. lub niższego. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać po zmniejszeniu dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\text{ mg/m}^2$ pc. na 1 mg/m^2 pc. lub z 1 mg/m^2 pc. na $0,7\text{ mg/m}^2$ pc.). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1.</p>

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65.

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 leków cytostatycznych w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Dlatego nie można określić zaleceń dawkowania dla tej populacji pacjentów.

W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% było w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie zgodne ze schematami BR-CAP oraz R-CHOP było gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bortezomib należy zacząć podawać mniejszą dawkę 0,7 mg/m² pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu leczenia. Następnie w zależności od tolerancji leczenia, należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² pc. (Patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2).

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

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	≤1,0 x GGN	> GGN	Brak
	> 1,0 x-1,5 x GGN	Jakakolwiek	Brak
Umiarkowane	> 1,5 x-3 x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu leczenia. W zależności od tolerancji leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.
Ciężkie	> 3 x GGN	Jakakolwiek	

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Bortezomib Glenmark, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań stosuje się wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych.

Produktu Bortezomib Glenmark nie należy stosować inną drogą podania. Stwierdzono zgony po podaniu dooponowym.

Wstrzyknięcie dożylne

Przygotowany roztwór produktu Bortezomib Glenmark, 1 mg należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, poprzez cewnik obwodowy lub centralny, po wstrzyknięciu cewnik należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu Bortezomib Glenmark powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Jeśli produkt Bortezomib Glenmark 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 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli produkt Bortezomib Glenmark stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych tych produktów. Jeśli stosuje się talidomid należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

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

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

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

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często podczas leczenia bortezomibem obserwowano toksyczność hematologiczną (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do wartości wyjściowych w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsza stwierdzona liczba płytek krwi wynosiła średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości zależało od liczby płytek krwi przed leczeniem: jeśli początkowe wartości były

mniejsze niż 75 000 na μl , u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi $\leq 25\,000$ na μl , w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi wynosiła $< 10\,000$ na μl . Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000 na μl , tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi $\leq 25\,000$ na μl .

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia ≥ 3 w grupie leczonej bortezomibem (BR-CAP) w porównaniu z grupą otrzymującą inne leczenie (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). W obu grupach całkowita częstość 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%]) była podobna. W grupie BR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, przed każdym podaniem bortezomibu należy monitorować liczbę płytek krwi. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 na μl , jak również podczas leczenia skojarzonego z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi $\leq 30\,000$ na μl (patrz punkt 4.2). Należy wnikliwie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

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

U pacjentów z MCL, stwierdzano przemijającą neutropenię, która ustępowała między cyklami, nie obserwowano dowodów skumulowanej neutropenii. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do wartości wyjściowych w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w grupie otrzymującej BR-CAP i 61% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią stanowią grupę zwiększonego ryzyka zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażenia i niezwłocznie rozpocząć leczenie. Zgodnie z lokalnymi standardami w celu leczenia toksyczności hematologicznych można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów jeśli opóźnienia w podaniu cyklu leczenia powtarzają się (patrz punkt 4.2).

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość uczynnienia wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomibem z melfalanem i prednizonem w porównaniu do skojarzonej terapii melfalanem z prednizonem (odpowiednio u 14% w porównaniu z 4%).

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

Zakażenie i uczynnienie wirusa WZW typu B (HBV)

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego rytuksymabu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie na obecność wirusa HBV u pacjentów z ryzykiem zakażenia wirusem HBV. Nosicieli WZW typu B i pacjentów z WZW typu B w wywiadzie należy dokładnie obserwować w kierunku objawów klinicznych i zmian wyników badań laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie wirusem HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktów Lecznicych rytuksymabu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) o nieznanym związku przyczynowym z PML i prowadzące do zgonu. Pacjenci z

rozpoznanie PML otrzymywali wcześniej lub jednocześnie terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub nie nastąpiło pogorszenie objawów, lub pojawiły się objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy przerwać leczenie bortezomibem jeśli nastąpi rozpoznanie PML.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie związanej z czuciem. Obserwowano też przypadki ciężkiej neuropatii ruchowej z obwodową neuropatią czuciową lub bez. Częstość występowania neuropatii obwodowej zwiększa się już na początku leczenia, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

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

Pacjentów, u których stwierdzono nowe objawy lub nasilenie objawów neuropatii obwodowej należy przebadать neurologicznie. Może być konieczna zmiana dawki lub schematu stosowania (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie podtrzymujące.

Należy rozważyć wczesne i regularne monitorowanie objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą powodować neuropatię (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

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

Drgawki

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka drgawek.

Niedociśnienie

Podczas leczenia bortezomibem często pojawiają się niedociśnienie ortostatyczne/niedociśnienie związane ze zmianą pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, nie zgłaszali jego objawów przed rozpoczęciem leczenia. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U niewielkiej liczby pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Niedociśnienie ortostatyczne/niedociśnienie związane ze zmianą pozycji ciała nie wiązało się ściśle z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią autonomicznego układu nerwowego. Neuropatia autonomiczna może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące choroby, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki, które mogą powodować niedociśnienie lub pacjentów odwodnionych wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. W leczeniu niedociśnienia ortostatycznego/niedociśnienia związanego ze zmianą pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, uzupełnienie płynów, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) leków sympatykomimetycznych. Pacjentów należy poinformować, by zasięgnęli porady lekarza, jeśli wystąpią następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Zgłaszano przypadki zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES to rzadko występujący, często odwracalny, szybko postępujący stan neurologiczny z następującymi objawami: napady

drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Jeśli wystąpi PRES należy przerwać leczenie bortezomibem.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ciężki przebieg lub nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów w organizmie może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca lub, u których występuje choroba serca należy ściśle kontrolować.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

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

Choroby płuc

U pacjentów otrzymujących bortezomib rzadko zgłaszano ciężkie choroby płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej 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 działań niepożądanych prowadziły do zgonu. Zaleca się wykonanie prześwietlenia RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny możliwych zmian w płucach po leczeniu.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia wątroby

U pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi otrzymujących bortezomib oraz leczenie skojarzone, rzadko obserwowano niewydolność wątroby. Inne obserwowane zaburzenia wątroby to zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po zakończeniu leczenia bortezomibem (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Duże ryzyko zespołu rozpadu guza występuje u pacjentów, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

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

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

Możliwe reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Możliwe reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się reakcji o ciężkim nasileniu należy przerwać leczenie bortezomibem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

Badania interakcji lekowych oceniające wpływ melfalanu i prednizonu na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) wykazały zwiększenie pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu średnio o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest istotny klinicznie.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Bortezomibu nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli bortezomib stosuje się u kobiety w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania bortezomibu, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie bortezomibu może bardzo często wiązać się z wystąpieniem zmęczenia, często zawrotów głowy, niezbyt często omdleń i niedociśnienia związanego ze zmianą pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub często niewyraźnego widzenia.

Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i należy im odradzić prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

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

W sumie 3 974 pacjentów otrzymywało bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1 000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 7 opracowano stosując słownictwo MedDRA, wersja 14.1.

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

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu bez względu na wskazanie##.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	półpasiec (w tym 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#, bakterie (w tym wywołana <i>Staphylococcus</i>), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epsteina-Barra, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#
	Rzadko	rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, trombocytoza*, zespół zwiększonej lepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny, zakrzepowa mikroangiopatia (w tym plamica małopłytkowa)##
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidoz, 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*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*

	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów (obrzęk)
	Rzadko	hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów (przewodnienie), hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin z grupy B, niedobór witaminy B12, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój ruchowy
	Rzadko	myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból po zakażeniu opryszczką, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok do mózgu*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienności, śpiączka, brak równowagi autonomicznego układu nerwowego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychoruchowa, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillain-Barré##, polineuropatia demielinizacyjna##
Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka, gradówka###, przewlekłe zapalenie powiek###
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotspsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu

Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, 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), <i>Torsade de pointes</i> , dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń 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	dusznosc*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, dusznosc typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchosc w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność układu pokarmowego (w tym niedrożność jelita cienkiego, niedrożność jelit)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia

	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrzężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budda-Chiariego, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne poty, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessnera, zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenie skóry, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	drżenia 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 nerek*
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe dróg moczowych*, krwimocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*

miejsu podania	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	zgon (w tym nagły zgon), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym przepuklina rozworu)*, upośledzone gojenie, zapalenie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik czasu protrombinowego*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	aktywacja makrofagów

* określenie, które obejmuje więcej niż jeden termin wg. MedDRA

działanie niepożądane po wprowadzeniu do obrotu

##działanie niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu i stosowany bez względu na wskazanie

Wskazanie - Chłoniak z komórek płaszczu

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) leczonych bortezomibem w zalecanej dawce 1,3 mg/m² pc. w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP) w porównaniu do 242 pacjentów leczonych rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP] był podobny do obserwowanego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano poniżej. Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania terapii skojarzonej (BR-CAP) to zakażenie WZW typu B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobne częstości występowania tych zdarzeń w obu grupach badania wskazują, że nie można przypisać tych działań niepożądanych tylko do bortezomibu. Istotne różnice populacji pacjentów z MCL w porównaniu do pacjentów z badaniem szpiczaka mnogiego to częstość występowania ≥ 5% hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowej neuropatii czuciowej, nadciśnienia, gorączki, zapalenia płuc, zapalenia jamy ustnej i zaburzenia włosów.

W Tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane z częstością występowania ≥ 1%, z podobną lub większą częstością w grupie BR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowym ze związkami terapii BR-CAP. Dołączono także działania niepożądane stwierdzone w grupie BR-CAP, które badacze uznali za co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy z bortezomibem na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego.

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

Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych bortezomibem (Bzmd R-CAP) w badaniach klinicznych.

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

	Często	krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej)*, wzdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie jamy ustnej*, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg	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	kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zakażenie dróg moczowych*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

* określenie, które obejmuje więcej niż jeden termin wg. MedDRA

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

Szpiczak mnogi

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

Zakażenie i uczynnienie wirusa HBV

Chłoniak z komórek płaszczu

Zakażenie wirusem HBV zakończone zgonem stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nieotrzymującej orteozomibu (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 typu B była podobna u pacjentów w grupie BR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% w porównaniu do 1,2%).

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

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

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

	<u>IFM-2005-01</u>	<u>MMY-3010</u>		
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
Częstość PN (%)				
PN każdego stopnia	3	15	12	45
≥ PN Stopnia 2.	1	10	2	31
≥ PN Stopnia 3.	<1	5	0	5
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 następujące terminy: neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa i polineuropatia.

Chłoniak z komórek płaszczka

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

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

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego wznowiono leczenie bortezomibem, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem, stwierdzono, że działania niepożądane wszystkich stopni, które wystąpiły u przynajmniej 25% badanych to: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8.5%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działan Produktów Lecznich Urzędu Rejestracji Produktów Lecznich, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie stworzony tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę.

Kompleks ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obiegu specyficznych białek, w celu utrzymania homeostazy wewnątrzkomórkowej. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wiele kaskady przekazywania sygnałów wewnątrz komórki rakowej, co prowadzi do jej śmierci.

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

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa na komórki nowotworowe wielokierunkowo, w tym (lecz nie tylko) zmienia działanie białek regulatorowych kontrolujących przebieg cyklu komórkowego i aktywuje czynnik jądrowy kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF- κ B)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórki. NF- κ B jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego aktywacja jest niezbędna do rozwoju procesu nowotworowego. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z badań wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na apoptozę wywołaną hamowaniem proteasomu niż

komórki zdrowe. Bortezomib w badaniach nieklinicznych *in vivo* spowalnia wzrost nowotworu licznych modeli nowotworowych, w tym w szpiczaka mnogiego.

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

Kliniczna skuteczność wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (MMY-3002 VISTA) z udziałem 682 pacjentów aby określić, czy podawanie pacjentom z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bortezomibu (1,3 mg/m² pc. Podawanego dożylnie) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.), wpływa na poprawę wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. *time to progression*, TTP), w porównaniu do podawania melfalanu (9 mg/m² pc.) z prednizonem (60 mg/m² pc.). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie przerywano wcześniej jeśli nastąpiła progresja choroby lub pojawiły się nietolerowane objawy toksyczności na lek. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% stanowili mężczyźni, 88% było pacjentów rasy kaukaskiej a mediana punktacji stanu wydolności wg skali Karnofsky’ego wyniosła u pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/Lekkich łańcuchów w 63%/25%/8% przypadkach, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi wyniosła 221,5 x 10⁹/l. Podobny odsetek pacjentów miał klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min (3% w każdej z grup).

Analiza pośrednia przeprowadzona w trakcie badania wykazała, że spełnione zostały założenia pierwszorzędnego punktu końcowego badania dla czasu do progresji choroby i zmiany leczenia u pacjentów z grupy M+P na B+M+P. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiący.

Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiący. Stwierdzono znamienne statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej B+M+P pomimo zmiany leczenia kolejno na bortezomib. Mediana przeżywalności w grupie B+M+P wyniosła 56,4 miesiący w porównaniu do 43,1 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 terapii	B + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b	0,54	
(95% CI)	(0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b	0,61	
(95% CI)	(0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli*		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)

Współczynnik ryzyka ^b	0,695	
(95% CI)	(0,567-0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
wartość p ^d	<10 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenie osoczowego białka monoklonalnego populacja ^g n=667	n = 336	n = 331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie CR + PR		
Mediana	1,4 mo	4,2 mo
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR + PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Czas do następnej terapii Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Współczynnik ryzyka ^b	0,557	
(95% CI)	(0,462; 0,671)	
wartość p ^c	<0,000001	

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

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

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

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

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

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

^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.

* Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę trwania obserwacji w 60,1 miesięcy
mo: miesiące

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 w podwójnym i potrójnym skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, jako indukcja leczenia przed przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim.

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

Przeszczepienia autologiczne hematopoetycznych 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 pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało cytogenetykę wysokiego ryzyka. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BDx. Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia w obu grupach wyniosła 4.

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

Tabela 12: Wyniki skuteczności badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	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	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (po przeszczepieniu)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=przedział ufności; CR=pełna odpowiedź; nCR=prawie pełna odpowiedź; ITT (ang. *intent to treat* = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR=odsetek odpowiedzi; B=bortezomib; BDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR=bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR=częściowa odpowiedź; PFS=przeżycie bez progresji; HR= współczynnik ryzyka; NE=nie oceniano; OR=iloraz szans; OS=całkowite przeżycie; TTP=czas do progresji

* Pierwszorzędowny punkt końcowy

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

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

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

W badaniu MMY-3010 indukcję leczenia bortezomibem w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BTDx, n=130] porównano z terapią talidomid-deksametazon [TDx, n=127]. Pacjenci w grupie BTDx otrzymali sześć 4-tygodniowych cykli, w każdym cyklu pacjenci otrzymali bortezomib (1,3 mg/m² pc. podawany dwa razy w tygodniu w dniach 1, 4, 8 i 11, z 17-dniową przerwą od 12 do 28 dnia), deksametazon (40 mg podawany doustnie w dniach 1 do 4 i dniach 8 do 11), oraz talidomid (podawany doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14, zwiększanej do 100 mg w dniach 15-28 a następnie do 200 mg na dobę).

Przeszczepienia autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach BTDx i TDx). Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła odpowiednio 57 i 56 lat w

grupach BTDx i TDx, 99% w porównaniu do 98% pacjentów było rasy białej a 58% w porównaniu do 54% to mężczyźni. W grupie BTDx 12% pacjentów sklasyfikowano cytogenetycznie jako pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu do 16% pacjentów w grupie TDx. Mediana długości leczenia wyniosła 24 tygodnie, a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 6 i była taka sama dla każdej z grup.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności badania były odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu oraz odsetki CR+nCR po indukcji i po przeszczepieniu. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie otrzymującej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu PFS, OS i TTP. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności badania MMY-3010

Punkty końcowe	BTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
MMY-3010	N=130 (populacja ITT)	N=127 (populacja ITT)	
*RR (po indukcji)	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR			
CR+nCR +PR % (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (po przeszczepieniu)	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR			
CR+nCR +PR % (95% CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

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

*Pierwszorzędowny punkt końcowy

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

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

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

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

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

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym.

Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również TTP (ang. *time to progression*, czas do progresji choroby) pozostawały znamienne lepsze w grupie otrzymującej bortezomib.

Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, jak również odsetek odpowiedzi na leczenie) były znacząco lepsze u pacjentów z grupy otrzymującej bortezomib.

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

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

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	B n=333^a	Deks. n=336^a	B n=132^a	Deks. n=119^a	B n=200^a	Deks. 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]
1-roczną przeżywalność, % [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Najlepsza odpowiedź (%)	B n=315^c	Deks. n=312^c	B n=128	Deks. n=110	B n=187	Deks. 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 uzyskania odpowiedzi CR + PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

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

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

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

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

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

ND = nie dotyczy, NE = oszacowanie nie było wykonalne

TTP = Czas do progresji

CI = Przedział ufności

B = bortezomib; Deks = deksametazon

CR = Odpowiedź całkowita; nCR = Odpowiedź prawie całkowita

PR = Odpowiedź częściowa; MR = Odpowiedź minimalna

W badaniu klinicznym II fazy pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie po monoterapii bortezomibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu jednocześnie z bortezomibem. Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym bortezomibem mogli otrzymywać deksametazon. U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z bortezomibem. 18% pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

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

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

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

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

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

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

Analiza porównawcza (*matched-pair*) jest statystyczną metodą, w której pacjenci w grupie terapeutycznej (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjenci z grupy porównawczej (np. bortezomib) mogą zostać porównani dzięki indywidualnemu dopasowaniu po uwzględnieniu czynników zakłócających. To minimalizuje wpływ stwierdzonych czynników zakłócających podczas oszacowywania wyników 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; $p=0,001$) po zastosowaniu bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii bortezomibem.

Brak obszernych danych dotyczących powtórnego leczenia bortezomibem po nawrocie szpiczaka mnogiego.

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne II fazy (MMY-2036 RETRIEVE), bez grupy kontrolnej w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania po wznowieniu leczenia bortezomibem. W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (>18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w złożonym schemacie leczenia. Pacjentów podano ponownie leczenie po nawrocie choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce 1,3 mg/m² pc. (n=93) lub ≤ 1,0 mg/m² pc. (n=37) w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem z zachowaniem zalecanej ostrożności. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas kolejnych cykli leczenia bortezomibem. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie, co oceniono za pomocą kryteriów EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) na powtórne leczenie u 130 pacjentów wynosił 38.5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Kliniczna skuteczność wcześniej nieleczzonego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 grupie BR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m² pc.; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12.-21.), rytuksymab 375 mg/m² pc. i.v. w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² pc. i.v. w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² pc. i.v. w dniu 1.; i prednizon 100 mg/m² pc. doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu leczenia bortezomibem. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w tygodniu 6. Otrzymali dodatkowe 2 cykle.

Pierwszorzędowym 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 przeciwcłoniakowej (TNT), długość okresu bez leczenia (TFI), całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były ogólnie zrównoważone w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy białej a 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. *International Prognostic Index*, IPI) ≥ 3, a 76% miało Stopień IV choroby. Długość terapii (mediana=17 tygodni) i obserwacji (mediana=40 miesięcy) były porównywalne między grupami. W obu grupach 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 a 82% w grupie R-CHOP. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 15:

Tabela 15: Wyniki skuteczności z badania LYM-3002

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

Wskaźnik odpowiedzi			
liczba pacjentów z odpowiedzią	229	228	
<i>Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu)^f n(%)</i>	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p ^g =0,007
<i>Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR)^h n(%)</i>	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p ^g =0,275

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

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

^h Obejmuje wszystkie radiologiczne CR+CRu+PR wg IRC niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego i LDH.

CR=pełna odpowiedź; CRu= pełna odpowiedź niepotwierdzona; PR=częściowa odpowiedź; CI=przedział ufności, HR=współczynnik ryzyka; OR=iloraz szans; ITT (ang. *intent to treat*) = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia

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

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania, ani w szczególności bortezomib nie nasilał uszkodzeń narządów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności bortezomibu u 49 ocenianych pacjentów leczonych dawkami 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-M) u 67,3% badanych (w tym 28,6% z całkowitą remisją). Dla tych grup dawkowych wspólny wskaźnik przeżywalności po 1 roku wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

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

Jednoramienne badanie fazy II, aktywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzone przez Pediatryczną Grupę Onkologiczną oceniało działanie dodania bortezomibu do wieloskładnikowej reindukcji

chemioterapii u dzieci i młodych dorosłych pacjentów z nowotworami limfoidalnymi (białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B [ALL], ALL z komórek T i chłoniak limfoblastyczny z komórek T [LL]). Skuteczny schemat wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii podawano w 3 blokach. Bortezomib podawano tylko w blokach 1 i 2 by uniknąć możliwej kumulacji toksycznych działań jednocześnie podawanych leków w bloku 3.

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

140 pacjentów z ALL lub LL włączono do badania i oceniono pod względem bezpieczeństwa stosowania; mediana wieku wyniosła 10 lat (zakres 1 do 26). Nie stwierdzono żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, gdy bortezomib dodano do standardowego pediatrycznego schematu podstawowego. Następujące działania niepożądane (stopnia ≥ 3 .) stwierdzono częściej w schemacie zawierającym bortezomib w porównaniu z wcześniejszym badaniem kontrolnym, w którym podawano sam schemat podstawowy w bloku 1: obwodowa czuciowa neuropatia (3% versus 0%); niedrożność jelita (2,1% versus 0%); niedotlenienie (8% versus 2%). Brak danych o możliwych następstwach lub częstości ustąpienia neuropatii obwodowej w tym badaniu. Stwierdzano także częściej zakażenia stopnia ≥ 3 . z neutropenią (24% versus 19% w bloku 1 i 22% versus 11% w bloku 2), zwiększoną aktywność ALAT (17% versus 8% w bloku 2), hipokaliemię (18% versus 6% w bloku 1 i 21% versus 12% w bloku 2) i hiponatremię (12% versus 5% w bloku 1 i 4% versus 0 w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie maksymalne stężenia bortezomibu w osoczu 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 dla dawki 1,0 mg/m² pc. i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m² pc.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l na godzinę po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l na godzinę i od 18 do 32 l na godzinę 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 fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby o różnym stopniu nasilenia, po zastosowaniu dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m² pc. Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 6).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu nasilenia, którzy byli klasyfikowani zgodnie z wartością klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: prawidłowa czynność (CrCL ≥60 ml/min/1,73 m² pc., n=12), łagodne 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, u których podawano lek po dializie (n=8). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 mg/m² pc. bortezomibu dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne bortezomibu (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup pacjentów (patrz punkt 4.2).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając 104 dzieciom i młodzieży (2-16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m² pc. dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) l/h/m², objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) l/m², a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu u dzieci i młodzieży skorygowany pod względem pc. był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa na układ sercowo-naczyniowy wykazały, że podawane dożylnie dawki dwu-, trzykrotnie większe niż zalecana dawka kliniczna wyrażona w mg/m² pc., powodowały przyspieszenie tętna, zmniejszeniem kurczliwości serca, niedociśnienie i zgon. U psów, zmniejszona kurczliwość serca i niedociśnienie reagowały na natychmiastowe leczenie lekami inotropowymi dodatkimi lub presyjnymi. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano 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

Zamknięta fiolka

3 lata

Przygotowany roztwór

Roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w warunkach 25°C/60%RH, jeśli jest przechowywany w ciemności, zarówno we fiolce, jak i w polietylenowej strzykawce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie został zużyty natychmiast, to za czas i warunki jego przechowywania do czasu podania pacjentowi odpowiada osoba podająca produkt, jednak nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolkę należy przechowywać w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Bortezomib Glenmark, 1 mg jest dostępny w opakowaniu zawierającym przezroczystą fiolkę ze szkła typu I (nominalna objętość 6 ml) z bromobutyłowym gumowym korkiem i plastikową nakładką typu flip-off.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

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

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas przygotowywania produktu Bortezomib Glenmark do użycia. W celu ochrony skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

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

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

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu

Produkt Bortezomib Glenmark musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny.

Zawartość każdej fiolki 6R (objętość nominalna 6 ml) produktu Bortezomib Glenmark o mocy 1 mg należy rozpuścić w 1 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po przygotowaniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Przygotowany roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem przygotowany roztwór należy skontrolować wzrokowo, czy nie występują żadne cząstki stałe lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia. Jeśli wystąpi zmiana zabarwienia lub pojawią się cząstki stałe roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

Produkt Bortezomib Glenmark jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bortezomib Glenmark 1 mg: 22657

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.08.2015 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 21.11.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.06.2021