

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Adamed 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 lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem

w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib Adamed musi być zrekonstruowany przez wykwalifikowany personel medyczny.

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

Monoterapia

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia produktem Bortezomib Adamed. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem Bortezomib Adamed. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Adamed powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem Bortezomib Adamed należy przerwać na początku 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 produktem Bortezomib Adamed można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich nawrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć odstawienie produktu Bortezomib Adamed, chyba że korzyści z leczenia są wyraźnie większe, niż ryzykiem stosowania.

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 produktem Bortezomib Adamed tylko po starannej ocenie stosunku ryzyka do 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 Bortezomib Adamed do 1,0 mg/m ² lub zmianą schematu leczenia Bortezomib Adamed 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 Bortezomib Adamed do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie produktem Bortezomib Adamed należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² dawce, raz w tygodniu.
Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natychmiastowa interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Należy odstawić produkt Bortezomib Adamed

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

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

pieniędzy itp.;

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

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 produktu Bortezomib Adamed powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² w dniu 4. cyklu leczenia Bortezomib Adamed we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę po wstrzyknięciu produktu Bortezomib Adamed. 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 Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 produktu Bortezomib Adamed 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.

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 produktu Bortezomib Adamed w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie monoterapia.

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

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 produkt Bortezomib Adamed podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 Bortezomib Adamed podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Adamed 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 Bortezomib Adamed. Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

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

Bortezomib Adamed podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)

Tydzień	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	--	--	Dzień 4.	Dzień 8.	Dzień 11.	przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 25.	Dzień 29.	Dzień 32.	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	--	--	przerwa w stosowaniu	--	--	--	--	przerwa w stosowaniu

Bortezomib Adamed podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)

Tydzień	1				2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	--	--	--	Dzień 8.	przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.) P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	--	przerwa w stosowaniu	--	--	przerwa w stosowaniu

Vc – Bortezomib Adamed; 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 Bortezomib Adamed w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu	
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie 	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%

<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki produktu Bortezomib Adamed (innym niż dzień 1.) 	<p>Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Adamed</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli kilka dawek produktu Bortezomib Adamed w cyklu zostanie wstrzymanych (> 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub > 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu) 	<p>Dawkę produktu Bortezomib Adamed należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$)</p>
<p>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3</p>	<p>Terapię produktem Bortezomib Adamed należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie produkt Bortezomib Adamed można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 lub z 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu Bortezomib Adamed należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu Bortezomib Adamed według schematu przedstawionego w Tabeli 1.</p>

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

Dawkowanie u wcześniej nie leczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (terapia indukcyjna)

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 produktu Bortezomib Adamed powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 28 dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Adamed powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

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

Vc+ Dx	Cykle 1 to 4				
	Tydzień	1	2	3	
	Vc (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			
Vc +Dx +T	Cykl 1				
	Tydzień	1	2	3	4
	Vc (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 to 4 ^b				
	Vc (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	-	-	

Vc=Bortezomib Adamed; Dx=deksametazon; T=talidomid

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

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania dawki produktu Bortezomib Adamed z powodu neuropatii należy zapoznać się z Tabelą 1.

Ponadto, gdy produkt Bortezomib Adamed podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

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

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

Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg 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 Bortezomib Adamed, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle Bortezomib Adamed. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Adamed powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

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

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

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

Leczenie produktem Bortezomib Adamed 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 leku
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • neutropenia stopnia ≥ 3. z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000$ /μl 	<p>Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Adameddo 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie ≥ 750 /μl a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000$ /μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po wstrzymaniu stosowania produktu Bortezomib Adamed, toksyczność nie ustąpi j.w. należy odstawić trwale produkt Bortezomib Adamed. • Jeśli toksyczność ustąpi np. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilów ≥ 750 /μl a liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000$ /μl, produkt Bortezomib Adamed można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² lub z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).

<ul style="list-style-type: none"> • 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 produktu Bortezomib Adamed (innym niż dzień 1.) 	<p>Należy wstrzymać terapię produktem Bortezomib Adamed</p>
<p><i>Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3 uznany za związany z produktem Bortezomib Adamed</i></p>	<p>Terapię produktem Bortezomib Adamed należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie produkt Bortezomib Adamed można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu Bortezomib Adamed należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu Bortezomib Adamed według schematu przedstawionego w Tabeli 1.</p>

Ponadto, gdy produkt Bortezomib Adamed podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak badań dotyczących stosowania Bortezomib Adamed 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 produkt Bortezomib Adamed było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało najmniej 75 lat. W drugiej grupie pacjentów oba schematy VcR-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 produkt Bortezomib Adamed należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do $1,0\ \text{mg}/\text{m}^2$, lub dalsze zmniejszenie dawki do $0,5\ \text{mg}/\text{m}^2$ (Patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Zalecane dostosowywanie dawki początkowej produktu Bortezomib Adamed u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; 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, produkt Bortezomib Adamed powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Bortezomib Adamed u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Bortezomib Adamed proszek o mocy 1 mg jest dostępny do sporządzania wyłącznie roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

Bortezomib Adamed nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe prowadziło do zgonu.

Wstrzyknięcie dożylne

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

Gdy produkt Bortezomib Adamed podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

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 Bortezomib Adamed w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Podanie dooponowe

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

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia produktem Bortezomib Adamed 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 produktem Bortezomib Adamed towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym

szpiczakiem mnogim leczonych produktem Bortezomib Adamed oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych produktem Bortezomib Adamed w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (VcR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu Bortezomib Adamed i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości, przedłużonej fazy badania. 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%) trombocytopenię stopnia \geq 3 w grupie leczonej produktem Bortezomib Adamed (VcR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną produktem Bortezomib Adamed (rytuksymab,

cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie VcR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP) a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (VcR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie VcR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

Podczas leczenia produktem Bortezomib Adamed stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem produktu Bortezomib Adamed. Należy wstrzymać leczenie produktem Bortezomib Adamed 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 produktem Bortezomib Adamed należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

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

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących Bortezomib Adamed 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 Adamed+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 VcR-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 produktem Bortezomib Adamed, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicieli WZW B, pacjentów z WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować w kierunku objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z produktem Bortezomib Adamed. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych produktem Bortezomib Adamed bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i prowadzące do zgonu.

Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki produktu Bortezomib Adamed. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić produkt Bortezomib Adamed w razie rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

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

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

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

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących Bortezomib Adamed 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 produktem Bortezomib Adamed towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem Bortezomib Adamed (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem

produktu Bortezomib Adamed 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/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posteriori reversible encephalopathy syndrome, PRES) Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych produktem Bortezomib Adamed. 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 zaleca się odstawienie produktu Bortezomib Adamed.

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

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

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

dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących produkt Bortezomib Adamed i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie aktywności 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 pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [CI_{90%} (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego 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 znamienego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, 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 produktem Bortezomib Adamed 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 produkt Bortezomib Adamed 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 i (lub) płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Bortezomib Adamed nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli produkt Bortezomib Adamed stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, 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, tylko jeśli spełnione są wszystkie wymagania

„Programu Zapobiegania Ciąży Thalidomide”. Pacjenci otrzymujący Bortezomib Adamed 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 kobiecego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia

produktem Bortezomib Adamed należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzano badań produktu Bortezomib Adamed dotyczących płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii produktem Bortezomib Adamed 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 produktem Bortezomib Adamed były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Wymienione w Tabeli 7. działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem produktu Bortezomib Adamed. Zawarte w Tabeli 7 działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych produktem Bortezomib Adamed w dawce 1,3 mg/m² pc. W sumie produkt Bortezomib Adamed 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 produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia 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 Epstein-Barr'a, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość *
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#]
	Rzadko	rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowego, trombocytoza*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym płamica małopłytkowa) [#] , inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny
Zaburzenia układu	Niezbyt często	obrzęk naczyniowy [#] , nadwrażliwość*

immunologicznego	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidozę, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B12, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillain-Barré#, polineuropatia demielinizacyjna#

Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, gradówka#, zapalenie powieki#, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*),
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, 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), Torsade de pointes, 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 zacierwienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bladeść, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie

	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego [#] , zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrzężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe 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 naskórka, zespół Stevensa-Johnsona [#] , zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny [#] , trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*

	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	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*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynacznienie*, 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. 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

Działania niepożądane niezależne od wskazania stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Profil bezpieczeństwa produktu Bortezomib Adamed u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), do którego włączono 240 pacjentów leczonych produktem Bortezomib Adamed w zalecanej dawce 1,3 mg/m² w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (VcR-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 (VcR-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 produktu Bortezomib Adamed. Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa czuciowa neuropatia, nadciśnienie, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów.

W Tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w badaniu LYM-3002 występujące u

$\geq 1\%$ pacjentów, z podobną lub większą częstością w ramieniu VcR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkem przyczynowym ze składnikami terapii VcR-CAP. Dołączono także działania niepożądane stwierdzone w ramieniu VcR-CAP, które badacze uznali za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z produktem Bortezomib Adamed 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 nieznaną (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 płaszczą leczonych Bzmb R-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/dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła*
	Niezbyt często	zakażenie WZW B*, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	trombocytopenia*, neutropenia z gorączką, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość*
	Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	hipokaliemia*, nieprawidłowa glikemia*, hiponatremia*, cukrzyca*, retencja płynów
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia snu*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	brak równowagi 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 żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Common	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 Vc + M +

P. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Vc + 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 VcR-CAP. Częstość półpaśca w ramieniu VcR-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 Bortezomib Adamed (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R-CHOP) oraz u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących Bortezomib Adamed w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem

(VcR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW B była podobna u pacjentów w grupie VcR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% vs 1,2%).

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Szczyk mnogi

Poniższa tabela przedstawia częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych z badań, w których Bortezomib Adamed 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)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (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	< 1	2	1	5

PN (%)

VDDx=winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon; VcDx=Bortezomib Adamed, deksametazon;

TDx=talidomid, deksametazon; VcTDx=Bortezomib Adamed, talidomid, deksametazon; PN=neuropatia obwodowa

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

Chłoniak z komórek płaszczka

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym produkt Bortezomib Adamed podawano razem z cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (R-CAP):

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

	VcR-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

VcR-CAP=Bortezomib Adamed, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; R-CHOP= rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; PN= neuropatia obwodowa
Neuropatia obwodowa obejmuje preferowane określenia: czuciowa neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa, ruchowa neuropatia obwodowa i czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

42,9% pacjentów otrzymujących schemat VcR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów oba schematy VcR-CAP oraz R-CHOP były

gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupach VcR-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 produktem Bortezomib Adamed (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie Bortezomib Adamed w schemacie złożonym) stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do działań niepożądanych (wszystkich stopni) należały: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8.5%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie 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 czynności 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 związkami 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-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

oddziaływania 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 produktu Bortezomib Adamed (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 Vc+M+P. Mediana czasu obserwacji wynosiła 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 Vc+M+P pomimo następujących po nich terapii obejmujących schematy oparte o produkt Bortezomib Adamed. Mediana przeżywalności w grupie terapeutycznej Vc+M+P wynosiła 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	Vc + M + P n = 344	M + P n = 338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b	0,54	
(95% CI)	(0,42-0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Liczba pacjentów, którzy przeżyli badanie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Współczynnik ryzyka ^b	0,61	
(95% CI)	(0,49-0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli *		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b	0,695	
(95% CI)	(0,567-0,852)	

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

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: β₂-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 β₂-mikroglobuliny, albuminy i obszaru.

^d Wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-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 miesiącu mo: miesiące CI = Przedział ufności

Pacjenci, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych Przeprowadzono dwa randomizowane otwarte wieloośrodkowe badania III Fazy (IFM-2005-01, MMY-3010) w celu wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Bortezomib Adamed 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 produkt Bortezomib Adamed skojarzony z deksametazonem [VcDx, n=240] porównano ze skojarzeniem winkrystyna- doksorubicyna-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacjenci w grupie VcDx otrzymali cztery 21 dniowe cykle, każdy składający się z produktu Bortezomib Adamed (1,3 mg/m² 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 VcDx; 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 cytogenetykę wysokiego ryzyka. Mediana czasu terapii wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie VcDx group. Mediana liczby otrzymanych cykli w obu grupach wyniosła 4 cykle.

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

Bortezomib Adamed w skojarzeniu z deksametazonem. Pozostałe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), PFS i OS. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	VcDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
IFM-2005-01	n=240 (populacja ITT)	n=242 (populacja ITT)	
<i>RR (po indukcji)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (po przeszczepieniu)</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

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

* Pierwszorzędowny punkt końcowy

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

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

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

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

Przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych otrzymało odpowiednio 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach VcTDx 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 VcTDx i TDx, 99% vs. 98% pacjentów było rasy białej a 58% vs. 54% było mężczyzn. W grupie VcTDx 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.

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

Tabela 13: Wyniki skuteczności badania MMY-3010

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

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

* Pierwszorzędowny punkt końcowy

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

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

Skuteczność kliniczna w przypadkach nawracającego lub opornego naleczenie szpiczaka mnogiego
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Bortezomib Adamed (podawanego dożylnie) były oceniane w 2 badaniach klinicznych, podczas których produkt stosowano w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała: w randomizowanym badaniu III fazy (APEX), porównującym produkt Bortezomib Adamed 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 produktu Bortezomib Adamed 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 produktu Bortezomib Adamed. W następstwie tego wczesnego przedstawienia 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 produktu Bortezomib Adamed.

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 produkt Bortezomib Adamed. 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 Adamed.

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

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

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		>1 poprzedzający program leczenia		≥ 2 poprzedzające programy leczenia
Wskaźniki związane z czasem	Vc n=333 ^a	Deks. n=336 ^a	Vc n=132 ^a	Deks. n=119 ^a	Vc n=200 ^a	Deks. n=217 ^a	Vc 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 (%)	Vc n=315 ^c	Deks. n=312 ^c	Vc n=128	Deks. n=110	Vc n=187	Deks. n=202	Vc 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*

- 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

Vc = Bortezomib Adamed; 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 produktem Bortezomib Adamed, mogli otrzymywać duże dawki deksametazonu razem z produktem Bortezomib Adamed. Protokół badania zezwalał, by pacjenci z niepełną odpowiedzią na leczenie samym produktem Bortezomib Adamed mogli otrzymywać deksametazon. U 74 ocenianych pacjentów zastosowano deksametazon razem z produktem Bortezomib Adamed. Osiemnaście procent pacjentów w wyniku tego skojarzonego leczenia uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

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

Bortezomib Adamed w terapii skojarzonej z deksametazonem

Przy braku jakiegokolwiek bezpośredniego porównania produktu Bortezomib Adamed i produktu Bortezomib Adamed 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 Adamed w skojarzeniu z deksametazonem (faza II otwartego badania MMY-2045) z

wynikami uzyskanymi w ramionach z zastosowaniem Bortezomib Adamed w monoterapii z innymi 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 Adamed w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjenci z grupy porównawczej (np. Bortezomib Adamed) 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 produktu Bortezomib Adamed w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii Bortezomib Adamed.

Brak obszernych danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Bortezomib Adamed 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 produktem Bortezomib Adamed. W badaniu udział wzięło 130 dorosłych pacjentów (>18 lat) ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie Bortezomib Adamed w schemacie złożonym. Pacjentów poddano ponownemu leczeniu w trakcie nawrotu choroby. Po przynajmniej 6 miesiącach od zakończenia pierwszego leczenia pacjentom zaczęto podawać Bortezomib Adamed w ostatniej tolerowanej dawce 1,3 mg/m² (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 Bortezomib Adamed 83 pacjentom w cyklu 1. 11 pacjentów dodatkowo otrzymało deksametazon podczas drugiego leczenia Bortezomib Adamed 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 wyniósł 38.5% (95% CI: 30,1, 47,4).

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

Otwarte randomizowane badanie fazy 3 LYM-3002 porównywało skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii produktem Bortezomib Adamed, rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (VcR-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 VcR-CAP otrzymywali produkt Bortezomib Adamed (1,3 mg/m²; w dniach 1., 4., 8., 11., przerwa w dniach 12.-21.), rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 1.; cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. w dniu 1.; doksorubicynę 50 mg/m² iv. w dniu 1.; i prednizon 100 mg/m² doustnie od dnia 1. do 5. z 21 dni cyklu [NAZWA WŁASNA]. Pacjenci z odpowiedzią potwierdzoną po raz pierwszy w tygodniu 6. Otrzymali dodatkowe 2 cykle. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji w ocenie niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas do progresji (TTP), czas do następnej terapii przeciwichłoniakowej (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 Progностyczny (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 VcR-CAP i 17% pacjentów w grupie R-CHOP otrzymało dodatkowo 2 cykle. Większość pacjentów w obu grupach ukończyło leczenie, 80% w grupie VcR-CAP a 82% w grupie R-CHOP.

Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 15:

Tabela 15: Wyniki skuteczności z badania LYM-3002

Punkt końcowy skuteczności	VcR-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) (months)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	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) p ^g =0,007
Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p ^g =0,275

- a. Wg oceny niezależnej komisji (Independent Review Committee, IRC) (tylko dane radiologiczne).
- b. Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono w oparciu o model ryzyka proporcjonalnego Coxa dopasowany do czynników stratyfikacji: ryzyk IPI i stopnia zaawansowania choroby. Wartość współczynnika ryzyka niższa niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia VcR-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 VcR-CAP.
- f. Obejmuje wszystkie CR+CRu, wg IRC, szpik kostny i LDH.
- g. Wartość P-value otrzymana z testu chi-kwadrat Cochran-Mantela-Haenszela dopasowanego do czynników stratyfikacji: ryzyka IPI i stopnia zaawansowania choroby.
- h. Obejmuje wszystkie radiologiczne CR+CRu+PR wg IRC niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego i LDH. CR=pełna odpowiedź ; CRu= pełna odpowiedź niepotwierdzona; PR=częściowa odpowiedź; CI=przedział ufności , HR=współczynnik ryzyka ; OR=iloraz szans; ITT (ang. intent to treat = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia

Mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 30,7 miesięcy w grupie VcR-CAP i 16,1 miesięcy w grupie R-CHOP (współczynnik ryzyka [HR]=0,51; p < 0,001). Statystycznie znamienne przewagę (p < 0,001) na korzyść grupy leczonej VcR-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 VcR-CAP w porównaniu z 18 miesiącami w grupie R-CHOP. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był o 21,4 miesięcy dłuższy w grupie VcR-CAP (mediana 36,5 miesięcy vs. 15,1

miesiące) w grupie R-CHOP. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, mediana OS (56,3 miesiące

w grupie R-CHOP, nie osiągnięte w grupie VcR-CAP) była na korzyść grupy VcR-CAP, (szacowane HR=0,80; p=0,173). Zaobserwowano trend przedłużonego całkowitego przeżycia na korzyść grupy VcR-CAP; szacowany 4-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 53,9% w grupie R-CHOP i 64,4% w grupie VcR-CAP.

Pacjenci zleczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450 uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2.

Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z 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, n=12), łagodne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), umiarkowane (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) i ciężkie (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², 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. produktu Bortezomib Adamed dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne produktu Bortezomib Adamed (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

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, 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 (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Zamknięta
fiolka 3 lata

Roztwór po rekonstytucji:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego do 8 godzin, przechowywanego w ciemnym miejscu, w temperaturze 25 °C, wilgotności 60%RH, zarówno w fiolce jak i strzykawce z polipropylenu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki, w jakich przechowywania odpowiada użytkownik i nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 °C do 8 °C, chyba że rekonstytucja /rozpuszczanie miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bortezomib Adamed jest pakowany w fiolkę o pojemności 6 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy bromobutylowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką typu „flipp-off”, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę 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 produktu Bortezomib Adamed. By zapewnić ochronę skóry przed kontaktem z produktem, należy nosić rękawiczki i odzież ochronną.

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

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

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji

Produkt leczniczy Bortezomib Adamed musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Zawartość każdej fiołki 6R (o zawartości nominalnej 6 ml) produktu Bortezomib Adamed musi zostać zrekonstruowana w 1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Rekonstrukcja liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rekonstrukcji każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Zrekonstruowany 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 wytrącenia się precypitatu, roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie leku

Produkt Bortezomib Adamed 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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 22586

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2015 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.04.2021 r.