

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Fresenius Kabi, 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 rekonstytucji, 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 do białawego liofilizowany proszek lub krążek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Monoterapia

Bortezomib Fresenius Kabi, 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

jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono pełną odpowiedź otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia bortezomibem. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem. 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 na początku wystąpienia jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku 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 wystąpią ponownie po podaniu najmniejszej dawki produktu leczniczego, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po starannej ocenie ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

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

| Stopień neuropatii | Modyfikacja 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) **) | Redukcja dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² pc. lub zmiana schematu leczenia bortezomibem na 1,3 mg/m ² 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 toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności, leczenie bortezomibem należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, raz w tygodniu. |
| Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest nagła interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna | Należy odstawić bortezomib |

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

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

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

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

Bortezomib Fresenius Kabi, 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 jest uważany za 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 w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę po wstrzyknięciu bortezomibu.

Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej, jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie. Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to 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.

Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL).

Skojarzona terapia z deksametazonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 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 jest uważany za 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 uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Przy dostosowywaniu dawki bortezomibu w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie Monoterapia.

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

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Sześciotygodniowy okres jest uważany za 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 powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu bortezomibu.

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

B=bortezomib, 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 produktu leczniczego |
|---|--|
| <i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> <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 przy schemacie stosowania produktu leczniczego dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania produktu leczniczego raz w tygodniu) | Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) |
| <i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i> | Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ lub z $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na $0,7 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1. |

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

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

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za 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 bortezomibem.

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib Fresenius Kabi, 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 jest uważany za 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 bortezomibem.

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

| B+Dx | Cykle 1 do 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 | 4 |
| | B (1,3 mg/m ²) | Dzień 1, 4 | Dzień 8, 11 | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
| | 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 | - | - |
| | Cykle 2 do 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

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

^bDo 6 cykli można podać pacjentom osiągniętym co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania 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 produktów leczniczych w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

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

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

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu,

przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną pierwszą odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu bortezomibu: 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 bortezomibu.

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofilów 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 na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . (patrz także punkt 4.4). Dostosowanie dawki, patrz poniższa Tabela 5. Zgodnie z lokalną praktyką, w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w razie powtarzających się opóźnień w podaniu cykli. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi.

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

| Toksyczność | Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie produktu leczniczego |
|--|---|
| <i>Toksyczność hematologiczna</i> | |
| - Neutropenia stopnia ≥ 3 . z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$ | Należy wstrzymać terapię bortezomibem do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$. - Jeśli po wstrzymaniu stosowania bortezomibu, toksyczność nie ustąpi, jak podano powyżej, należy odstawić trwale bortezomib. - Jeśli toksyczność ustąpi, np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilów $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). |
| - Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 750/\mu\text{l}$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1. każdego | Należy wstrzymać terapię bortezomibem. |

| Toksyczność | Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie produktu leczniczego |
|--|--|
| cyklu) | |
| <i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 uznany za związany z bortezomibem</i> | Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1. |

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, bortezomib należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta, 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 | $\leq 1,0 \times$ GGN | $> \text{GGN}$ | Brak |
| | $> 1,0 \times - 1,5 \times$ GGN | Jakakolwiek | Brak |
| Umiarkowane | $> 1,5 \times - 3 \times$ GGN | Jakakolwiek | Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji |
| Ciężkie | $> 3 \times$ GGN | Jakakolwiek | |

| Nasilenie zaburzeń czynności wątroby* | Stężenie bilirubiny | Aktywność AspAT | Dostosowanie dawki początkowej |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------|--|
| | | | pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc. |

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 nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <20 ml/min/1,73 m² pc.). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, powinien być on podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego.

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego.

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylne

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

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

Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu, należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub podskórnym. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

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

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca małopłytkowość. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l.

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) małopłytkowość stopnia \geq 3 w grupie leczonej bortezomibem (BR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BR-CAP, a 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%]). 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, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, 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 liczbę płytek krwi. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

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

Reaktywacja 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 reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

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

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosiciele WZW B, pacjentów z WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabu z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Neuropatia obwodowa

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

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

Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej, powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być

wymagana zmiana dawki lub schematu stosowania (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie wspomagające.

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

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

Drgawki

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

Niedociśnienie

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

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

Niewydolność serca

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

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

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

Choroby płuc

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Reakcje wątroby

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

Zespół rozpadu guza

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

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

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

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

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie bortezomibem może być wymagana uważna obserwacja 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, będący w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogenego 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 lub płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Bortezomibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Jeżeli bortezomib stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu leczniczego, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym, obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania „Programu Zapobiegania Ciąży dla Talidomidu”. Pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem powinni postępować zgodnie z zasadami wyżej wymienionego programu. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego talidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka ludzkiego. Z powodu potencjalnych poważnych 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 często niedociśnienia związanego z pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia powyższych objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość, 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 ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc.

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

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

Tabelę 7 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu, bez względu na wskazanie[#]

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Często | półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze* |
| | Niezbyt często | zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu [#] , bakteriemia (w tym <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-Barr, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rzadko | nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość* |
| | Często | leukopenia*, limfopenia* |
| | Niezbyt często | pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#] |
| | Rzadko | rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym płamica małopłytkowa) [#] , inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | obrzęk nacyniowy [#] , nadwrażliwość* |
| | Rzadko | wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niezbyt często | zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego |
| | Rzadko | niedoczynność tarczycy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | zmniejszenie apetytu |
| | Często | odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów* |
| | Niezbyt często | zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów |
| | Rzadko | hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---------------------------------|-----------------------|--|
| | | hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B ₁₂ , skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu |
| Zaburzenia psychiczne | Często | zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu* |
| | Niezbyt często | zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój |
| | Rzadko | myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból* |
| | Często | neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy* |
| | Niezbyt często | drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy |
| | Rzadko | krwotok mózgowy*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillaina-Barrégo#, polineuropatia demielinizacyjna # |
| Zaburzenia oka | Często | obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek* |
| | Niezbyt często | krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, gradówka#, zapalenie powiek#, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka |
| | Rzadko | uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*) |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|---|
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | zawroty głowy* |
| | Niezbyt często | zaburzenie słuchu (w tym szумы)*, 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, przekrwienie (w tym gałki ocznej)* |
| | Rzadko | zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bledność, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często | duszność*, krwawienie z nosa, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel* |
| | Niezbyt często | zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe [#] , skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie |
| | Rzadko | niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu orthopnoe, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia |
| | Często | krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|--|
| | | brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądkowo-jelitowy i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia |
| | Niezbyt często | zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, <i>ileus</i>)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)*, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych* |
| | Rzadko | ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica 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 | nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych* |
| | Niezbyt często | hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza |
| | Rzadko | niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry |
| | Niezbyt często | rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwyty skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji* |
| | Rzadko | reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łożotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | ból mięśniowo-kostny* |
| | Często | kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|------------------------------|--|
| | 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 z 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 miejscu podania | Bardzo często | gorączka*, zmęczenie, astenia |
| | Często | obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie* |
| | Niezbyt często | ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia* |
| | Rzadko | zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie*, zapalenie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała |
| Badania diagnostyczne | Często | zmniejszenie masy ciała |
| | Niezbyt często | hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego |
| | Rzadko | nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|--|
| | | International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik 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 |

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

Raporty po wprowadzeniu do obrotu, bez względu na wskazanie.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

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

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

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 8 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 16.

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|------------------------------------|-----------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | zapalenie płuc* |
| | Często | posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna), zakażenie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|---|
| | | wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła* |
| | Niezbyt często | zakażenie WZW B*, odoskrzelowe zapalenie płuc |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | małopłytkowość*, 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 układu autonomicznego |
| Zaburzenia oka | Często | nieprawidłowe widzenie* |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | zaburzenie słuchu (w tym szumy)* |
| | Niezbyt często | zawroty głowy*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie) |
| 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 żołądkowo-jelitowy i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej* |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|---|
| | Niezbyt często | zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)* |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby) |
| | Niezbyt często | niewydolność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | zaburzenia włosów* |
| | Często | świąd*, zapalenie skóry*, wysypka* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często | kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | zakażenie dróg moczowych* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | gorączka*, zmęczenie, astenia |
| | Często | obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie* |
| Badania diagnostyczne | Często | hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała |

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin 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% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Zakażenie i reaktywacja WZW B

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

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

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

| | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 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 |
| Rezygnacja z leczenia z powodu PN (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = winkrystyna, dokсорubicyna, 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 płaszczą

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano razem z rytuksymabem, cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (BR-CAP).

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

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

BR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna i prednizon; R-CHOP = rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, 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 schemat BR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów (w wieku co najmniej 75 lat) oba schematy BR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BR-CAP wystąpiły u 68% w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego leczono ponownie bortezomibem (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym) stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do działań niepożądanych (wszystkich stopni) należały: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8,5%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem 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. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (MMY-3002 VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy 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.), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. time to progression, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m² pc.) z prednizonem (60 mg/m² pc.). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub niedopuszczalnego poziomu toksyczności leku dla pacjenta. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% było mężczyzn, 88% było rasy kaukaskiej, a mediana punktacji stanu wydolności wg Karnofsky wyniosła u pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/Lekkich łańcuchów w 63%/25%/8% przypadkach, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi wyniosła 221,5 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 dla głównego punktu końcowego badania – czasu do progresji choroby – i pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę terapii na B+M+P. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiący. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiący. Stwierdzono znamiennej statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę w przeżywalności na korzyść grupy otrzymującej B+M+P pomimo następujących po nich terapii obejmujących schematy oparte o bortezomib. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej B+M+P wyniosła 56,4 miesiący w porównaniu z 43,1 dla grupy terapeutycznej M+P. Wyniki analizy skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 11:

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

| Punkt końcowy badania skuteczności terapii | B+M+P n=344 | M+P n=338 |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Czas do progresji choroby | | |
| Zdarzenia n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Mediana ^a (95% CI) | 20,7 mo (17,6, 24,7) | 15,0 mo (14,1, 17,9) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,54 (0,42, 0,70) | |
| Wartość p ^c | 0,000002 | |
| Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby | | |
| Zdarzenia n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Mediana ^a (95% CI) | 18,3 mo (16,6, 21,7) | 14,0 mo (11,1, 15,0) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,61 (0,49, 0,76) | |
| Wartość p ^c | 0,00001 | |
| Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli* | | |
| Zdarzenia (zgony) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Mediana ^a (95% CI) | 56,4 mo (52,8, 60,9) | 43,1 mo (35,3, 48,3) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,695 (0,567, 0,852) | |
| Wartość p ^c | 0,00043 | |
| Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja^e n=668 | n=337 | n=331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| Wartość p ^d | < 10 ⁻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 (95% CI) | 0,557 (0,462, 0,671) | |
| Wartość ^c | < 0,000001 | |

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -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 β_2 -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 miesiący

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, każdy składający się z bortezomibu (1,3 mg/m² pc. podawane dożylnie dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., i 11.), oraz deksametazonu (40 mg/dobę doustnie w dniach 1. do 4. i dniach 9. do 12., w cyklach 1 i 2, oraz w dniach 1. do 4. w cyklach 3 i 4). Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało, odpowiednio, 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BDx; większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku u pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało wysokie ryzyko cytogenetyczne. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BDx. Mediana liczby otrzymanych cykli w obu grupach wyniosła 4 cykle. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek CR+nCR uzyskany po indukcji leczenia. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały

odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie. 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 (ITT populacja) | N=242 (ITT populacja) | |
| <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 pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RR = odsetek odpowiedzi; B = bortezomib; BDx = bortezomib, deksametazon; VDDx = winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź; OR = iloraz szans;

* Pierwszorzędowy punkt końcowy.

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

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

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

W badaniu MMY-3010 indukcję leczenia za pomocą bortezomibu 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, każdy składający się z bortezomibu (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 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 u pacjentów w badaniu wyniosła, odpowiednio, 57 i 56 lat w grupach BTDx i TDx, 99% vs. 98% pacjentów było rasy białej, a 58% vs. 54% było mężczyzn. W grupie BTDx 12% pacjentów sklasyfikowano cytogenetycznie jako wysokie ryzyko vs. 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.

Pierwszorzędowymi 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 bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie. 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 (ITT populacja) | N=127 (ITT populacja) | |
| <i>*RR (po indukcji)</i> | | | |
| CR+nCR | 49,2 (40,4, 58,1) | 17,3 (11,2, 25,0) | 4,63 (2,61, 8,22); <0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 84,6 (77,2, 90,3) | 61,4 (52,4, 69,9) | 3,46 (1,90, 6,27); <0,001 ^a |
| <i>*RR (po przeszczepieniu)</i> | | | |
| CR+nCR | 55,4 (46,4, 64,1) | 34,6 (26,4, 43,6) | 2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 77,7 (69,6, 84,5) | 56,7 (47,6, 65,5) | 2,66 (1,55, 4,57); <0,001 ^a |

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy.

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

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

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

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą bortezomibu doprowadziło do znamienego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamienego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego 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 za pomocą bortezomibu. 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 ramieniu z zastosowaniem bortezomibu.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, 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) uległy znamiennej poprawie 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 od 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 produktu leczniczego.

^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 z zastosowaniem monoterapii bortezomibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem 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. Osiemnaście procent 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 wielośrodkowe badanie fazy III z grupami równoległymi, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną vs. bortezomib 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 opartej na antracyklinie. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był TTP, a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były OS i ORR (CR+PR), z zastosowaniem kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

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

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

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

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

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

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

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

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne II fazy (MMY-2036 RETRIEVE), bez grupy kontrolnej, w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa wznowienia leczenia bortezomibem. W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (>18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Pacjentów poddano ponownemu leczeniu w trakcie nawrotu choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ($n=93$) lub $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n=37$) w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem z zachowaniem zalecanej ostrożności. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia bortezomibem w cyklach powtórnego leczenia.

Głównym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie, co oceniono za pomocą kryteriów EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) na powtarzane leczenie u 130 pacjentów wyniósł 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

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

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii bortezomibem, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP; n=243) z terapią rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP; n=244) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (stopnia II, III lub IV). Pacjenci w ramieniu BR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m² pc.; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12.-21.), rytuksymab 375 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; i prednizon 100 mg/m² pc. doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu bortezomibu. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w cyklu 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 przeciwciała przeciwchłoniakowej (TNT), długość okresu bez leczenia (TFI), całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były generalnie równoważne w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy białej a 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI) ≥ 3 , a 76% miało stopień IV choroby. Długość terapii (mediana=17 tygodni) i obserwacji (mediana=40 miesięcy) były porównywalne między ramionami. W obu ramionach pacjenci stosowali terapię przez medianę 6 cykli, a 14% badanych w grupie 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 ocenialną odpowiedzią | 229 | 228 | |
| Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu) ^f n(%) | 122 (53,3%) | 95 (41,7%) | OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) Wartość-p ^g =0,007 |
| Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%) | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) Wartość-p ^g =0,275 |

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

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: ryzyk 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-value otrzymana z testu chi-kwadrat Cochrań-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 = iloraz ryzyka; OR = iloraz szans; ITT (ang. intent to treat = wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia).

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesięcy w grupie BR-CAP i 16,1 miesięcy w grupie R-CHOP (iloraz 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 vs. 16,1 miesięcy), TNT (mediana 44,5 vs. 24,8 miesięcy) i TFI (mediana 40,6 vs. 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 vs. 15,1 miesięcy w grupie R-CHOP). Ostateczna analiza OS została przeprowadzona po medianie czasu obserwacji wynoszącej 82 miesiące. Mediana OS wynosiła 90,7 miesiąca dla grupy BR-CAP w porównaniu z 55,7 miesiąca dla grupy R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Obserwowana końcowa mediana różnicy w OS między 2 grupami leczenia wyniosła 35 miesięcy.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, ani w szczególności bortezomib nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych pacjentów, leczonych dawkami 1,6 mg/m² 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 połączony 1-roczytny wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

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

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

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

Stu czterdziestu pacjentów z ALL lub LL włączono do badania i oceniono pod względem bezpieczeństwa; mediana wieku wyniosła 10 lat (zakres 1 do 26). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, gdy bortezomib dodano do standardowego pediatrycznego schematu podstawowego. Następujące reakcje niepożądane (stopnia ≥ 3 .) stwierdzono częściej w schemacie zawierającym bortezomib w porównaniu z wcześniejszym badaniem kontrolnym, w którym podawano sam schemat podstawowy w bloku 1: obwodowa czuciowa neuropatia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); niedotlenienie (8% versus 2%). Brak danych o możliwych następstwach lub częstości ustąpienia neuropatii obwodowej w tym badaniu. Stwierdzano także

część zakażenia stopnia ≥ 3 . z neutropenią (24% versus 19% w bloku 1 i 22% versus 11% w bloku 2), zwiększoną aktywność AlAT (17% versus 8% w bloku 2), hipokaliemię (18% versus 6% w bloku 1 i 21% versus 12% w bloku 2) i hiponatremię (12% versus 5% w bloku 1 i 4% versus 0 w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce maksymalne osocze stężenia bortezomibu wynosiły, odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osocze 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 jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml, zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu leczniczego.

Metabolizm

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

Eliminacja

Średni okres połowicznej 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/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu I fazy podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem 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 różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc., n=12), łagodne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m² pc., n=10), umiarkowane (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m² pc., n=9) i ciężkie (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 (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. 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 skorygowany pod względem pc., u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. Chinese hamster ovary, CHO) teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 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 rozwoju działania toksycznego, przeprowadzone na szczurach i królikach, wykazały śmiertelne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności, 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 też, prawdopodobnie bortezomib może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

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

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

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-, trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² pc., wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniu 1 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o objętości 5 ml z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutylovej z zielonym aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 1 mg bortezomibu.

Fiolka w folii zabezpieczającej (bez tacki) lub na tacce pokrytej zabezpieczeniem. 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 produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem leczniczym, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas obchodzenia się z bortezomibem, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo.

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub podskórnym. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo.

Instrukcje dotyczące rozcieńczenia

Bortezomib musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny.

Zawartość każdej fiolki 5 ml produktu leczniczego Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej wielkości, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w celu wykrycia wytrącenia się precypitatu lub zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącenia się precypitatu, roztwór należy usunąć.

Usuwanie produktu leczniczego

Bortezomib jest 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1397/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 2,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Po rekonstytucji, 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 do białawego liofilizowany proszek lub krążek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Monoterapia

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono pełną odpowiedź otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia bortezomibem. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem. 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 na początku wystąpienia jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku 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 wystąpią ponownie po podaniu najmniejszej dawki produktu leczniczego, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po starannej ocenie ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

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

| Stopień neuropatii | Modyfikacja 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) **) | Redukcja dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² pc. lub zmiana schematu leczenia bortezomibem na 1,3 mg/m ² 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 toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności, leczenie bortezomibem należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, raz w tygodniu. |
| Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest nagła interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna | Należy odstawić bortezomib |

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

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

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

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za 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 w infuzji dożylny trwającej 1 godzinę po wstrzyknięciu bortezomibu.

Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej, jeśli pacjent nie ma progresji choroby i toleruje leczenie. Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź mogą kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli to 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.

Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Skojarzona terapia z deksametazonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za 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 uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Przy dostosowywaniu dawki bortezomibu w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie Monoterapia.

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

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w Tabeli 2. Sześciotygodniowy okres jest uważany za 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 powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu bortezomibu.

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) | Dzień 1 | -- | -- | Dzień 4 | Dzień 8 | Dzień 11 | Przerwa w stosowaniu | Dzień 22 | Dzień 25 | Dzień 29 | Dzień 32 | Przerwa w stosowaniu |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Dzień 1 | Dzień 2 | Dzień 3 | Dzień 4 | -- | -- | Przerwa w stosowaniu | -- | -- | -- | -- | Przerwa w stosowaniu |

Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)

| Tydzień | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|------------------------------------|------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|
| B (1,3 mg/m ²) | Dzień -- -- -- 1 | Dzień 8 | Przerwa w stosowaniu | Dzień 22 | Dzień 29 | Przerwa w stosowaniu |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Dzień Dzień Dzień Dzień 1 2 3 4 | -- | Przerwa w stosowaniu | -- | | Przerwa w stosowaniu |

B=bortezomib, 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 produktu leczniczego |
|---|---|
| <p><i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i></p> <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 przy schemacie stosowania produktu leczniczego dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania produktu leczniczego 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.) |
| <i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</i> | Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1. |

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

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

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za 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 bortezomibem.

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za 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 bortezomibem.

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

| B+Dx | Cykle 1 do 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 | 4 |
| | B (1,3 mg/m ²) | Dzień 1, 4 | Dzień 8, 11 | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
| | 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 | - | - |
| | Cykle 2 do 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 jest zwiększana do 100 mg od 3 tygodnia 1 cyklu, jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana, a następnie do 200 mg począwszy od 2 cyklu, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania dawki 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 produktów leczniczych w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

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

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

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną pierwszą odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu bortezomibu: rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosamid 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 bortezomibu.

Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

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

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

| Toksyczność | Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie produktu leczniczego |
|---|--|
| <i>Toksyczność hematologiczna</i> | |
| - Neutropenia stopnia ≥ 3 . z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$ | Należy wstrzymać terapię bortezomibem do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$. - Jeśli po wstrzymaniu stosowania bortezomibu, toksyczność nie ustąpi, jak podano powyżej, należy odstawić trwale bortezomib. |

| Toksyczność | Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie produktu leczniczego |
|---|--|
| | - Jeśli toksyczność ustąpi, np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilów $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc.). |
| - Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 750/\mu\text{l}$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1. każdego cyklu) | Należy wstrzymać terapię bortezomibem |
| <i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 uznany za związany z bortezomibem</i> | Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w Tabeli 1. |

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczą.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, bortezomib należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta, należy rozważyć zwiększenie dawki do $1,0\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do $0,5\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 terapii. W zależności od tolerancji pacjenta 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 nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL <20 ml/min/1,73 m² pc.), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, powinien być on podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego.

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnego lub podskórnego.

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylnie

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

Wstrzyknięcie podskórne

Rozcieńczony roztwór bortezomibu należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć.

W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym bortezomibu, zaleca się podawać podskórnie roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (bortezomib należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na wstrzyknięcie dożylnie.

Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów leczniczych, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu, należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

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

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca małopłytkowość. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l.

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) małopłytkowość stopnia ≥ 3 w grupie leczonej bortezomibem (BR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BR-CAP, a 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%]). 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, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi ≤ 30 000/ μ l (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

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

Reaktywacja 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 reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

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

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rituksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosiciele WZW B, pacjentów z WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rituksymabu z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rituksymabu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania bortezomibu, 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.

W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie dożylnie z podskórnym bortezomibu, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych ($p = 0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylniej ($p = 0,0264$). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie bortezomibu była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021.

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

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

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

Drgawki

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

Niedociśnienie

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

zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, uczucie pustki w głowie i okresowo występujące omdlenia.

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

Niewydolność serca

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

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

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

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o 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 zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Reakcje wątroby

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

Zespół rozpadu guza

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

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

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

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

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem 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 oddziaływania między melfalanem i prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) wykazały zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie bortezomibem może być

wymagana uważna obserwacja 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, będący w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie 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 lub płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Bortezomibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Jeżeli bortezomib stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu leczniczego, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym, obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety, które mogą zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania „Programu Zapobiegania Ciążę dla Talidomidu”. Pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z talidomidem powinni postępować zgodnie z zasadami wyżej wymienionego programu. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego talidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka ludzkiego. Z powodu potencjalnych poważnych 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 często niedociśnienia związanego z pozycją ciała, niedociśnienia ortostatycznego lub niewyraźnego widzenia. Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia powyższych objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość, 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 ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc.

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

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

Tabelę 7 opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu, bez względu na wskazanie[#]

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|------------------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Często | półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze* |
| | Niezbyt często | zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu [#] , bakteriemia (w tym <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-Barr, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Rzadko | nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość* |
| | Często | leukopenia*, limfopenia* |
| | Niezbyt często | pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#] |
| | Rzadko | rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym plamica małopłytkowa) [#] , inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny |
| Zaburzenia układu | Niezbyt często | obrzęk nacyniowy [#] , nadwrażliwość* |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|------------------------------|---|
| immunologicznego | Rzadko | wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niezbyt często | zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego |
| | Rzadko | niedoczynność tarczycy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | zmniejszenie apetytu |
| | Często | odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów* |
| | Niezbyt często | zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów |
| | Rzadko | hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B ₁₂ , skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu |
| Zaburzenia psychiczne | Często | zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu* |
| | Niezbyt często | zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój |
| | Rzadko | myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból* |
| | Często | neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy* |
| | Niezbyt często | drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy |
| | Rzadko | krwotok mózgowy*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|--|
| | | zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillaina-Barrégo [#] , polineuropatia demielinizacyjna [#] |
| Zaburzenia oka | Często | obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek* |
| | Niezbyt często | krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, gradówka [#] , zapalenie powiek [#] , zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka |
| | Rzadko | uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa [#] , zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | zawroty głowy* |
| | Niezbyt często | zaburzenie słuchu (w tym szумы)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu* |
| | Rzadko | krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu |
| Zaburzenia serca | Niezbyt często | tamponada serca [#] , zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatanie serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia |
| | Rzadko | trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), <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, przekrwienie (w tym gałki ocznej)* |
| | Rzadko | zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bledź, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często | duszność*, krwawienie z nosa, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel* |
| | Niezbyt często | zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe [#] , skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--------------------------------------|-----------------------|---|
| | | dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie |
| | Rzadko | niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu orthopnoe, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia |
| | Często | krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądkowo-jelitowy i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia |
| | Niezbyt często | zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, <i>ileus</i>)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych* |
| | Rzadko | ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica 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 | nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych* |
| | Niezbyt często | hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza |
| | Rzadko | niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry |
| | Niezbyt często | rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|--|
| | | naskórka [#] , zespół Stevensa-Johnsona [#] , zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny [#] , trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji* |
| | Rzadko | reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łożotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | ból mięśniowo-kostny* |
| | Często | kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej |
| | Niezbyt często | 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 z 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 miejscu podania | Bardzo często | gorączka*, zmęczenie, astenia |
| | Często | obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie* |
| | Niezbyt często | ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia* |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|---|-----------------------|---|
| | Rzadko | zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie*, zapalenie, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała |
| Badania diagnostyczne | Często | zmniejszenie masy ciała |
| | Niezbyt często | hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego |
| | Rzadko | nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik 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 |

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

Raporty po wprowadzeniu do obrotu, bez względu na wskazanie.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

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

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

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|-------------------------------------|-----------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | zapalenie płuc* |
| | Często | posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła* |
| | Niezbyt często | zakażenie WZW B*, odoskrzelowe zapalenie płuc |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | małopłytkowość*, 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 układu autonomicznego |
| Zaburzenia oka | Często | nieprawidłowe widzenie* |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | zaburzenie słuchu (w tym szumy)* |
| | Niezbyt często | zawroty głowy*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie) |
| 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 |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działanie niepożądane |
|--|-----------------------|---|
| 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 żołądkowo-jelitowy i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej* |
| | Niezbyt często | zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)* |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby) |
| | Niezbyt często | niewydolność wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | zaburzenia włosów* |
| | Często | świąd*, zapalenie skóry*, wysypka* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często | kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | zakażenie dróg moczowych* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | gorączka*, zmęczenie, astenia |
| | Często | obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie* |
| Badania diagnostyczne | Często | hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała |

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynienie 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% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Zakażenie i reaktywacja WZW B

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szpiczak mnogi

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

Tabela 9: Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z 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 |
| Rezygnacja z leczenia z powodu PN (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = winkrystyna, dokсорubicyna, 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 płaszczą

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano razem z rytuksymabem, cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (BR-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 (%) | | |
| Wszystkie stopnie PN | 30 | 29 |
| ≥Stopień 2 PN | 18 | 9 |
| ≥Stopień 3 PN | 8 | 4 |
| Przerwanie leczenia z powodu PN (%) | 2 | <1 |

BR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosamid, dokсорubicyna i prednizon; R-CHOP = rytuksymab, cyklofosamid, dokсорubicyna, 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 schemat BR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów (w wieku co najmniej 75 lat) oba schematy BR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach BR-CAP wystąpiły u 68% w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

Istotne różnice w profilu bezpieczeństwa monoterapii bortezomibem podawanym podskórnie w porównaniu do podawania dożylnego

W badaniu III fazy pacjenci, którzy otrzymywali bortezomib podskórnie w porównaniu do podawania dożylnego mieli o 13% mniejszą całkowitą częstość występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych o toksyczności stopnia 3 lub wyższego oraz o 5% mniejszą częstość rezygnacji z leczenia bortezomibem. Całkowita częstość występowania biegunki, bólu żołądka, jelit i brzucha,

stanów osłabienia, zakażeń górnych dróg oddechowych i neuropatii obwodowych była o 12%-15% mniejsza w grupie podskórnej niż w grupie dożylniej. Ponadto, częstość występowania neuropatii obwodowych o toksyczności stopnia 3 lub wyższego była o 10% mniejsza, a odsetek rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowych był o 8% mniejszy w grupie podskórnej niż dożylniej.

Sześć procent pacjentów zgłosiło miejscowe działania niepożądane na podanie podskórne, przeważnie było to zaczerwienienie. Reakcje te ustępowały w medianie 6 dni, u dwóch pacjentów była konieczna modyfikacja dawki. 2 (1%) pacjentów miało reakcje o nasileniu ciężkim: 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienienia.

Częstość zgonów podczas terapii wyniosła 5% u osób w grupie podania podskórnego i 7% u osób w grupie podania dożylnego. Zgony z powodu „postępującej choroby” wystąpiły u 18% w grupie podania podskórnego i 9% w grupie podania dożylnego.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem 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. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej

zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

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

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

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

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

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne III fazy (MMY-3002 VISTA) z udziałem 682 pacjentów w celu określenia, czy 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.), prowadzi do poprawy wskaźnika „czas do progresji choroby” (ang. time to progression, TTP), w porównaniu z podawaniem melfalanu (9 mg/m² pc.) z prednizonem (60 mg/m² pc.). Okres leczenia wynosił maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni). Leczenie było wcześniej przerywane w przypadku postępowania objawów chorobowych lub niedopuszczalnego poziomu toksyczności leku dla pacjenta. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 71 lat, 50% było mężczyzn, 88% było rasy kaukaskiej, a mediana punktacji stanu wydolności wg Karnofsky wyniosła u pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/Lekkich łańcuchów w 63%/25%/8% przypadkach, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi wyniosła 221,5 x 10⁹/l. Podobny odsetek pacjentów miał klirens kreatyniny \leq 30 ml/min (3% w każdej z grup).

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

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

| Punkt końcowy badania skuteczności terapii | B+M+P n=344 | M+P n=338 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Czas do progresji choroby | | |
| Zdarzenia n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Mediana ^a (95% CI) | 20,7 mo (17,6, 24,7) | 15,0 mo (14,1, 17,9) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,54 (0,42, 0,70) | |
| Wartość p ^c | 0,000002 | |
| Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby | | |
| Zdarzenia n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Mediana ^a (95% CI) | 18,3 mo (16,6, 21,7) | 14,0 mo (11,1, 15,0) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,61 (0,49, 0,76) | |
| Wartość p ^c | 0,00001 | |
| Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli* | | |
| Zdarzenia (zgony) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Mediana ^a (95% CI) | 56,4 mo (52,8, 60,9) | 43,1 mo (35,3, 48,3) |
| Współczynnik ryzyka ^b (95% CI) | 0,695 (0,567, 0,852) | |
| Wartość p ^c | 0,00043 | |
| Współczynnik odpowiedzi na leczenie populacja^e n=668 | n=337 | n=331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| Wartość p ^d | < 10 ⁻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 (95% CI) | 0,557 (0,462, 0,671) | |
| Wartość ^c | < 0,000001 | |

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β_2 -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 β_2 -mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

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

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

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

^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania.

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

mo: miesiące

CI = Przedział ufności

Pacjenci, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Przeprowadzono dwa randomizowane otwarte 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, każdy składający się z bortezomibu (1,3 mg/m² pc. podawane dożylnie dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., i 11.), oraz deksametazonu (40 mg/dobę doustnie w dniach 1. do 4. i dniach 9. do 12., w cyklach 1 i 2, oraz w dniach 1. do 4. w cyklach 3 i 4). Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało, odpowiednio, 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BDx; większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia i wyjściowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku u pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało wysokie ryzyko cytogenetyczne. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BDx. Mediana liczby otrzymanych cykli w obu grupach wyniosła 4 cykle. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek CR+nCR uzyskany po indukcji leczenia. Stwierdzono znamienne statystycznie przewagę częstości odpowiedzi (CR+nCR) w grupie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie. 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 (ITT populacja) | N=242 (ITT populacja) | |
| <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 pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RR = odsetek odpowiedzi; B = bortezomib; BDx = bortezomib, deksametazon; VDDx = winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź; 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.

^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 za pomocą bortezomibu 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, każdy składający się z bortezomibu (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 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 u pacjentów w badaniu wyniosła, odpowiednio, 57 i 56 lat w grupach BTDx i TDx, 99% vs. 98% pacjentów było rasy białej, a 58% vs. 54% było mężczyzn. W grupie BTDx 12% pacjentów sklasyfikowano cytogenetycznie jako wysokie ryzyko vs. 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.

Pierwszorzędowymi 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 bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po indukcji i po przeszczepieniu, przeżycie bez progresji i całkowite przeżycie. 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 (ITT populacja) | N=127 (ITT populacja) | |
| <i>*RR (po indukcji)</i> | | | |
| CR+nCR | 49,2 (40,4, 58,1) | 17,3 (11,2, 25,0) | 4,63 (2,61, 8,22); <0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 84,6 (77,2, 90,3) | 61,4 (52,4, 69,9) | 3,46 (1,90, 6,27); <0,001 ^a |
| <i>*RR (po przeszczepieniu)</i> | | | |
| CR+nCR | 55,4 (46,4, 64,1) | 34,6 (26,4, 43,6) | 2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 77,7 (69,6, 84,5) | 56,7 (47,6, 65,5) | 2,66 (1,55, 4,57); <0,001 ^a |

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

* Pierwszorzędowy punkt końcowy.

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

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

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

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

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, jak również u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą bortezomibu doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego 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 za pomocą bortezomibu. W następstwie tego wczesnego przestawienia pacjentów mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wynosi 8,3 miesiący. 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 ramieniu z zastosowaniem bortezomibu.

Wśród 669 pacjentów włączonych do badania, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Niezależnie od wieku pacjentów, wskaźniki odpowiedzi na leczenie, 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) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej bortezomib.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet ocenił odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Za pomocą analizy wielowymiarowej stwierdzono, że odsetek odpowiedzi był niezależny od 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 | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |

| | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|
| CR+PR (dni) | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|

^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 produktu leczniczego.

^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 z zastosowaniem monoterapii bortezomibem, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem 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. Osiemnaście procent pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

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

Otwarte randomizowane badanie fazy III typu non-inferiority porównywało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podawanego podskórnym i dożylnym bortezomibu. Do badania włączono 222 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których przydzielono losowo w proporcji 2:1 do grup otrzymujących dawkę 1,3 mg/m² pc. bortezomibu drogą podskórną lub dożylną w 8 cyklach. Pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi (mniej niż pełna odpowiedź [Complete Response - CR]) na leczenie bortezomibem w monoterapii po 4 cyklach, mogli otrzymywać deksametazon w dawce 20 mg na dobę w dniu podawania bortezomibu i w dniu następnym. Pacjentów z wyjściową neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 lub liczbą płytek krwi $< 50\,000/\mu\text{l}$ wyłączano z badania. W sumie 218 pacjentów dostarczyło danych przydatnych do oceny odpowiedzi.

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

Tabela 15: Zestawienie analiz skuteczności porównujące podawanie podskórnym i dożylnym bortezomibu

| | Bortezomib dożylnie | Bortezomib podskórnym |
|--|----------------------------|------------------------------|
| Populacja z ocenialną odpowiedzią | n=73 | n=145 |
| Odsetek odpowiedzi po 4 cyklach n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| Wartość-p ^a | 0,00201 | |
| CR n (%) | 6 (8) | 9 (6) |
| PR n (%) | 25 (34) | 52 (36) |
| nCR n (%) | 4 (5) | 9 (6) |
| Odsetek odpowiedzi po 8 cyklach n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 38 (52) | 76 (52) |

| | Bortezomib dożylnie | Bortezomib podskórnie |
|---|----------------------------|------------------------------|
| Populacja z ocenialną odpowiedzią | n=73 | n=145 |
| Wartość-p ^a | 0,0001 | |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| Populacja oceniana wg zamiaru leczenia^b | n=74 | n=148 |
| TTP, miesiące | 9,4 | 10,4 |
| (95% CI) | (7,6, 10,6) | (8,5, 11,7) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c | 0,839 (0,564, 1,249) | |
| Wartość-p ^d | 0,38657 | |
| Czas przeżycia bez progresji, miesiące | 8,0 | 10,2 |
| (95% CI) | (6,7, 9,8) | (8,1, 10,8) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c | 0,824 (0,574, 1,183) | |
| Wartość-p ^d | 0,295 | |
| Całkowity odsetek przeżycia 1 roku (%)^e | 76,7 | 72,6 |
| (95% CI) | (64,1, 85,4) | (63,1, 80,0) |

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

^b 222 osoby włączono do badania; 221 osób leczono bortezomibem.

^c Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: zaawansowania szpiczaka wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ISS, International Staging System) i liczby wcześniejszych linii terapii.

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

^e Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 11,8 miesięcy.

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

U 646 pacjentów przeprowadzono otwarte, randomizowane wielośrodkowe badanie fazy III z grupami równoległymi, porównujące bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną vs. bortezomib 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 opartej na antracyklinie. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był TTP, a drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były OS i ORR (CR+PR), z zastosowaniem kryteriów European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

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

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

Bortezomib w terapii skojarzonej z deksametazonem

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

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

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

Brak obszernych danych dotyczących powtórno leczenia bortezomibem w nawrocie szpiczaka mnogiego.

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne II fazy (MMY-2036 RETRIEVE), bez grupy kontrolnej, w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa wznowienia leczenia bortezomibem.

W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (>18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Pacjentów poddano ponownemu leczeniu w trakcie nawrotu choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać bortezomib w ostatniej tolerowanej dawce 1,3 mg/m² pc. (n=93) lub ≤1,0 mg/m² (n=37) w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem z zachowaniem zalecanej ostrożności. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia bortezomibem w cyklach powtórnego leczenia.

Głównym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie, co oceniono za pomocą kryteriów EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR+PR) na powtórne leczenie u 130 pacjentów wynosił 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

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

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii bortezomibem, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP; n=243) z terapią rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP; n=244) u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (stopnia II, III lub IV). Pacjenci w ramieniu BR-CAP otrzymywali bortezomib (1,3 mg/m² pc.; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12.-21.), rytuksymab 375 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² pc. *iv.* w dniu 1.; i prednizon 100 mg/m² pc. doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu bortezomibu. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w cyklu 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 generalnie równoważne w obu ramionach badania: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, 74% stanowili mężczyźni, 66% pacjentów było rasy białej a 32% azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. International Prognostic Index, IPI) ≥ 3, a 76% miało stopień IV choroby. Długość terapii

(mediana = 17 tygodni) i obserwacji (mediana = 40 miesięcy) były porównywalne między ramionami. W obu ramionach pacjenci stosowali terapię przez medianę 6 cykli, a 14% badanych w grupie 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 16:

Tabela 16: 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 ocenialną odpowiedzią | 229 | 228 | |
| Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu) ^f n(%) | 122 (53,3%) | 95 (41,7%) | OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) Wartość-p ^g =0,007 |
| Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%) | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) Wartość-p ^g =0,275 |

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

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka 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-value otrzymana z testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby.

^h Obejmuje wszystkie radiologiczne CR+CRu+PR wg IRC niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego i LDH. CR = pełna odpowiedź; CRu = pełna odpowiedź niepotwierdzona; PR = częściowa odpowiedź; CI = przedział ufności, HR = iloraz ryzyka; OR = iloraz szans; ITT (ang. intent to treat = wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia).

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesięcy w grupie BR-CAP i 16,1 miesięcy w grupie R-CHOP (iloraz 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 vs. 16,1 miesięcy), TNT (mediana 44,5 vs. 24,8 miesięcy) i TFI (mediana 40,6 vs. 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 vs. 15,1 miesięcy w grupie R-CHOP). Ostateczna analiza OS została przeprowadzona po medianie czasu obserwacji wynoszącej 82 miesiące. Mediana OS wyniosła 90,7 miesiąca dla grupy BR-CAP w porównaniu z 55,7 miesiąca dla grupy R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Obserwowana końcowa mediana różnicy w OS między 2 grupami leczenia wyniosła 35 miesięcy.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Badanie I/II fazy przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Nie stwierdzono żadnych

nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, ani w szczególności bortezomib nie nasilał uszkodzeń organów docelowych (serce, nerki i wątroba). W analizie badawczej skuteczności leku u 49 ocenianych pacjentów, leczonych dawkami 1,6 mg/m² 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 połączony 1-roczy wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m² pc. lub 1,3 mg/m² pc. (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczkowe stężenia bortezomibu wynosiły, odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczkowe 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.

Po szybkim dożylnym lub podskórnym podaniu dawki 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim (n=14 w grupie dożylnej, n=17 w grupie podskórnej), całkowity wpływ na organizm po podaniu powtórnej dawki (AUC_{last}) był równy dla podania podskórnego i dożylnego. Stężenie C_{max} po podaniu sc (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu iv (223 ng/ml). Średnia geometryczna wskaźnika AUC_{last} wyniosła 0,99, a 90% przedziały ufności wyniosły 80,18%-122,80%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Średni okres połowicznej 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/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc. oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m² pc. i 1,3 mg/m² pc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu I fazy podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem 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 różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma (CrCL \geq 60 ml/min/1,73 m² pc., n=12), łagodne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m² pc., n=10), umiarkowane (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m² pc., n=9) i ciężkie (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 (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. 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 skorygowany pod względem pc., u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bortezomib w przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. Chinese hamster ovary, CHO) teście aberracji chromosomalnych, w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 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 rozwoju działania toksycznego, przeprowadzone na szczurach i królikach, wykazały śmiertelne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności, 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 też, prawdopodobnie bortezomib może potencjalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

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

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

Przeprowadzone na małpach i psach badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-, trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² pc., wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i niedociśnieniem reagowały na natychmiastowe leczenie za pomocą produktów o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Ponadto, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka

2 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniach 1 mg/ml i 2,5 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutylowej z żółtym aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Fiolka o objętości 10 ml z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutylowej z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu „flip-off”, zawierająca 3,5 mg bortezomibu.

Fiolka w folii zabezpieczającej (bez tacki) lub na tacce pokrytej zabezpieczeniem. 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 produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z nim i przygotowywania do użycia. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem leczniczym, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

Należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej** podczas obchodzenia się z bortezomibem, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo.

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Bortezomib musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny.

Wstrzyknięcie dożylnie

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu leczniczego Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 2,5 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej wielkości, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

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

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

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu leczniczego Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej wielkości, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

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

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

Wstrzyknięcie podskórne

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość każdej 10 ml fiolki produktu leczniczego Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej wielkości, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7.

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

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość każdej 10 ml fiolki produktu leczniczego Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej wielkości, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty.

Po rozpuszczeniu, każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7.

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

Usuwanie produktu leczniczego

Bortezomib jest 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1397/003
EU/1/19/1397/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

Lub

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego po rekonstytucji.

Do jednorazowego użytku.

Podanie inną drogą może być śmiertelne.

Podanie dożylne: należy dodać 1 ml chlorku sodu 0,9% by uzyskać stężenie 1 mg/ml.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

Obchodzić się ostrożnie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1397/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny
Podanie inną drogą może być śmiertelne.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 2,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania podskórnego lub dożylnego po rekonstytucji.

Do jednorazowego użytku.

Podanie inną drogą może być śmiertelne.

Podanie podskórne: należy dodać 1 ml chlorku sodu 0,9% by uzyskać stężenie 2,5 mg/ml.

Podanie dożylnie: należy dodać 2,5 ml chlorku sodu 0,9% by uzyskać stężenie 1 mg/ml.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

Obchodzić się ostrożnie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1397/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib
sc. lub iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny
Podanie inną drogą może być śmiertelne.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania podskórnego lub dożylnego po rekonstytucji.

Do jednorazowego użytku.

Podanie inną drogą może być śmiertelne.

Podanie podskórne: należy dodać 1,4 ml chlorku sodu 0,9% by uzyskać stężenie 2,5 mg/ml.

Podanie dożylne: należy dodać 3,5 ml chlorku sodu 0,9% by uzyskać stężenie 1 mg/ml.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

Obchodzić się ostrożnie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1397/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
bortezomib
sc. lub iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,5 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny
Podanie inną drogą może być śmiertelne.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań bortezomib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Bortezomib Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bortezomib Fresenius Kabi
3. Jak stosować Bortezomib Fresenius Kabi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bortezomib Fresenius Kabi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Bortezomib Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje

Ten lek zawiera substancję czynną o nazwie bortezomib, która jest tak zwanym „inhibitorem proteasomu”. Proteasomy odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu funkcji komórek i ich procesie rozwoju. Poprzez zaburzanie ich funkcji bortezomib może prowadzić do śmierci komórek nowotworowych.

Bortezomib Fresenius Kabi jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (nowotworu szpiku kostnego) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat:

- jako jedyny lek lub razem z innymi lekami: pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u pacjentów, u których choroba uległa nasileniu (progresji) po wcześniejszym stosowaniu przynajmniej jednego innego leczenia, i u których przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych było nieudane lub nie było możliwości jego przeprowadzenia;
- w połączeniu z lekami: melfalanem i prednizonem, u pacjentów, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w połączeniu z lekami: deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem u pacjentów, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja leczenia).

Bortezomib jest stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (rodzaj nowotworu zajmującego węzły chłonne) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat w skojarzeniu z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bortezomib Fresenius Kabi

Kiedy nie stosować bortezomibu:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bortezomib, boron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma szczególnie ciężkie choroby płuc lub serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjent musi poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u niego:

- stwierdza się małą liczbę krwinek czerwonych lub białych;
- stwierdza się zaburzenia krwawienia i (lub) małą liczbę płytek krwi;
- występują biegunka, zaparcia, nudności lub wymioty;
- występowały w przeszłości omdlenia, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie;
- występują problemy z nerkami;
- stwierdza się umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby;
- występowały w przeszłości drętwienia, cierpienia i bóle rąk oraz stóp (objawy neuropatii);
- stwierdza się choroby serca lub problemy z ciśnieniem tętniczym krwi;
- stwierdza się skrócenie oddechu lub kaszel;
- występują drgawki;
- stwierdza się półpasiec (wokół oczu lub rozsiany po całym ciele);
- występują objawy zespołu rozpadu guza, takie jak skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia oraz duszność;
- występuje utrata pamięci, zaburzenia myślenia, trudności z chodzeniem lub utrata widzenia. Mogą być to objawy ciężkiego zakażenia mózgu, a lekarz może zalecić dalsze badania i obserwację.

U pacjenta muszą być przeprowadzane regularne badania krwi przed i w trakcie leczenia bortezomibem w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

Jeśli pacjent ma chłoniaka z komórek płaszczą i razem z bortezomibem otrzymuje lek zawierający rytuksymab, musi powiedzieć lekarzowi:

- jeśli podejrzewa zakażenie wirusem zapalenia wątroby lub miał je w przeszłości. W kilku przypadkach, pacjenci, którzy mieli zakażenie WZW B mogli mieć powtarzające się incydenty zapalenia wątroby, które mogły zakończyć się zgonem. Jeśli pacjent ma zakażenie WZW B w wywiadzie, będzie dokładnie obserwowany przez lekarza, czy nie występują u niego objawy czynnego WZW B.

Przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem, należy dokładnie przeczytać ulotki wszystkich leków przyjmowanych podczas leczenia w celu uzyskania informacji o nich. W przypadku przyjmowania talidomidu, należy wykluczyć ciążę, a następnie stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo jak działa w tej grupie pacjentów.

Bortezomib Fresenius Kabi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z niżej wymienionych substancji czynnych:

- ketokonazol, stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- rytonawir, stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), stosowane w leczeniu depresji i innych stanów;
- doustne leki przeciwcukrzycowe.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować tego leku w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Zarówno mężczyźni jak i kobiety otrzymujący bortezomib muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie oraz do 3 miesięcy po zakończonym leczeniu. Jeżeli pomimo zastosowania tych metod pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią w trakcie stosowania bortezomibu. Konieczne jest przedyskutowanie z lekarzem kwestii bezpiecznego terminu powrotu do karmienia piersią po zakończeniu leczenia u pacjentki.

Talidomid powoduje wady wrodzone i śmierć płodu. W przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z talidomidem pacjenci muszą przestrzegać zasad „Programu zapobiegania ciąży dla talidomidu” (patrz ulotka talidomidu).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może być przyczyną uczucia zmęczenia, zawrotów głowy, omdleń i niewyraźnego widzenia. W razie wystąpienia takich objawów nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub urządzeń; nawet jeśli objawy nie występują, wciąż należy zachować ostrożność.

3. Jak stosować Bortezomib Fresenius Kabi

Lekarz prowadzący dostosuje odpowiednią dla pacjenta dawkę bortezomibu na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta (powierzchni ciała). Najczęściej stosowana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy w tygodniu.

Lekarz może zmienić dawkę i całkowitą liczbę cykli leczenia w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych i współistniejących schorzeń (np. uszkodzenia wątroby).

Postępujący szpiczak mnogi

Jeżeli bortezomib podawany jest jako jedyny lek, pacjent otrzyma 4 dawki bortezomibu dożylnie w dniach: 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10 dni przerwy w leczeniu. Opisany 21-dniowy okres (3 tygodnie) jest uważany za jeden cykl leczenia. Pacjent otrzyma do 8 cykli (24 tygodnie).

Pacjent może również otrzymywać bortezomib razem z lekami: pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem.

Gdy bortezomib jest podawany razem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, pacjent będzie otrzymywał bortezomib dożylnie podczas 21-dniowego cyklu leczenia, a pegylowana liposomalna doksorubicyna będzie podana w dawce 30 mg/m² pc. w infuzji dożylniej po wstrzyknięciu bortezomibu w 4. dniu cyklu leczenia bortezomibem trwającego 21 dni. Pacjent może otrzymać do 8 cykli (24 tygodnie).

Gdy bortezomib jest podawany razem z deksametazonem, pacjent będzie otrzymywał bortezomib dożylnie podczas 21-dniowego cyklu leczenia, a deksametazon będzie podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia bortezomibem trwającego 21 dni. Pacjent może otrzymać do 8 cykli (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony szpiczak mnogi

Jeżeli pacjent wcześniej nie był leczony z powodu szpiczaka mnogiego i nie kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał bortezomib dożylnie razem z innymi lekami: melfalanem i prednizonem.

W takim przypadku, czas trwania cyklu leczenia wynosi 42 dni (6 tygodni). Pacjent otrzyma 9 cykli (54 tygodnie).

- Podczas cykli 1-4, bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu, w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. oraz 32.
- Podczas cykli 5-9, bortezomib podaje się raz w tygodniu, w dniach: 1., 8., 22. oraz 29.

Zarówno melfalan (9 mg/m² pc.), jak i prednizon (60 mg/m² pc.) są podawane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia każdego cyklu.

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu szpiczaka mnogiego i kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał bortezomib dożylnie razem z innymi lekami: deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem w indukcji leczenia.

W przypadku, gdy bortezomib podawany jest z deksametazonem, pacjent otrzyma bortezomib dożylnie w 21-dniowym cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg będzie podawany doustnie w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia bortezomibem. Pacjent otrzyma do 4 cykli (12 tygodni).

W przypadku, gdy bortezomib podawany jest razem z talidomidem i deksametazonem, czas trwania cyklu terapeutycznego wynosi 28 dni (4 tygodnie).

Deksametazon w dawce 40 mg będzie podawany doustnie w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia bortezomibem, a talidomid podaje się doustnie raz na dobę w dawce 50 mg do dnia 14. pierwszego cyklu, a gdy dawka jest tolerowana, zwiększa się ją do 100 mg w dniach 15.-28. i może być następnie zwiększona do 200 mg na dobę od drugiego cyklu. Pacjent może otrzymać do 6 cykli (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony chłoniak z komórek płaszczka

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu chłoniaka z komórek płaszczka, będzie otrzymywał dożylnie bortezomib razem z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem. Bortezomib jest podawany dożylnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje „okres odpoczynku” bez podawania leków. Jeden cykl leczenia trwa 21 dni (3 tygodnie). Pacjent otrzyma do 8 cykli (24 tygodnie).

Następujące leki podaje się w infuzji dożylniej w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu bortezomibu: rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² pc. i doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² pc. w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. cyklu leczenia bortezomibem.

Jak podawany jest Bortezomib Fresenius Kabi

Ten lek stosuje się wyłącznie dożylnie. Bortezomib będzie podawany przez fachowy personel medyczny, posiadający doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Proszek bortezomibu musi zostać rozpuszczony przed podaniem. Przygotowanie leku przeprowadza fachowy personel medyczny. Następnie sporządzony roztwór wstrzykiwany jest dożylnie, szybko przez 3 do 5 sekund.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bortezomib Fresenius Kabi

Ten lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, dlatego też jest mało prawdopodobne, by pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku.

Jeśli wyjątkowo by do tego doszło, lekarz będzie obserwował pacjenta, czy nie wystąpią działania niepożądane.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być ciężkie.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego lub chłoniaka z komórek płaszczka, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy:

- skurcze mięśni, osłabienie mięśni;
- splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia, ślepotą, drgawki, bóle głowy;
- duszność, obrzęk stóp lub zmiana rytmu serca, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, omdlenia;
- kaszel i trudności z oddychaniem lub ucisk w klatce piersiowej.

Leczenie bortezomibem może być bardzo często przyczyną zmniejszenia we krwi pacjenta liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi. Dlatego u pacjenta muszą być często wykonywane

badania krwi przed, oraz w trakcie leczenia bortezomibem, w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

U pacjenta może dojść do zmniejszenia liczby:

- płytek krwi, dlatego może pojawić się skłonność do występowania siniaków lub krwawień niebędących następstwem urazu (np.: krwawienie z jelit, żołądka, ust i dziąseł lub krwotok w mózgu, czy z wątroby);
- czerwonych krwinek, co może prowadzić do niedokrwistości, której towarzyszą objawy, takie jak zmęczenie i bladość;
- białych krwinek, co może prowadzić do większej podatności na zakażenia albo występowanie objawów grypopodobnych.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp, spowodowane uszkodzeniem nerwu;
- zmniejszenie liczby czerwonych i (lub) białych krwinek (patrz wyżej);
- gorączka;
- nudności lub wymioty, utrata apetytu;
- zaparcia występujące z lub bez wzdęć (nasilenie objawów może być znaczne);
- biegunka: jeśli się zdarzy, wówczas pacjent musi pić więcej wody niż zwykle. Lekarz może zalecić przyjmowanie dodatkowych leków w celu kontroli biegunki;
- zmęczenie, uczucie osłabienia;
- ból mięśni, ból kości.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- niskie ciśnienie tętnicze, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, które może prowadzić do omdleń;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zmniejszona czynność nerek;
- ból głowy;
- ogólne uczucie bycia chorym, ból, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, uczucie osłabienia lub utraty świadomości;
- dreszcze;
- zakażenia, między innymi: zapalenie płuc, dróg oddechowych, oskrzeli, zakażenia grzybicze, kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny, objawy grypopodobne;
- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiały na całym ciele);
- bóle w klatce piersiowej, zadyszka podczas wykonywania ćwiczeń fizycznych;
- różne rodzaje wysypki;
- swędzenie skóry, guzki na skórze lub sucha skóra;
- zaczerwienienie twarzy lub pęknięcie naczyń włosowatych;
- zaczerwienienie skóry;
- odwodnienie;
- zgaga, wzdęcia, odbijanie, wiatry, ból brzucha, krwawienie z jelit lub żołądka;
- zaburzenia czynności wątroby;
- zapalenie jamy ustnej lub warg, suchość w ustach, owrzodzenia jamy ustnej lub ból gardła;
- zmniejszenie masy ciała, utrata smaku;
- skurcze mięśniowe, osłabienie mięśni, bóle kończyn;
- niewyraźne widzenie;
- zakażenie najbardziej zewnętrznej części oka i wewnętrznej strony powiek (zapalenie spojówek);
- krwawienie z nosa;
- trudności w zasypianiu, potliwość, lęk, wahania nastroju, nastrój depresyjny, niepokój lub pobudzenie, zmiany stanu psychicznego, dezorientacja;

- obrzęki, między innymi wokół oczu i w innych częściach ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca;
- niewydolność nerek;
- zapalenie żył, zakrzepy krwi w żyłach i płucach;
- zaburzenia krzepnięcia krwi;
- niewydolność krążenia;
- zapalenie osierdzia (zewnątrznej osłonki serca) lub płyn w osierdziu;
- zakażenia, między innymi: zakażenia dróg moczowych, grypa, opryszczka, zakażenie ucha i tkanki łącznej;
- krew w stolcu, krwawienia z błon śluzowych, np.: z jamy ustnej, pochwy;
- zaburzenia naczyń mózgowych;
- porażenie, drgawki, upadki, zaburzenia ruchowe, nieprawidłowe, zmienione lub osłabione odczuwanie (dotyku, słuchu, smaku, węchu), zaburzenia uwagi, drżenie, skurcze;
- zapalenie stawów, w tym zapalenie stawów palców rąk, nóg i szczęki;
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające oddychanie. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spływanie oddechu lub zatrzymanie oddechu, sapanie;
- czkawka, zaburzenia mowy;
- zwiększenie lub zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu (spowodowane uszkodzeniem nerek), bolesne oddawanie moczu lub krew i (lub) białko w moczu, zastój płynów;
- zmieniony poziom świadomości, splątanie, pogorszenie lub utrata pamięci;
- nadwrażliwość;
- utrata słuchu, głuchota, dzwonięcie lub dyskomfort w uszach;
- zaburzenia hormonalne mogące wpływać na absorpcję soli i wody;
- nadczynność tarczycy;
- zbyt małe wytwarzanie insuliny lub oporność na prawidłowe poziomy insuliny;
- podrażnienie lub zapalenie oczu, nadmiernie wilgotne oczy, ból oczu, suche oczy, infekcja oka, guzki zapalne oczu (gradówka), zaczerwienienie i opuchnięcie powiek, wydzielina z oczu, zaburzenia widzenia, krwawienia z oczu;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- sztywność stawów lub mięśni, uczucie ociężałości, ból w pachwinie;
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosów;
- reakcje uczuleniowe;
- zaczerwienienie lub bolesność w miejscu wstrzyknięcia;
- bóle jamy ustnej;
- zakażenia lub stan zapalny jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelit, czasem z towarzyszącym bólem i krwawieniem, słaba perystaltyka jelit (w tym niedrożność), dyskomfort w jamie brzusznej i przełyku, utrudnione przełykanie, wymioty krwią;
- zakażenia skóry;
- zakażenia bakteryjne i wirusowe;
- zakażenie zęba;
- zapalenie trzustki, niedrożność przewodów żółciowych;
- ból narządów płciowych, zaburzenia erekcji;
- zwiększenie masy ciała;
- pragnienie;
- zapalenie wątroby;
- zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia lub związane z użyciem cewnika naczyniowego;
- reakcje i zaburzenia skóry (które mogą być ciężkie i zagrażające życiu), owrzodzenia skóry;
- siniaki, upadki i uszkodzenia;
- stan zapalny lub krwawienie z naczyń krwionośnych, objawiające się jako małe, czerwone lub fioletowe plamki (zazwyczaj na nogach) do dużych, podobnych do siniaków plam podskórnych;
- łagodne torbiele;

- ciężki odwracalny stan zaburzeń mózgowych, który obejmuje drgawki, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, ból głowy, zmęczenie, splątanie, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- choroby serca, w tym zawał serca, dławica piersiowa;
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré);
- napady czerwienienia się;
- odbarwienie żył;
- zapalenie rdzenia kręgowego;
- choroby uszu, krwawienie z uszu;
- niedoczynność tarczycy;
- zespół Budd–Chiari (objawy kliniczne wywoływane blokadą żył wątrobowych);
- zmieniona lub nieprawidłowa czynność jelit;
- krwawienie w mózgu;
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczką);
- ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) z objawami takimi jak: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej i (lub) uczucie zawrotów głowy lub omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła co może powodować trudności w oddychaniu i przełykaniu, zapaść;
- choroby piersi;
- owrzodzenie pochwy;
- obrzęk narządów płciowych;
- nietolerancja alkoholu;
- wyniszczenie lub utrata masy ciała;
- zwiększenie apetytu;
- przetoka;
- wysięk w stawach;
- torbiel w wyściółce stawu (torbiel maziówkowa);
- złamania kości;
- rozpad włókien mięśniowych prowadzący do dalszych powikłań;
- obrzęk wątroby, krwawienie z wątroby;
- rak nerki;
- stan skóry podobny do łuszczycy;
- rak skóry;
- bladość skóry;
- zwiększenie liczby płytek krwi lub plazmocytoz (rodzaj białych komórek krwi);
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa);
- nieprawidłowa reakcja na przetoczenie krwi;
- częściowa lub całkowita utrata widzenia;
- zmniejszone libido;
- ślinienie się;
- wytrzeszcz oczu;
- nadwrażliwość na światło;
- zwiększona częstość oddychania;
- ból odbytnicy;
- kamica żółciowa;
- przepuklina;
- skaleczenia;
- łamliwe lub słabe paznokcie;
- nieprawidłowe odkładanie się białek w narządach;
- śpiączka;
- owrzodzenia jelit;
- niewydolność wielonarządowa;

- zgon.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib razem z innymi lekami w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc;
- utrata apetytu;
- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp, spowodowane uszkodzeniem nerwu;
- nudności lub wymioty;
- biegunka;
- owrzodzenia jamy ustnej;
- zaparcie;
- ból mięśni, ból kości;
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosów;
- zmęczenie, uczucie osłabienia;
- gorączka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiały na całym ciele);
- zakażenie wirusem opryszczki;
- zakażenia bakteryjne i wirusowe;
- zakażenia dróg oddechowych, oskrzeli, mokry kaszel, objawy grypopodobne;
- zakażenia grzybicze;
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna);
- zbyt małe wytwarzanie insuliny lub oporność na prawidłowe poziomy insuliny;
- zastój płynów;
- zaburzenia snu;
- utrata świadomości;
- zmieniony poziom świadomości, splątanie;
- uczucie zawrotów głowy;
- nasilone bicie serca, nadciśnienie tętnicze, pocenie się;
- nieprawidłowe widzenie, niewyraźne widzenie;
- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca;
- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- nagły spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała, co może prowadzić do omdlenia;
- duszność podczas wysiłku;
- kaszel;
- czkawka;
- dzwonięcie w uszach, dyskomfort w uszach;
- krwawienie z jelit lub żołądka;
- zgaga;
- ból brzucha, wzdęcia;
- utrudnione przełykanie;
- zakażenie lub zapalenie żołądka lub jelit;
- ból brzucha;
- zapalenie jamy ustnej lub warg, ból gardła;
- zmiana czynności wątroby;
- świąd skóry;
- zaczerwienienie skóry;
- wysypka;
- skurcze mięśni;

- zakażenie dróg moczowych;
- ból kończyn;
- obrzęk obejmujący oczy i inne części ciała;
- dreszcze;
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia;
- ogólne uczucie choroby;
- utrata masy ciała;
- przyrost masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zapalenie wątroby;
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), której objawy mogą obejmować: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej, i (lub) uczucie zawrotów głowy lub omdlenia, ciężki świąd skóry lub pęcherze na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka i (lub) gardła, które mogą powodować trudności w przełykaniu, zapaść;
- zaburzenia ruchu, porażenie, drżenia mięśniowe;
- zawroty głowy;
- utrata słuchu, głuchota;
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające oddychanie. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spływanie oddechu lub zatrzymanie oddechu, sapanie;
- zakrzepy krwi w płucach;
- zażółcenie oczu i skóry (żółtaczka);
- guzek w powiece (gradówka), zaczerwienienie i obrzęk powieki.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zakrzep krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa);
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Bortezomib Fresenius Kabi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po EXP.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniu 1 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać użyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest użyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

Bortezomib Fresenius Kabi jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bortezomib Fresenius Kabi

- Substancją czynną leku jest bortezomib.
Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rekonstytucji, 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.
- Pozostały składnik to: mannitol (E421).

Jak wygląda Bortezomib Fresenius Kabi i co zawiera opakowanie

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest białym do białawego, liofilizowanym proszkiem lub krążkiem.

Każde opakowanie leku Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera przezroczystą fiolkę szklaną o pojemności 5 ml z szarym gumowym korkiem z zielonym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierającą 1 mg bortezomibu.

Fiolka w folii zabezpieczającej (bez tacki) lub na tacy pokrytej zabezpieczeniem. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06.02.2024 r.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO WSTRZYKNIĘCIA DOŻYLNEGO

Uwaga: bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. Podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowywania do użycia należy zachować ostrożność. By ochronić się przed kontaktem leku ze skórą, zaleca się stosowanie rękawiczek i innego rodzaju odzieży ochronnej.

PONIEWAŻ W LEKU BORTEZOMIB FRESENIUS KABI NIE MA KONSERWANTÓW, NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ TECHNIK ASEPTYCZNYCH PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM.

1.1 **Przygotowanie fiołki 1 mg: ostrożnie dodać 1 ml** jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek bortezomibu, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej pojemności, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 1 mg/ml. Po rozpuszczeniu, roztwór będzie przezroczysty i bezbarwny, o pH od 4 do 7. Nie ma potrzeby sprawdzania pH roztworu.

1.2 Przed podaniem, należy sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera strąków i nie jest przebarwiony. W razie zauważenia strąków lub przebarwienia roztwór należy usunąć. Należy upewnić się, że zostanie podana właściwa dawka drogą dożylną (1 mg/ml).

1.3 Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniu 1 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

Nie ma potrzeby, aby chronić przygotowany roztwór przed światłem.

2. PODAWANIE

- Po rozpuszczeniu, należy pobrać odpowiednią ilość przygotowanego roztworu zgodnie z dawką wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta.
- Przed podaniem, należy potwierdzić dawkę i stężenie leku w strzykawce (należy sprawdzić, czy strzykawka jest oznaczona do podania dożylnego).
- Roztwór leku wstrzyknąć w trwającym od 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) przez założony centralnie lub obwodowo cewnik dożylny.
- Dożylny cewnik, przez który podano lek, należy przepłukać jałowym 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu.

Bortezomib Fresenius Kabi, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań PODAJE SIĘ WYŁĄCZNIE DOŻYLNIE. Nie podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

3. USUWANIE LEKU

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku i wszelkie resztki roztworu należy usunąć.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań **Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań** bortezomib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Bortezomib Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bortezomib Fresenius Kabi
3. Jak stosować Bortezomib Fresenius Kabi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Bortezomib Fresenius Kabi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Bortezomib Fresenius Kabi i w jakim celu się go stosuje

Ten lek zawiera substancję czynną o nazwie bortezomib, która jest tak zwanym „inhibitorem proteasomu”. Proteasomy odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu funkcji komórek i ich procesie rozwoju. Poprzez zaburzenie ich funkcji bortezomib może prowadzić do śmierci komórek nowotworowych.

Bortezomib Fresenius Kabi jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego (nowotworu szpiku kostnego) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat:

- jako jedyny lek lub razem z innymi lekami: pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u pacjentów, u których choroba uległa nasileniu (progresji) po wcześniejszym stosowaniu przynajmniej jednego innego leczenia, i u których przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych było nieudane lub nie było możliwości jego przeprowadzenia;
- w połączeniu z lekami: melfalanem i prednizonem, u pacjentów, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w połączeniu z lekami: deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem u pacjentów, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja leczenia).

Bortezomib jest stosowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (rodzaj nowotworu zajmującego węzły chłonne) u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat w skojarzeniu z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, u których choroba nie była wcześniej leczona i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bortezomib Fresenius Kabi

Kiedy nie stosować bortezomibu:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bortezomib, boron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma szczególnie ciężkie choroby płuc lub serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjent musi poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u niego:

- stwierdza się małą liczbę krwinek czerwonych lub białych;
- stwierdza się zaburzenia krwawienia i (lub) małą liczbę płytek krwi;
- występują biegunka, zaparcia, nudności lub wymioty;
- występowały w przeszłości omdlenia, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie;
- występują problemy z nerkami;
- stwierdza się umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby;
- występowały w przeszłości drętwienia, cierpienia i bóle rąk oraz stóp (objawy neuropatii);
- stwierdza się choroby serca lub problemy z ciśnieniem tętniczym krwi;
- stwierdza się skrócenie oddechu lub kaszel;
- występują drgawki;
- stwierdza się półpasiec (wokół oczu lub rozsiany po całym ciele);
- występują objawy zespołu rozpadu guza, takie jak skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia oraz duszność;
- występuje utrata pamięci, zaburzenia myślenia, trudności z chodzeniem lub utrata widzenia. Mogą być to objawy ciężkiego zakażenia mózgu, a lekarz może zalecić dalsze badania i obserwację.

U pacjenta muszą być przeprowadzane regularne badania krwi przed i w trakcie leczenia bortezomibem w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

Jeśli pacjent ma chłoniaka z komórek płaszczka i razem z bortezomibem otrzymuje lek zawierający rytuksymab, musi powiedzieć lekarzowi:

- jeśli podejrzewa zakażenie wirusem zapalenia wątroby lub miał je w przeszłości. W kilku przypadkach, pacjenci, którzy mieli zakażenie WZW B mogli mieć powtarzające się incydenty zapalenia wątroby, które mogły zakończyć się zgonem. Jeśli pacjent ma zakażenie WZW B w wywiadzie, będzie dokładnie obserwowany przez lekarza, czy nie występują u niego objawy czynnego WZW B.

Przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem, należy dokładnie przeczytać ulotki wszystkich leków przyjmowanych podczas leczenia w celu uzyskania informacji o nich. W przypadku przyjmowania talidomidu, należy wykluczyć ciążę, a następnie stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku u dzieci i młodzieży, gdyż nie wiadomo jak działa w tej grupie pacjentów.

Bortezomib Fresenius Kabi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z niżej wymienionych substancji czynnych:

- ketokonazol, stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- rytonawir, stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), stosowane w leczeniu depresji i innych stanów;
- doustne leki przeciwcukrzycowe.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować tego leku w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Zarówno mężczyźni jak i kobiety otrzymujący bortezomib muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie oraz do 3 miesięcy po zakończonym leczeniu. Jeżeli pomimo zastosowania tych metod pacjentka zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Nie wolno karmić piersią w trakcie stosowania bortezomibu. Konieczne jest przedyskutowanie z lekarzem kwestii bezpiecznego terminu powrotu do karmienia piersią po zakończeniu leczenia u pacjentki.

Talidomid powoduje wady wrodzone i śmierć płodu. W przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z talidomidem pacjenci muszą przestrzegać zasad „Programu zapobiegania ciąży dla talidomidu” (patrz ulotka talidomidu).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może być przyczyną uczucia zmęczenia, zawrotów głowy, omdleń i niewyraźnego widzenia. W razie wystąpienia takich objawów nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub urządzeń; nawet jeśli objawy nie występują, wciąż należy zachować ostrożność.

3. Jak stosować Bortezomib Fresenius Kabi

Lekarz prowadzący dostosuje odpowiednią dla pacjenta dawkę bortezomibu na podstawie wzrostu i masy ciała pacjenta (powierzchni ciała). Najczęściej stosowana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy w tygodniu.

Lekarz może zmienić dawkę i całkowitą liczbę cykli leczenia w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych i współistniejących schorzeń (np. uszkodzenia wątroby).

Postępujący szpiczak mnogi

Jeżeli bortezomib podawany jest jako jedyny lek, pacjent otrzyma 4 dawki bortezomibu dożylnie lub podskórnie w dniach: 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10 dni przerwy w leczeniu. Opisany 21-dniowy okres (3 tygodnie) jest uważany za jeden cykl leczenia. Pacjent otrzyma do 8 cykli (24 tygodnie).

Pacjent może również otrzymywać bortezomib razem z lekami: pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem.

Gdy bortezomib jest podawany razem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, pacjent będzie otrzymywał bortezomib dożylnie lub podskórnie podczas 21-dniowego cyklu leczenia, a pegylowana liposomalna doksorubicyna będzie podana w dawce 30 mg/m² pc. w infuzji dożylniej po wstrzyknięciu bortezomibu w 4. dniu cyklu leczenia bortezomibem trwającego 21 dni. Pacjent może otrzymać do 8 cykli (24 tygodnie).

Gdy bortezomib jest podawany razem z deksametazonem, pacjent będzie otrzymywał bortezomib dożylnie lub podskórnie podczas 21-dniowego cyklu leczenia, a deksametazon będzie podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia bortezomibem trwającego 21 dni. Pacjent może otrzymać do 8 cykli (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony szpiczak mnogi

Jeżeli pacjent wcześniej nie był leczony z powodu szpiczaka mnogiego i nie kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał bortezomib razem z innymi lekami: melfalanem i prednizonem.

W takim przypadku, czas trwania cyklu leczenia wynosi 42 dni (6 tygodni). Pacjent otrzyma 9 cykli (54 tygodnie).

- Podczas cykli 1-4, bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu, w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. oraz 32.
 - Podczas cykli 5-9, bortezomib podaje się raz w tygodniu, w dniach: 1., 8., 22. oraz 29.
- Zarówno melfalan (9 mg/m² pc.), jak i prednizon (60 mg/m² pc.) są podawane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia każdego cyklu.

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu szpiczaka mnogiego i kwalifikuje się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, będzie otrzymywał bortezomib dożylnie lub podskórnie razem z innymi lekami: deksametazonem lub deksametazonem z talidomidem w indukcji leczenia.

W przypadku, gdy bortezomib podawany jest z deksametazonem, pacjent otrzyma bortezomib dożylnie lub podskórnie w 21-dniowym cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg będzie podawany doustnie w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia bortezomibem. Pacjent otrzyma do 4 cykli (12 tygodni).

W przypadku, gdy bortezomib podawany jest razem z talidomidem i deksametazonem, czas trwania cyklu terapeutycznego wynosi 28 dni (4 tygodnie).

Deksametazon w dawce 40 mg będzie podawany doustnie w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia bortezomibem, a talidomid podaje się doustnie raz na dobę w dawce 50 mg do dnia 14. pierwszego cyklu, a gdy dawka jest tolerowana, zwiększa się ją do 100 mg w dniach 15.-28. i może być następnie zwiększona do 200 mg na dobę od drugiego cyklu. Pacjent może otrzymać do 6 cykli (24 tygodnie).

Wcześniej nieleczony chłoniak z komórek płaszczka

Jeśli pacjent nie był wcześniej leczony z powodu chłoniaka z komórek płaszczka, będzie otrzymywał dożylnie lub podskórnie bortezomib razem z lekami: rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem.

Bortezomib jest podawany dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje „okres odpoczynku” bez podawania leków. Jeden cykl leczenia trwa 21 dni (3 tygodnie). Pacjent otrzyma do 8 cykli (24 tygodnie).

Następujące leki podaje się w infuzji dożylniej w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu bortezomibu: rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² pc. i doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² pc. w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. cyklu leczenia bortezomibem.

Jak podawany jest Bortezomib Fresenius Kabi

Ten lek stosuje się dożylnie lub podskórnie. Bortezomib będzie podawany przez fachowy personel medyczny, posiadający doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Proszek bortezomibu musi zostać rozpuszczony przed podaniem. Przygotowanie leku przeprowadza fachowy personel medyczny. Następnie sporządzony roztwór wstrzykiwany jest albo szybko dożylnie przez 3 do 5 sekund, albo podskórnie. Wstrzyknięcie podskórne podaje się w udo lub brzuch.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bortezomib Fresenius Kabi

Ten lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, dlatego też jest mało prawdopodobne, by pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku.

Jeśli wyjątkowo by do tego doszło, lekarz będzie obserwował pacjenta, czy nie wystąpią działania niepożądane.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być ciężkie.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego lub chłoniaka z komórek płaszczą, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy:

- skurcze mięśni, osłabienie mięśni;
- splątanie, utrata lub zaburzenia widzenia, ślepotą, drgawki, bóle głowy;
- duszność, obrzęk stóp lub zmiana rytmu serca, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, omdlenia;
- kaszel i trudności z oddychaniem lub ucisk w klatce piersiowej.

Leczenie bortezomibem może być bardzo często przyczyną zmniejszenia we krwi pacjenta liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi. Dlatego u pacjenta muszą być często wykonywane badania krwi przed, oraz w trakcie leczenia bortezomibem, w celu regularnego sprawdzania liczby krwinek.

U pacjenta może dojść do zmniejszenia liczby:

- płytek krwi, dlatego może pojawić się skłonność do występowania siniaków lub krwawień niebędących następstwem urazu (np.: krwawienie z jelit, żołądka, ust i dziąseł lub krwotok w mózgu, czy z wątroby);
- czerwonych krwinek, co może prowadzić do niedokrwistości, której towarzyszą objawy, takie jak zmęczenie i bladość;
- białych krwinek, co może prowadzić do większej podatności na zakażenia albo występowanie objawów grypopodobnych.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp, spowodowane uszkodzeniem nerwu;
- zmniejszenie liczby czerwonych i (lub) białych krwinek (patrz wyżej);
- gorączka;
- nudności lub wymioty, utrata apetytu;
- zaparcia występujące z lub bez wzdęć (nasilenie objawów może być znaczne);
- biegunka: jeśli się zdarzy, wówczas pacjent musi pić więcej wody niż zwykle. Lekarz może zalecić przyjmowanie dodatkowych leków w celu kontroli biegunki;
- zmęczenie, uczucie osłabienia;
- ból mięśni, ból kości.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- niskie ciśnienie tętnicze, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi podczas wstawania, które może prowadzić do omdleń;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zmniejszona czynność nerek;
- ból głowy;
- ogólne uczucie bycia chorym, ból, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, uczucie osłabienia lub utraty świadomości;
- dreszcze;
- zakażenia, między innymi: zapalenie płuc, dróg oddechowych, oskrzeli, zakażenia grzybicze, kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny, objawy grypopodobne;
- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiany na całym ciele);
- bóle w klatce piersiowej, zadyszka podczas wykonywania ćwiczeń fizycznych;
- różne rodzaje wysypki;
- swędzenie skóry, guzki na skórze lub sucha skóra;
- zaczerwienienie twarzy lub pęknięcie naczyń włosowatych;
- zaczerwienienie skóry;
- odwodnienie;
- zgaga, wzdęcia, odbijanie, wiatry, ból brzucha, krwawienie z jelit lub żołądka;

- zaburzenia czynności wątroby;
- zapalenie jamy ustnej lub warg, suchość w ustach, owrzodzenia jamy ustnej lub ból gardła;
- zmniejszenie masy ciała, utrata smaku;
- skurcze mięśniowe, osłabienie mięśni, bóle kończyn;
- niewyraźne widzenie;
- zakażenie najbardziej zewnętrznej części oka i wewnętrznej strony powiek (zapalenie spojówek);
- krwawienie z nosa;
- trudności w zasypianiu, potliwość, lęk, wahania nastroju, nastrój depresyjny, niepokój lub pobudzenie, zmiany stanu psychicznego, dezorientacja;
- obrzęki, między innymi wokół oczu i w innych częściach ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca;
- niewydolność nerek;
- zapalenie żył, zakrzepy krwi w żyłach i płucach;
- zaburzenia krzepnięcia krwi;
- niewydolność krążenia;
- zapalenie osierdzia (zewnętrznej osłonki serca) lub płyn w osierdziu;
- zakażenia, między innymi: zakażenia dróg moczowych, grypa, opryszczka, zakażenie ucha i tkanki łącznej;
- krew w stolcu, krwawienia z błon śluzowych, np.: z jamy ustnej, pochwy;
- zaburzenia naczyń mózgowych;
- porażenie, drgawki, upadki, zaburzenia ruchowe, nieprawidłowe, zmienione lub osłabione odczuwanie (dotyku, słuchu, smaku, węchu), zaburzenia uwagi, drżenie, skurcze;
- zapalenie stawów, w tym zapalenie stawów palców rąk, nóg i szczęki;
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające oddychanie. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spływanie oddechu lub zatrzymanie oddechu, sapanie;
- czkawka, zaburzenia mowy;
- zwiększenie lub zmniejszenie ilości wytwarzanego moczu (spowodowane uszkodzeniem nerek), bolesne oddawanie moczu lub krew i (lub) białko w moczu, zastój płynów;
- zmieniony poziom świadomości, splątanie, pogorszenie lub utrata pamięci;
- nadwrażliwość;
- utrata słuchu, głuchota, dzwonięcie lub dyskomfort w uszach;
- zaburzenia hormonalne mogące wpływać na absorpcję soli i wody;
- nadczynność tarczycy;
- zbyt małe wytwarzanie insuliny lub oporność na prawidłowe poziomy insuliny;
- podrażnienie lub zapalenie oczu, nadmiernie wilgotne oczy, ból oczu, suche oczy, infekcja oka, guzki zapalne oczu (gradówka), zaczerwienienie i opuchnięcie powiek, wydzielina z oczu, zaburzenia widzenia, krwawienia z oczu;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- sztywność stawów lub mięśni, uczucie ociężałości, ból w pachwinie;
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosów;
- reakcje uczuleniowe;
- zaczerwienienie lub bolesność w miejscu wstrzyknięcia;
- bóle jamy ustnej;
- zakażenia lub stan zapalny jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelit, czasem z towarzyszącym bólem i krwawieniem, słaba perystaltyka jelit (w tym niedrożność), dyskomfort w jamie brzusznej i przełyku, utrudnione przełykanie, wymioty krwią;
- zakażenia skóry;
- zakażenia bakteryjne i wirusowe;
- zakażenie zęba;
- zapalenie trzustki, niedrożność przewodów żółciowych;
- ból narządów płciowych, zaburzenia erekcji;

- zwiększenie masy ciała;
- pragnienie;
- zapalenie wątroby;
- zaburzenia w miejscu wstrzyknięcia lub związane z użyciem cewnika naczyniowego;
- reakcje i zaburzenia skóry (które mogą być ciężkie i zagrażające życiu), owrzodzenia skóry;
- siniaki, upadki i uszkodzenia;
- stan zapalny lub krwawienie z naczyń krwionośnych, objawiające się jako małe, czerwone lub fioletowe plamki (zazwyczaj na nogach) do dużych, podobnych do siniaków plam podskórnych;
- łagodne torbiele;
- ciężki odwracalny stan zaburzeń mózgowych, który obejmuje drgawki, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, ból głowy, zmęczenie, splątanie, ślepotę lub inne zaburzenia widzenia.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- choroby serca, w tym zawał serca, dławica piersiowa;
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré);
- napady czerwienienia się;
- odbarwienie żył;
- zapalenie rdzenia kręgowego;
- choroby uszu, krwawienie z uszu;
- niedoczynność tarczycy;
- zespół Budd–Chiari (objawy kliniczne wywoływane blokadą żył wątrobowych);
- zmieniona lub nieprawidłowa czynność jelit;
- krwawienie w mózgu;
- zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczką);
- ciężka reakcja alergiczna (wstrząs anafilaktyczny) z objawami takimi jak: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej i (lub) uczucie zawrotów głowy lub omdlenia, silny świąd skóry lub wystające guzki na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła co może powodować trudności w oddychaniu i przełykaniu, zapaść;
- choroby piersi;
- owrzodzenie pochwy;
- obrzęk narządów płciowych;
- nietolerancja alkoholu;
- wyniszczenie lub utrata masy ciała;
- zwiększenie apetytu;
- przetoka;
- wysięk w stawach;
- torbiel w wyściółce stawu (torbiel maziówkowa);
- złamania kości;
- rozpad włókien mięśniowych prowadzący do dalszych powikłań;
- obrzęk wątroby, krwawienie z wątroby;
- rak nerki;
- stan skóry podobny do łuszczycy;
- rak skóry;
- bladość skóry;
- zwiększenie liczby płytek krwi lub plazmocytoz (rodzaj białych komórek krwi);
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa);
- nieprawidłowa reakcja na przetoczenie krwi;
- częściowa lub całkowita utrata widzenia;
- zmniejszone libido;
- ślinienie się;
- wytrzeszcz oczu;
- nadwrażliwość na światło;
- zwiększona częstość oddychania;

- ból odbytnicy;
- kamica żółciowa;
- przepuklina;
- skaleczenia;
- łamliwe lub słabe paznokcie;
- nieprawidłowe odkładanie się białek w narządach;
- śpiączka;
- owrzodzenia jelit;
- niewydolność wielonarządowa;
- zgon.

Jeśli pacjent otrzymuje bortezomib razem z innymi lekami w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka może doświadczyć następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc;
- utrata apetytu;
- nadwrażliwość, drętwienia, mrowienia lub uczucie pieczenia skóry, ból rąk lub stóp, spowodowane uszkodzeniem nerwu;
- nudności lub wymioty;
- biegunka;
- owrzodzenia jamy ustnej;
- zaparcie;
- ból mięśni, ból kości;
- utrata włosów i nieprawidłowa struktura włosów;
- zmęczenie, uczucie osłabienia;
- gorączka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- półpasiec (zlokalizowany m.in. wokół oczu lub rozsiany na całym ciele);
- zakażenie wirusem opryszczki;
- zakażenia bakteryjne i wirusowe;
- zakażenia dróg oddechowych, oskrzeli, mokry kaszel, objawy grypopodobne;
- zakażenia grzybicze;
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna);
- zbyt małe wytwarzanie insuliny lub oporność na prawidłowe poziomy insuliny;
- zastój płynów;
- zaburzenia snu;
- utrata świadomości;
- zmieniony poziom świadomości, splątanie;
- uczucie zawrotów głowy;
- nasilone bicie serca, nadciśnienie tętnicze, pocenie się;
- nieprawidłowe widzenie, niewyraźne widzenie;
- niewydolność serca, zawał serca, bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, przyspieszony lub spowolniony rytm serca;
- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- nagły spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała, co może prowadzić do omdlenia;
- duszność podczas wysiłku;
- kaszel;
- czkawka;
- dzwonienie w uszach, dyskomfort w uszach;
- krwawienie z jelit lub żołądka;
- zgaga;
- ból brzucha, wzdęcia;

- utrudnione przełykanie;
- zakażenie lub zapalenie żołądka lub jelit;
- ból brzucha;
- zapalenie jamy ustnej lub warg, ból gardła;
- zmiana czynności wątroby;
- świąd skóry;
- zaczerwienienie skóry;
- wysypka;
- skurcze mięśni;
- zakażenie dróg moczowych;
- ból kończyn;
- obrzęk obejmujący oczy i inne części ciała;
- dreszcze;
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia;
- ogólne uczucie choroby;
- utrata masy ciała;
- przyrost masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zapalenie wątroby;
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), której objawy mogą obejmować: trudności w oddychaniu, ból lub ucisk w klatce piersiowej, i (lub) uczucie zawrotów głowy lub omdlenia, ciężki świąd skóry lub pęcherze na skórze, obrzęk twarzy, ust, języka i (lub) gardła, które mogą powodować trudności w przełykaniu, zapaść;
- zaburzenia ruchu, porażenie, drżenia mięśniowe;
- zawroty głowy;
- utrata słuchu, głuchota;
- zaburzenia dotyczące płuc, utrudniające oddychanie. Niektóre z nich to: trudności w oddychaniu, zadyszka, zadyszka w spoczynku, spływanie oddechu lub zatrzymanie oddechu, sapanie;
- zakrzepy krwi w płucach;
- zażółcenie oczu i skóry (żółtaczką);
- guzek w powiece (gradówka), zaczerwienienie i obrzęk powieki.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zakrzep krwi w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa);
- ciężkie zapalenie nerwów, które może powodować porażenie i trudności w oddychaniu (zespół Guillain-Barré).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Bortezomib Fresenius Kabi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po EXP.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniach 1 mg/ml i 2,5 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

Bortezomib Fresenius Kabi jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Bortezomib Fresenius Kabi

- Substancją czynną leku jest bortezomib.
- Pozostały składnik to: mannitol (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 2,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych:

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

Roztwór do wstrzykiwań podskórnych:

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Jak wygląda Bortezomib Fresenius Kabi i co zawiera opakowanie

Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest białym do białawego, liofilizowanym proszkiem lub krążkiem.

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie leku Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera przezroczystą fiolkę szklaną o pojemności 10 ml z szarym gumowym korkiem z żółtym aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierającą 2,5 mg bortezomibu.

Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie leku Bortezomib Fresenius Kabi, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera przezroczystą fiolkę szklaną o pojemności 10 ml z szarym gumowym korkiem z niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”, zawierającą 3,5 mg bortezomibu.

Fiolka w folii zabezpieczającej (bez tacki) lub na tacce pokrytej zabezpieczeniem. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Niemcy

Wytwórca

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Niemcy

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06.02.2024 r.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO WSTRZYKNIĘCIA DOŻYLNEGO

Uwaga: bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. Podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowywania do użycia należy zachować ostrożność. By ochronić się przed kontaktem leku ze skórą, zaleca się stosowanie rękawiczek i innego rodzaju odzieży ochronnej.

PONIEWAŻ W LEKU BORTEZOMIB FRESENIUS KABI NIE MA KONSERWANTÓW, NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ TECHNIK ASEPTYCZNYCH PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM.

1.1 Przygotowanie fiołki 2,5 mg: ostrożnie dodać 2,5 ml jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek bortezomibu, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej pojemności, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Przygotowanie fiołki 3,5 mg: ostrożnie dodać 3,5 ml jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek bortezomibu, przy użyciu strzykawki o odpowiedniej pojemności, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 1 mg/ml. Po rozpuszczeniu, roztwór będzie przezroczysty i bezbarwny, o pH od 4 do 7. Nie ma potrzeby sprawdzania pH roztworu.

1.2 Przed podaniem, należy sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera strąków i nie jest przebarwiony. W razie zauważenia strąków lub przebarwienia roztwór należy usunąć. Należy upewnić się, że zostanie podana właściwa dawka drogą dożylną (1 mg/ml).

1.3 Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniach 1 mg/ml i 2,5 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiołce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

Nie ma potrzeby, aby chronić przygotowany roztwór przed światłem.

2. PODAWANIE

- Po rozpuszczeniu, należy pobrać odpowiednią ilość przygotowanego roztworu zgodnie z dawką wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta.
- Przed podaniem, należy potwierdzić dawkę i stężenie leku w strzykawce (należy sprawdzić, czy strzykawka jest oznaczona do podania dożylnego).
- Roztwór leku wstrzyknąć w trwającym od 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) przez założony centralnie lub obwodowo cewnik dożylny.
- Dożylny cewnik, przez który podano lek, należy przepłukać jałowym 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu.

Bortezomib Fresenius Kabi, 2,5 mg i 3,5 mg PODAJE SIĘ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE. Nie podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

3. USUWANIE LEKU

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku i wszelkie resztki roztworu należy usunąć.

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Tylko fiołki 2,5 mg i 3,5 mg mogą być podane podskórnym, zgodnie z poniższą instrukcją.

1. PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO WSTRZYKNIĘCIA PODSKÓRNEGO

Uwaga: bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. Podczas obchodzenia się z lekiem i przygotowania do użycia należy zachować ostrożność. By ochronić się przed kontaktem leku ze skórą, zaleca się stosowanie rękawiczek i innego rodzaju odzieży ochronnej.

PONIEWAŻ W LEKU BORTEZOMIB FRESENIUS KABI NIE MA KONSERWANTÓW, NALEŻY ŚCIŚLE PRZESTRZEGAĆ TECHNIK ASEPTYCZNYCH PODCZAS OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM.

- 1.1 **Przygotowanie fiołki 2,5 mg: ostrożnie dodać 1 ml** jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek bortezomibu przy użyciu strzykawki o odpowiedniej pojemności, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Przygotowanie fiołki 3,5 mg: ostrożnie dodać 1,4 ml jałowego, 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do fiołki zawierającej proszek bortezomibu przy użyciu strzykawki o odpowiedniej pojemności, bez usuwania korka fiołki. Rozpuszczanie liofilizowanego proszku trwa mniej niż 2 minuty.

Stężenie tak sporządzonego roztworu będzie wynosiło 2,5 mg/ml. Po rozpuszczeniu roztwór będzie przezroczysty i bezbarwny, o pH od 4 do 7. Nie ma potrzeby sprawdzania pH roztworu.

- 1.2 Przed podaniem, należy sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera strąków i nie jest przebarwiony. W razie zauważenia strąków lub przebarwienia, roztwór należy usunąć. Należy upewnić się, że zostanie podana właściwa dawka drogą **podskórną** (2,5 mg/ml).
- 1.3 Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji, o stężeniach 1 mg/ml i 2,5 mg/ml, przechowywanego w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce przez 96 godzin w temperaturze 25°C i przez 8 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór powinien zostać zużyty niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za okres i warunki, w jakich jest przechowywany przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Całkowity czas przechowywania przygotowanego roztworu przed podaniem nie może przekraczać 96 godzin (gdy jest przechowywany w temperaturze 25°C) lub 8 dni (gdy jest przechowywany w temperaturze 2°C-8°C).

Nie ma potrzeby, aby chronić przygotowany roztwór przed światłem.

2. PODAWANIE

- Po rozpuszczeniu, należy pobrać odpowiednią ilość przygotowanego roztworu zgodnie z dawką wyliczoną na podstawie powierzchni ciała pacjenta.
- Przed podaniem, należy potwierdzić dawkę i stężenie leku w strzykawce (należy sprawdzić, czy strzykawka jest oznaczona do podania podskórnego).
- Roztwór leku wstrzyknąć podskórną, pod kątem 45-90°.
- Przygotowany roztwór podaje się podskórną w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po stronie prawej lub lewej).
- Należy zmieniać miejsca kolejnych wstrzyknięć.
- W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym bortezomibu, zaleca się podawać podskórną roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (rozcieńczenie 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianą na podawanie dożylną.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg i 3,5 mg PODAJE SIĘ DOŻYLNIE LUB PODSKÓRNIE. Nie podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

3. USUWANIE LEKU

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku i wszelkie resztki roztworu należy usunąć.

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

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bortezomibu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, obejmujących w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, dodatni wynik próby odstawienia oraz, w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania potwierdzającego znaną neurotoksyczność bortezomibu, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem bortezomibu, a wystąpieniem zespołu Guillaina-Barrè'a i polineuropatią demielinizacyjną jest co najmniej prawdopodobny. Komitet stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających bortezomib należy odpowiednio uzupełnić.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bortezomibu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną bortezomib pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr:
EMA/56668/2024
z dn. 06.02.2024 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab
Dyrektor Rejestracji,
Bezpieczeństwa Farmakoterapii i
Jakości