

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Hetero, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 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 Hetero w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną lub deksametazonem wskazany jest 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 zostali uznani za niekwalifikujących się do niego.

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Monoterapia

Bortezomib Hetero proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnie w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu w dniach: 1., 4., 8. i 11. w 21-dniowym cyklu leczenia. Za cykl leczenia uznaje się okres 3 tygodni. Zaleca się, by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej, otrzymali jeszcze 2 cykle leczenia bortezomibem. Zaleca się też, by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji, otrzymali w sumie 8 cykli leczenia produktem leczniczym Bortezomib Hetero. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia i powtórne rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem Bortezomib Hetero 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 Hetero można ponownie rozpocząć w dawce o 25% mniejszej (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc., dawka 1,0 mg/m² pc. zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania produktu Bortezomib Hetero, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny lub neuropatia obwodowa

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) neuropatia obwodowa, związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem Bortezomib Hetero 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
Stopień 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty sprawności	Brak
Stopień 1. z bólem lub Stopień 2. (umiarkowane objawy; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ADL)**)	Zmniejszenie dawki Bortezomib Hetero do 1,0 mg/m ² pc. lub zmiana schematu leczenia Bortezomib Hetero na 1,3 mg/m ² pc. raz w tygodniu
Stopień 2. z bólem lub Stopień 3. (ciężkie objawy; ograniczające podstawowe czynności życia codziennego (ADL) w zakresie samoopieki***)	Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Hetero do momentu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie produktem Bortezomib Hetero należy rozpocząć ponownie w zmniejszonej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, raz w tygodniu.
Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest pilna interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Należy odstawić produkt Bortezomib Hetero

* Na podstawie zmian dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczeń zebranych po wprowadzeniu bortezomibu do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI *Common Toxicity Criteria* CTCAE v 4.0.

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

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

Terapia skojarzona z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnio 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. Za cykl leczenia uznaje się okres 3 tygodni. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Pegylowaną liposomalną doksorubicynę podaje się w dawce 30 mg/m² pc. w 4. dniu cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero, we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę, po wstrzyknięciu bortezomibu.

Można podać do 8 cykli terapii skojarzonej, jeżeli pacjent nie ma progresji i toleruje leczenie. Pacjenci uzyskujący pełną odpowiedź na leczenie, 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 leczenia, mogą również kontynuować leczenie tak długo, jak odpowiadają na leczenie i jest ono tolerowane.

Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny zamieszczono w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnio 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. Za cykl leczenia uznaje się okres 3 tygodni. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

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

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 deksametazu zamieszczono w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

W celu modyfikacji dawki produktu Bortezomib Hetero w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej w akapicie monoterapia.

Dawkowanie u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg podawany jest dożylnie lub podskórnio w skojarzeniu z podawanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń w Tabeli 2. Za cykl leczenia uznaje się okres 6 tygodni. W trakcie cykli 1.-4. Produkt Bortezomib Hetero podaje się dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. W trakcie cykli 5.-9. produkt Bortezomib Hetero podaje się raz w tygodniu w dniach 1., 8., 22. i 29. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. w pierwszym tygodniu każdego cyklu leczenia Bortezomib Hetero.

Podaje się dziewięć cykli takiego leczenia skojarzonego.

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

Bortezomib Hetero podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1.-4.)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	—	—	Dzień 4.	Dzień 8.	Dzień 11.	Przerwa w podawaniu	Dzień 22.	Dzień 25.	Dzień 29.	Dzień 32.	Przerwa w podawaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.	—	—	Przerwa w podawaniu	—	—	—	—	Przerwa w podawaniu

P (60 mg/m ² pc.)						
Bortezomib Hetero podawany jeden raz w tygodniu (cykle 5.-9.)						
Tydzień	1	2	3	4	5	6
Bz (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 8.	Przerwa w podawaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	Przerwa w podawaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	—	Przerwa w podawaniu	—		Przerwa w podawaniu
P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.		

Bz=Bortezomib Hetero; M=melfalan, P=prednizon

Dostosowanie dawki w trakcie terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

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

Tabela 3: Modyfikacje dawkowania w trakcie kolejnych cykli leczenia produktem Bortezomib Hetero w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
<i>Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu</i> • Jeżeli w poprzednim cyklu leczenia zaobserwowano długotrwałą neutropenię 4. stopnia lub trombocytopenię, lub trombocytopenię z krwawieniem	• należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25% w następnym cyklu.
• Jeżeli liczba płytek krwi wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofili $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki produktu Bortezomib Hetero (innym niż dzień 1.)	• leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać.
• Jeżeli kilka dawek produktu Bortezomib Hetero w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawki przy podawaniu dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy podawaniu raz w tygodniu),	• dawkę produktu Bortezomib Hetero należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² pc. na 1 mg/m² pc., lub z 1 mg/m² pc. na 0,7 mg/m² pc.).
• Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3.	• Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać do czasu zmniejszenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub osiągnięcia stopnia wyjściowego. Następnie ponownie można podać produkt Bortezomib Hetero w dawce zmniejszonej o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m² pc. na 1 mg/m² pc., lub z 1 mg/m² pc. na 0,7 mg/m² pc.). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu Bortezomib Hetero należy wstrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie produktu Bortezomib Hetero według schematu przedstawionego w Tabeli 1.

Dodatkowe informacje o melfalanie i prednizonie zamieszczono w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do przeszczepienia komórek hematopoetycznych (leczenie indukujące)

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórną 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. Za cykl leczenia uznaje się okres

3 tygodni.

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero 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 Hetero.

Podaje się cztery cykle takiego leczenia skojarzonego.

Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnio w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia. Za cykl leczenia uznaje się okres 4 tygodni.

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero.

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

Podaje się cztery cykle takiego leczenia skojarzonego. Zaleca się, by pacjenci, u których wystąpi przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie, otrzymali dodatkowe 2 cykle leczenia.

Tabela 4: Dawkowanie produktu Bortezomib Hetero w leczeniu skojarzonym u nieleczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

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

Bz= Bortezomib Hetero; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Dawkę talidomidu zwiększa się do 100 mg od 3. tygodnia cyklu 1, jeżeli pacjent toleruje dawkę 50 mg, a następnie do 200 mg począwszy od cyklu 2, jeżeli pacjent toleruje dawkę 100 mg.

^b Pacjentów, u których nastąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie po 4 cyklach, można poddać maksymalnie 6 cyklom leczenia.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

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

Ponadto, gdy produkt Bortezomib Hetero podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie wystąpienia toksyczności,

zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Lekniczych.

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

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

Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnio 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-dniowa przerwa w dniach 12.-21. Taki okres 3 tygodni uznaje się za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie 6 cykli leczenia produktem Bortezomib Hetero, chociaż pacjentom, z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie udokumentowaną dopiero w cyklu 6, można podać dodatkowo dwa cykle leczenia Bortezomib Hetero. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

W pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero podaje się następujące produkty lecznicze we wlewie dożylnym: rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc., cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² pc. i doksorubicynę w dawce 50 mg/m² pc. Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² pc. w dniach 1, 2, 3, 4 i 5 każdego cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero.

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000$ komórek/ μ l, a bezwzględna liczba neutrofili (powinna wynosić ≥ 1500 komórek/ μ l)
- U pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledziony liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000$ komórek/ μ l
- Stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy.

Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego objawu niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub objawów toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . (patrz też punkt 4.4). Informacje o dostosowaniu dawki przedstawiono w Tabeli 5 poniżej.

Zgodnie z lokalną praktyką, w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy, można stosować czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku powtarzających się opóźnień w podawaniu cyklu leczenia, należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Jeżeli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi w razie wystąpienia małopłytkowości.

Tabela 5: Dostosowanie dawkowania podczas leczenia u pacjentów ze wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna	

Neutropenia stopnia ≥ 3. z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni liczba płytek krwi $< 10\ 000/\mu\text{l}$	Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać do 2. tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofili u pacjenta wyniesie $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$. - Jeżeli po wstrzymaniu podawania produktu Bortezomib Hetero toksyczność nie ustąpi zgodnie z definicją powyżej, należy Bortezomib Hetero odstawić. - Jeśli toksyczność ustąpi, tj. bezwzględna liczba neutrofili u pacjenta będzie wynosić $\geq 750/\mu\text{l}$, a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$, można wznowić podawanie produktu Bortezomib Hetero w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$ do $1\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$ lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$ do $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$).
Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofili wynosi $< 750/\mu\text{l}$ w dniu podania dawki produktu Bortezomib Hetero (innym niż dzień 1. każdego cyklu)	Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać
<i>Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3. uznawana za związaną z produktem Bortezomib Hetero</i>	Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać do czasu zmniejszenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub niższego. Następnie można ponownie zacząć podawać produkt Bortezomib Hetero w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$ na $1\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$, lub z $1\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$ na $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2\ \text{pc.}$). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem produktu Bortezomib Hetero należy wstrzymać podawanie produktu Bortezomib Hetero lub zmienić dawkę zgodnie z informacjami zawartymi w Tabeli 1.

Ponadto, kiedy produkt Bortezomib Hetero podawany jest w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie wystąpienia toksyczności, zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak badań dotyczących stosowania produktu Bortezomib Hetero 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 też nie można opracować zaleceń dawkowania dla tej grupy pacjentów.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają dostosowania dawki i powinni być leczeni zalecaną dawką. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć leczenie produktem Bortezomib Hetero w dawce zmniejszonej do 0,7 mg/m² pc. w pierwszym cyklu leczenia, która później może zostać zwiększona do 1,0 mg/m² pc. lub zmniejszona do 0,5 mg/m² pc. w zależności od tolerancji pacjenta (patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 6: Zalecane dostosowanie dawki początkowej produktu Bortezomib Hetero u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby*	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	≤ 1,0 x GGN	> GGN	Bez zmian
	> 1,0 x - 1,5 x GGN	Jakakolwiek	Bez zmian
Umiarkowane	> 1,5 x - 3 x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę produktu Bortezomib Hetero do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. Rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc. lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc. w kolejnych cyklach w zależności od tolerancji pacjenta.
Ciężkie	> 3 x GGN	Jakakolwiek	

Skróty:

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

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

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny [C_{Cr}] > 20 ml/min/1,73 m² pc.) nie wpływa na farmakokinetykę bortezomibu, dlatego też nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (C_{Cr} < 20 ml/min/1,73 m² pc.). Dializa może zmniejszyć stężenie bortezomibu, dlatego też produkt Bortezomib Hetero należy podawać po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Bortezomib Hetero u osób w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2). Aktualnie dostępne dane zamieszczono w punkcie 5.1, nie można jednak ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, o mocy 3,5 mg można podawać dożylnie lub podskórnie.

Produktu Bortezomib Hetero nie należy podawać żadną inną drogą. Podanie dooponowe doprowadziło do zgonu.

Podanie dożylnie

Przygotowany roztwór produktu Bortezomib Hetero podaje się w trwającym 3 do 5 sekund wstrzyknięciu dożylnym (bolus) do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po czym należy przepłukać kaniulę roztworem 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Hetero powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Podanie podskórne

Przygotowany roztwór produktu Bortezomib Hetero podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w udo (lewe lub prawe) lub w brzuch (z lewej lub prawej strony). Roztwór należy wstrzyknąć podskórnie pod kątem 45-90°. Miejsca wkłucia należy zmieniać przy kolejnych wstrzyknięciach.

W razie wystąpienia miejscowych reakcji po wstrzyknięciu podskórnym, można podać podskórnie mniej stężony roztwór Bortezomib Hetero (3,5 mg Bortezomib Hetero należy przygotować w stężeniu 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zaleca się zmianę sposobu podania na dożylny.

Jeżeli Bortezomib Hetero podawany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi podawania, zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

Jeżeli Bortezomib Hetero podawany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeżeli produkt Bortezomib Hetero podawany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem leczenia produktem Bortezomib Hetero należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. W przypadku stosowania talidomidu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę i stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo.

Bortezomib Hetero proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg przeznaczony jest do podawania dożylnego lub podskórnego. Produktu Bortezomib Hetero nie wolno podawać dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

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

Toksyczność hematologiczna

Leczenie produktem Bortezomib Hetero bardzo często wiąże się z toksycznością hematologiczną (małopłytkowością, neutropenią, niedokrwistością). W badaniach obejmujących pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego, leczonych produktem Bortezomib Hetero i pacjentów ze wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, leczonych produktem Bortezomib Hetero w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca małopłytkowość. Najmniejszą liczbę płytek krwi obserwowano 11. dnia każdego cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero, która zazwyczaj wracała do wartości początkowej, do momentu rozpoczęcia kolejnego cyklu. Nie znaleziono dowodów na małopłytkowość skumulowaną. Najmniejsza stwierdzona liczba płytek krwi wynosiła średnio ok. 40% wartości początkowej w badaniach obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych monoterapią i 50% w badaniu dotyczącym chłoniaka z komórek płaszczka. U pacjentów

z zaawansowanym szpiczakiem mnogim, nasilenie małopłytkowości związane było z liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia: przy wartości początkowej $< 75\ 000/\mu\text{l}$, w trakcie badania u 90% z 21 pacjentów stwierdzono liczbę płytek $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$, w tym u 14% $< 10\ 000/\mu\text{l}$; natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi wynosiły $> 75\ 000/\mu\text{l}$, tylko u 14% z 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (badanie LYM-3002), częściej (56,7% w porównaniu z 5,8%) występowała małopłytkowość stopnia ≥ 3 w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości występowania krwawień (6,3% w grupie BzR-CAP i 5,0% w grupie R-CHOP), jak również krwawień stopnia 3. i wyższego (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W grupie BzR-CAP 22,5% pacjentów przetoczono płytki krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

W związku z leczeniem bortezomibem zgłaszano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoków śródmózgowych. Z tego powodu przed każdym podaniem produktu Bortezomib Hetero należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Leczenie produktem Bortezomib Hetero należy wstrzymać, w przypadku kiedy liczba płytek krwi wynosi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub, jak również w razie leczenia skojarzonego z melfalanem i prednizonem, kiedy liczba płytek krwi wynosi $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (patrz punkt 4.2). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

W okresie leczenia produktem Bortezomib Hetero należy często wykonywać pełną morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi. Jeżeli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu zaobserwowano przemijającą neutropenię, która ustępowała między cyklami, bez dowodów na neutropenię skumulowaną. Liczba neutrofili była najmniejsza 11. dnia każdego cyklu leczenia produktem Bortezomib Hetero i zwykle wracała do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu. W badaniu LYM-3002 czynnik stymulujący tworzenie kolonii podawano 78% pacjentów w grupie BzR-CAP i 61% pacjentów w grupie R-CHOP. Ponieważ u pacjentów z neutropenią ryzyko zakażeń jest większe, należy ich obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia i bezzwłocznie leczyć. Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów można podać w razie wystąpienia toksyczności hematologicznej, zgodnie z lokalną standardową praktyką. W przypadku powtarzających się opóźnień w rozpoczęciu cyklu należy rozważyć profilaktyczne użycie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (patrz punkt 4.2).

Uczynnienie wirusa półpaśca

Pacjentom leczonym produktem Bortezomib Hetero zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była większa w grupie pacjentów leczonych bortezomibem z melfalanem i prednizonem w porównaniu z grupą leczoną melfalanem i prednizonem (odpowiednio 14% i 4%).

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

Uczynnienie i zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Jeżeli w skojarzeniu z produktem Bortezomib Hetero stosuje się rytuksymab, przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze wykonywać badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HBV u pacjentów obarczonych ryzykiem zakażenia. Osoby będące nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B i pacjenci, którzy wcześniej chorowali na wirusowe zapalenie wątroby typu B, muszą być uważnie kontrolowani zarówno w trakcie leczenia skojarzonego produktem Bortezomib Hetero z rytuksymabem jak i po leczeniu, pod kątem klinicznych i laboratoryjnych oznak aktywnego zakażenia HBV. Należy

rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)

U pacjentów leczonych produktem Bortezomib Hetero bardzo rzadko zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) o nieznanym związku przyczynowym, prowadzącym do postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej i zgonu. Pacjenci, u których zdiagnozowano PML, poddawani byli wcześniejszemu lub równoczesnemu leczeniu immunosupresyjnemu. Większość przypadków PML zdiagnozowano w ciągu 12 miesięcy od pierwszej dawki produktu Bortezomib Hetero. Pacjentów należy kontrolować w regularnych odstępach czasu pod kątem nowych lub zaostrzających się objawów neurologicznych lub oznak sugerujących PML, w ramach diagnostyki różnicowej zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. W razie podejrzenia PML, pacjenta należy skierować do specjalisty zajmującego się PML i rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. W przypadku zdiagnozowania PML należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Hetero.

Neuropatia obwodowa

Leczenie produktem Bortezomib Hetero bardzo często wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Zgłaszano także przypadki 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.

Zaleca się uważną obserwację pacjentów w kierunku objawów neuropatii, takich jak uczucie pieczenia, przeczulica, niedoczulica, parestezje, dyskomfort, ból neuropatyczny lub osłabienie.

W badaniu klinicznym fazy III porównującym podawanie produktu Bortezomib Hetero dożylnie i podskórnie, zapadalność na neuropatię obwodową stopnia ≥ 2 wynosiła 24% w grupie wstrzyknięcia podskórnego i 41% w grupie wstrzyknięcia dożylnego ($p=0,0124$). Zapadalność na neuropatię obwodową stopnia ≥ 3 wynosiła 6% w grupie wstrzyknięcia podskórnego w porównaniu z 16% w grupie wstrzyknięcia dożylnego ($p=0,0264$). Zapadalność na neuropatię obwodową wszystkich stopni podczas podawania dożylnego produktu Bortezomib Hetero była mniejsza we wcześniejszych badaniach z produktem Bortezomib Hetero podawanym dożylnie niż w badaniu MMY-3021.

Pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa lub nastąpiło jej nasilenie, należy poddać badaniu neurologicznemu. Może być u nich konieczna zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania leku na podskórną (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie podtrzymujące (objawowe).

U pacjentów otrzymujących produkt Bortezomib Hetero w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid) należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów neuropatii pojawiającej się w trakcie leczenia oraz ocenę neurologiczną. Należy również rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Oprócz neuropatii obwodowej, również neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do wystąpienia pewnych działań niepożądanych, takich jak zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcie 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 wcześniej nie stwierdzano drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia drgawek.

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie produktem Bortezomib Hetero często wiąże się z niedociśnieniem ortostatycznym. Większość działań niepożądanych ma nasilenie małe do umiarkowanego i obserwowana jest przez cały okres

leczenia. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem Bortezomib Hetero (podawanym dożylnie) wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. Większość pacjentów wymagała leczenia niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały omdlenia. Niedociśnienie ortostatyczne nie miało ścisłego związku z podaniem produktu Bortezomib Hetero w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia autonomicznego układu nerwowego może być związana z podaniem bortezomibu lub bortezomib może nasilać już istniejące schorzenia, takie jak neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów z omdleniami w wywiadzie, otrzymujących produkty lecznicze, mogące powodować niedociśnienie lub pacjentów odwodnionych, wskutek nawracających biegunk lub wymiotów. Leczenie niedociśnienia ortostatycznego może obejmować dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie lub podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, jeżeli zaobserwują u siebie zawroty głowy, uczucie oszołomienia i omdlenia.

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

Zgłaszano przypadki PRES u pacjentów leczonych produktem Bortezomib Hetero. PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, w którym mogą występować: napady drgawkowe, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepoty i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Do potwierdzenia diagnozy wykorzystuje się obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których wystąpi PRES, należy przerwać podawanie produktu Bortezomib Hetero.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zgłaszano przypadki ostrego wystąpienia lub zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca lub nowe przypadki zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca może być zatrzymanie płynów. Należy ściśle kontrolować pacjentów, u których występują czynniki ryzyka choroby serca lub którzy już chorują na serce.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

Notowano pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT w badaniach klinicznych, nie ustalono związku przyczynowego.

Choroby płuc

U pacjentów otrzymujących produkt Bortezomib Hetero odnotowano rzadkie przypadki występowania ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznanej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych przypadków prowadziły do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej, w celu określenia stanu początkowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W razie wystąpienia nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i rozpocząć odpowiednie leczenie. Przed kontynuacją leczenia produktem Bortezomib Hetero należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

W badaniu klinicznym zmarło w wyniku ARDS dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m^2 pc. na dobę) w ciągłym wlewie trwającym 24 godziny z jednoczesnym podawaniem daunorubicyny i produktu Bortezomib Hetero, z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej we wczesnym etapie leczenia i badanie zakończono. Dlatego też, nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego z podawaniem dużej dawki cytarabiny (2 g/m^2 pc. na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim często występują powikłania ze strony nerek. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe. Ekspozycja na bortezomib jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; pacjentom takim należy podawać zmniejszone dawki produktu Bortezomib Hetero i uważnie ich obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów z ciężkimi chorobami, otrzymujących produkt Bortezomib Hetero razem z innymi produktami leczniczymi, wystąpiły rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Do innych zgłaszanych zaburzeń czynności wątroby należały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia i zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Bortezomib jest substancją cytotoksyczną i może szybko zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki chłoniaka z komórek płaszcza, dlatego też mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów, u których masa nowotworu przed leczeniem była duża. Takich pacjentów należy uważnie obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność, kiedy bortezomib podaje się jednocześnie z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

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

Możliwe reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Niezbyt często obserwowano potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką i proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek. W razie wystąpienia ciężkich reakcji należy przerwać leczenie bortezomibem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badanie interakcji lekowych, w którym oceniano 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 też pacjenci otrzymujący bortezomib w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir) powinni być uważnie obserwowani.

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, silnego inhibitora CYP2C19, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) nie zaobserwowano znaczącego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu na podstawie danych od 17 pacjentów.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45% na podstawie danych od 6 pacjentów. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zielem dziurawca - *Hypericum perforatum*), ponieważ skuteczność leczenia może zostać zmniejszona.

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

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ oddziaływania melfalanu z prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) wykazało zwiększenie średniego AUC bortezomibu o 17% na podstawie danych od 21 pacjentów. Wyniku tego nie uważa się 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. Pacjenci przyjmujący doustne leki przeciwcukrzycowe i otrzymujący leczenie produktem Bortezomib Hetero mogą wymagać częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące od jego zakończenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Teratogeny potencjał bortezomibu nie został w pełni zbadany.

W badaniach nieklinicznych bortezomib podawany w maksymalnej dawce tolerowanej przez ciężarne samice szczura i królika nie miał wpływu na rozwój zarodka i (lub) płodu u szczurów i królików. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia wpływu bortezomibu na poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu Bortezomib Hetero nie należy stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga jego podania.

W przypadku stosowania produktu Bortezomib Hetero w ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, pacjentkę należy poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady rozwojowe. Talidomid jest przeciwwskazany w trakcie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że zostaną spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży, określonego dla talidomidu. Pacjenci przyjmujący produkt Bortezomib Hetero w skojarzeniu z talidomidem powinni przestrzegać zasad wyżej wspomnianego programu zapobiegania ciąży. Dodatkowe informacje zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego talidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do pokarmu kobiecego. Z powodu możliwych, ciężkich działań

niepożądanych, jakie mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia produktem Bortezomib Hetero.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Bortezomib Hetero na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Bortezomib Hetero może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu Bortezomib Hetero mogą wystąpić: bardzo często zmęczenie, często zawroty głowy, niezbyt często omdlenia, często niedociśnienie ortostatyczne i nieostre widzenie. Dlatego też pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i należy im odradzić prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często w trakcie leczenia bortezomibem, to: niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc i rzadko przypadki neuropatii autonomicznej. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaobserwowanych w trakcie leczenia bortezomibem należą: nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, neuropatia obwodowa (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 7 miały w opinii badaczy, co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Zawarte w Tabeli 7 działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zbioru danych od 5,476 pacjentów, z których 3,996 leczono bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc. W sumie, w leczeniu szpiczaka mnogiego bortezomib podano 3974 pacjentom.

Działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); 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. Tabela 7 została opracowana z zastosowaniem terminologii MedDRA w wersji 14.1. Tabela 7 zawiera także działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzono podczas badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub leczeniu skojarzonym

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Półpasiec (w tym rozsiany i oczny), 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 gronkowcowa), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem, zakażenie zęba*
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epsteina-Barr, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	Leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	Pancytopenia*, gorączka neutropeniczna, zaburzenia krzepnięcia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#]
	Rzadko	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, małopłytkowość*, zespół nadlepkkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, płamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, nacieki limfocytarne
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczyniowy [#] , nadwrażliwość*
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, amyloidozą, reakcja kompleksów immunologicznych typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół Cushinga*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi*, hipokalcemia*, nieprawidłowa wyniki enzymów*
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza, niedobory masy ciała i wzrostu*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe, stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	Hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, zaburzenia metaboliczne, niedobór witamin. B, niedobór witaminy B ₁₂ , dna moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiatryczne	Często	Zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	Zaburzenia psychiczne *, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój

	Rzadko	Myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, majaczenie, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	Neuropatia ruchowa*, utrata przytomności (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 odwracalnej tylnej encefalopatii [#] , neurotoksyczność, napady drgawkowe*, neuralgia popółpaścowa, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omamy węchowe
	Rzadko	Krwotok śródmózgowy*, krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przejściowy napad niedokrwienny, śpiączka, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, stan przed omdleniowy*, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, nadaktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinotok, hipotonia
Zaburzenia oka	Często	Obrzęk oka*, zaburzenia widzenia*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, stan zapalny oka*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oczu*, ból oczu, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	Uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia nerwu wzrokowego [#] , zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy*
	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu (w tym szumy uszne)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort w uszach*
	Rzadko	Krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia związane z uszami
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tamponada serca [#] , zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewo- i prawokomorowa)*, 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), częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> , dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zahamowani zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*

	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy [#] , zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchownych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, zaczerwienienie skóry*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym oka)*
	Rzadko	Zator obwodowy, obrzęk limfatyczny, błądność, bolesny rumień kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, krwawienie z nosa, zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	Zator płucny, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe [#] , skurcz oskrzeli, przewlekła obturacyjna choroba płuc*, hipoksemia*, przekrwienie układu oddechowego*, hipoksja, zapalenie opłucnej*, czkawka, zapalenie błony śluzowej nosa, dysfonia, świszczący oddech
	Rzadko	Niewydolność układu oddechowego, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, przyśpieszony oddech, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość gardła, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.
Zaburzenia układu pokarmowego	Bardzo często	Nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym podśluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozcięcie brzucha, ból w jamie ustnej i gardle*, ból brzucha (w tym żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa*, 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 czerwieni wargowej, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, megakolon, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana rytmu wypróżnień, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby	Często	Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*

drog żółciowych	Niezbyt często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budda-Chiari'ego, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	Rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity na skórze, toksyczna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia związane z włosami*, wybroczyny, siniaki, uszkodzenia skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, nadmierne pocenie, nocne poty, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	Reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessnera, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone zaburzenia skórne, przebarwienia skórne, owrzodzenie skóry, zmiany w płytce paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-kostne*
	Często	Skurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśni
	Niezbyt często	Drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	Rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk w stawach, ból żuchwy, zaburzenia kości, stany zapalne i zakażenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek*
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenia układu moczowego*, objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony układu moczowego*, hematuria*, zatrzymanie moczu, zaburzenia oddawania moczu*, proteinuria, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	Podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwawienie z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	Zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból miednicy, owrzodzenie sromu
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	Aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wkłucia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodzenia, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z użyciem cewnika*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wkłucia*

	Rzadko	Zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwawienie w miejscu wkłucia*, przepuklina (w tym rozworu przełykowego)*, upośledzone gojenie się ran*, stan zapalny, zapalenie żyły w miejscu wkłucia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból w wokół cewnika, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowa morfologia krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Nieprawidłowa gazometria*, nieprawidłowe zapis EKG (w tym wydłużony odstęp QT)*, nieprawidłowy wskaźnik INR*, zmniejszone pH żołądka, zwiększona agregacja płytek krwi, zwiększone stężenie troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowy wynik analizy moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Upadek, stłuczenie
	Rzadko	Reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy*, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia, ból w trakcie zabiegu, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	Aktywacja makrofagów

NOS=not otherwise specified (inne nieokreślone)

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

działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu

Chłoniak z komórek płaszcz (Mantle Cell Lymphoma, MCL)

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z MCL, leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc. w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP) był, w porównaniu z profilem bezpieczeństwa u 242 pacjentów leczonych rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP], względnie zbliżony z tym, który zaobserwowano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, główne różnice opisano poniżej.

Dodatkowymi działaniami niepożądanymi o ustalonym związku z zastosowaniem leczenia skojarzonego (BzR-CAP) były: zakażenie WZW B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Podobna częstość występowania tych zdarzeń w obu ramionach badania pokazuje, że takich działań niepożądanych nie można przypisać samemu bortezomibowi. Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami w badaniach nad szpiczakiem mnogim to $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowej neuropatii czuciowej, nadciśnienia tętniczego, gorączki, zapalenia płuc, zapalenia jamy ustnej i zaburzeń związanych z włosami.

Działania niepożądane zdefiniowane jako zdarzenia o częstości $\geq 1\%$, częstości podobnej lub wyższej w ramieniu BzR-CAP i o przynajmniej możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z elementami schematu BzR-CAP wymieniono w Tabeli 8 poniżej. Zawiera ona również działania niepożądane zidentyfikowane w ramieniu BzR-CAP, które zdaniem badaczy miały przynajmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy z bortezomibem na podstawie wcześniejszych danych z badań nad szpiczakiem mnogim.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabela 8 została opracowana z zastosowaniem terminologii MedDRA w wersji 16.

Tabela 8 Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych wg schematu BzR-CAP

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*
	Często	Posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (w tym rozsiany i oczny), zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenie górnych i (lub) dolnych dróg oddechowych*, zakażenie grzybicze*, opryszczka zwykła*
	Niezbyt często	Zakażenie WZW B, zakażenie*, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, gorączka neutropeniczna, 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*, zatrzymanie 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 przytomności (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	Brak równowagi układu autonomicznego
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy uszne)*
	Niezbyt często	Zawroty głowy*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie)
Zaburzenia serca	Często	Migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia*, niewydolność serca (w tym lewo- i prawokomorowa)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*
	Niezbyt często	Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (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), zator płucny, 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 błony śluzowej żołądka*, owrzodzenie jamy ustnej*, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*
	Niezbyt często	Zapalenie okrężnicy (w tym wywołane bakterią <i>Clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zaburzenia związane z włosami*
	Często	Świąd*, zapalenie skóry*, wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni*, ból kości i mięśni*, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie dróg moczowych*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka*, zmęczenie, osłabienie
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wkłucia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

Szpiczak mnogi

Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów w grupie BzR + M + P. Częstość półpaśca u pacjentów w grupie leczenia BzR + M + P, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych, wynosiła 17% w porównaniu z 3% u pacjentów, którym podano profilaktycznie leki przeciwwirusowe.

Chłoniak z komórek płaszczka

Profilaktykę przeciwwirusową zastosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w ramieniu BzR-CAP. Częstość półpaśca u pacjentów, którym nie podano profilaktycznie leków przeciwwirusowych, w ramieniu BzR-CAP wynosiła 10,7%; w porównaniu z 3,6% pacjentów, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową (patrz punkt 4.4).

Zakażenie HBV i uczynnienie WZW B

Chłoniak z komórek płaszczka

Zakażenie HBV ze skutkiem śmiertelnym wystąpiło u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nieleczonej bortezomibem (leczonej rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem, R-CHOP) i u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP). Ogólna częstość zakażenia WZW B była podobna u pacjentów leczonych wg schematu BzR-CAP i wg schematu R-CHOP (odpowiednio 0,8% vs. 1,2%).

Neuropatia obwodowa w leczeniu skojarzonym

Szpiczak mnogi

Częstość neuropatii obwodowej w leczeniu skojarzonym, w badaniach, w których pacjentom jako leczenie indukujące podano bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz deksametazonem i talidomidem (badanie MMY-3010) przedstawiono w tabeli poniżej:

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

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

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

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

Chłoniak z komórek płaszczka

W badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podano w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CAP), częstość neuropatii obwodowej w leczeniu skojarzonym przedstawiono w tabeli poniżej:

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

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

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

Neuropatia obwodowa obejmuje następujące terminy: czuciowa neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa, ruchowa neuropatia obwodowa i czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa.

Pacjenci w podeszłym wieku z chłoniakiem z komórek płaszczka

42,9% pacjentów otrzymujących schemat BzR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Choć u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, zarówno leczenie BzR-CAP, jak i R-CHOP było gorzej tolerowane, wskaźnik częstości ciężkich działań niepożądanych w grupie BzR-CAP wynosił 68% w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

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

W badaniu III fazy pacjenci otrzymujący bortezomib podskórnie mieli o 13% mniejszą całkowitą częstość występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych o toksyczności stopnia 3 lub wyższego i o 5% mniejszą częstość rezygnacji z leczenia bortezomibem w porównaniu z podawaniem dożylnym. Całkowita częstość występowania biegunki, bólu żołądka, jelit i brzucha, stanów osłabienia, zakażeń górnych dróg oddechowych i neuropatii obwodowych była o 12% do 15% mniejsza w grupie podawania podskórnego niż dożylnego. Dodatkowo częstość występowania neuropatii obwodowych o stopniu 3 lub wyższym była o 10% mniejsza, a częstość przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowych o 8% mniejsza w grupie wstrzykiwania podskórnego w porównaniu z grupą wstrzykiwania dożylnego.

U 6% pacjentów wystąpiły miejscowe działania niepożądane po podaniu podskórnym, głównie zaczerwienienie. Reakcje te ustępowały w medianie 6 dni, w przypadku dwóch pacjentów konieczne było zmodyfikowanie dawki. U dwóch (1%) pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje; w 1 przypadku świąd, w 1 zaczerwienienie.

Częstość zgonu podczas leczenia wynosiła 5% w grupie podania podskórnego i 7% w grupie podania dożylnego. Częstość zgonu z powodu „postępującej choroby” wyniosła 18% w grupie podania podskórnego i 9% w grupie podania dożylnego.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym leczenie bortezomibem zostało wznowione u 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego, u których wcześniej wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na schemat leczenia zawierający bortezomib, najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni występującymi u co najmniej 25% pacjentów były: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 zaobserwowano u odpowiednio 40% i 8,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można 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 tętniczego i małopłytkowości ze skutkiem śmiertelnym. Farmakologiczne badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego opisano w punkcie 5.3.

Nie jest znana specyficzna odtrutka na przedawkowanie bortezomibu. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjenta i zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu

utrzymania ciśnienia tętniczego (podanie płynów, leków presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32.

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został zaprojektowany specjalnie, aby hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S to duży kompleks białkowy, który rozkłada białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Szlak ubikwityna-proteasom odgrywa kluczową rolę w regulowaniu obrotu specyficznych białek i tym samym utrzymuje równowagę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej celowanej proteolizie i wpływa na różnorodne kaskady przekazywania sygnałów wewnątrz komórki, co ostatecznie doprowadza do śmierci komórki rakowej.

Bortezomib jest związkiem wysoce wybiórczym dla proteasomu. W stężeniach 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje żadnego z licznych rodzajów receptorów i badanych proteaz. Jest też ponad 1500 razy bardziej wybiórczym dla proteasomu niż dla następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib odłącza się od proteasomu w okresie półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut, tym samym pokazując, że hamowanie proteasomu przez bortezomib ma charakter odwracalny.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib ma wieloraki wpływ na komórki rakowe, między innymi modyfikuje białka regulujące, które kontrolują cykl podziału komórki i aktywację czynnika jądrowego kappa B (*nuclear factor kappa B*, NF-kB). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędna dla wielu aspektów rozwoju nowotworu, w tym rozwoju i przetrwania komórek, powstawania naczyń, oddziaływań międzykomórkowych i powstawania przerzutów. W przypadku szpiczaka bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

W doświadczeniach wykazano, że bortezomib ma działanie cytotoksyczne na wiele różnych typów komórek nowotworowych i że komórki nowotworowe są bardziej od zdrowych komórek wrażliwe na prowadzące do apoptozy hamowanie proteasomu. Bortezomib spowalniał rozwój guza *in vivo* w wielu przedklinicznych modelach nowotworu, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane z badań *in vitro*, *ex vivo* i na modelach zwierzęcych, dotyczące bortezomibu sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje aktywność osteoklastów. Działanie takie zaobserwowano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną, leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność w przypadkach wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1), otwarte badanie kliniczne fazy III (MMY-3002 VISTA) obejmujące 682 pacjentów, w celu ustalenia, czy bortezomib (w dawce 1,3 mg/m² pc. podany dożylnie) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.) powoduje poprawę wskaźnika „czasu do progresji” (ang. *time to progression*, TTP) choroby w porównaniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.) u pacjentów ze wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Leczenie trwało maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni) i zostało przerwane we wczesnej fazie z powodu postępowania choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 71 lat, 50% pacjentów było płci męskiej, 88% było rasy białej, a mediana punktacji stanu wydolności wg Karnofsky'ego wyniosła u tych pacjentów 80. Pacjenci mieli szpiczaka IgG/IgA/lekkich łańcuchów, odpowiednio w 63%/25%/8% przypadków, mediana

stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi wyniosła $221,5 \times 10^9/l$. U podobnego odsetka pacjentów klirens kreatyniny wynosił ≤ 30 ml/min (3% w każdym ramieniu). Analiza pośrednia predefiniowanych punktów końcowych wykazała, że spełnione zostały założenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim był czas do progresji choroby i pacjentom w grupie M+P zaproponowano leczenie BzR+M+P. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,3 miesiąca. Końcowej aktualizacji wyników przeżywalności dokonano przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiąca. Zaobserwowano znamienne statystycznie (HR=0,695; p=0,00043) przewagę w przeżywalności w grupie leczonej BzR+M+P pomimo późniejszego leczenia obejmującego schematy oparte na bortezomibie. Mediana przeżywalności w grupie leczonej BzR+M+P wyniosła 56,4 miesiąca w porównaniu z 43,1 w grupie leczonej M+P. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 11:

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

Punkt końcowy badania skuteczności leczenia	BzR+M+P n=344	M+P n=338
Czas do progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95% CI)	20,7 mies. (17,6; 4,7)	15,0 mies. (14,1; 17,9)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
wartość p ^c	0,000002	
Przeżycie bez progresji choroby		
Zdarzenia n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 mies. (16,6; 21,7)	14,0 mies. (11,1; 15,0)
Czynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
wartość p ^c	0,00001	
Przeżycie całkowite*		
Zdarzenia (zgony) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 mies. (52,8; 60,9)	43,1 mies. (35,3; 48,3)
Współczynnik ryzyka ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
wartość p ^c	0,00043	
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie populacja ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-wartość ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego w osoczu 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 mies.	4,2 mies.
Mediana ^a czasu trwania odpowiedzi na leczenie		
CR ^f	24,0 mies.	12,8 mies.
CR+PR ^f	19,9 mies.	13,1 mies.
Czas do następnego leczenia		
Zdarzenia n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana (95% CI)	27,0 mies. (24,7; 31,1)	19,2 mies. (17,0; 21,0)

Czynnik ryzyka ^b	0,557
(95% CI)	(0,462; 0,671)
wartość p ^c	< 0,000001

^a Oszacowanie Kaplana-Meiera.

^b Oszacowanie wartości współczynnika ryzyka przeprowadzono bazując na modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa skorygowanego o czynniki stratyfikacji: β_2 -mikroglobulinę, albuminy i obszar. Współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzR+M+P.

^c Nominalna wartość p otrzymana na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank test), skorygowana o czynniki stratyfikacji: β_2 -mikroglobulinę, albuminę i obszar.

^d Wartość p częstości odpowiedzi na leczenie (CR + PR) otrzymana z testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela, skorygowana o czynniki stratyfikacji

^e Populacja pacjentów reagujących na leczenie obejmuje pacjentów, u których możliwe było zmierzenie stopnia nasilenia objawów choroby na początku leczenia

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

^g Wszyscy randomizowani pacjenci z zaburzeniami wydzielania

* Aktualizacja przeżywalności w oparciu o medianę trwania obserwacji w 60,1 miesiący mies.: miesiące

CI=Przedział ufności

Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia komórek macierzystych

Przeprowadzono dwa randomizowane otwarte, wieloośrodkowe badania fazy III (IFM-2005-01, MMY-3010), by wykazać bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu w podwójnym i potrójnym skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami jako leczenie indukujące przed wykonaniem przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim.

W badaniu IFM-2005-01 bortezomib skojarzony z deksametazonem [BzRDx, n=240] porównano z skojarzeniem winkrystyna-doksorubicyna-deksametazon [VDDx, n=242]. Pacjenci w grupie BzRDx zostali poddani czterem 21-dniowym cyklom leczenia, z których każdy składał się z bortezomibu (1,3 mg/m² pc. podawane dożylnie dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11.), oraz deksametazonu (40 mg/dobę doustnie w dniach 1-4 i dniach 9-12 w cyklach 1 i 2 i w dniach 1-4 w cyklach 3 i 4). Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych wykonano odpowiednio u 198 (82%) pacjentów i 208 (87%) pacjentów w grupach VDDx i BzRDx; większość pacjentów przeszła jeden zabieg przeszczepienia. Demografia pacjentów i początkowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w badaniu wynosiła 57 lat, 55% to mężczyźni, a 48% pacjentów miało cytogenetykę wysokiego ryzyka. Mediana czasu terapii wynosiła 13 tygodni w grupie VDDx i 11 tygodni w grupie BzRDx. Mediana liczby otrzymanych cykli w obu grupach wyniosła 4. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek CR+nCR po leczeniu indukującym. Zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę w CR+nCR w grupie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetki odpowiedzi po przeszczepieniu (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), przeżycie bez progresji choroby i całkowite przeżycie. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki skuteczności z badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	BzRDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
IFM-2005-01	n=240 (populacja ITT)	n=242 (populacja ITT)	
RR (po indukcji)			
*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	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
% (95% CI)			
RR (po przeszczepieniu)^b			
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	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179
% (95% CI)			

CI=przedział ufności; CR=odpowiedź pełna; nCR=odpowiedź prawie pełna; ITT=

(ang. intent to treat) = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR=odsetek odpowiedzi;

BzR=bortezomib; BzRDx=bortezomib, deksametazon; VDDx=winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR=bardzo

dobra częściowa odpowiedź; PR=częściowa odpowiedź; OR=iloraz szans.

* pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla współczynnika odpowiedzi na leczenie na podstawie szacunku Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartości p wg testu Cochran Mantel-Haenszel.

^b Odnosi się do współczynnika odpowiedzi po drugim przeszczepieniu dla pacjentów, którzy przeszli drugie przeszczepienie (42/240[18%] w grupie BzRDx i 52/242[21%] w grupie VDDx).

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść leczenia indukującego zawierającego BzR.

W badaniu MMY-3010 leczenie indukujące z zastosowaniem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BzRTDx, n=130] porównano ze schematem talidomid-deksametazon [TDx, n=127]. Pacjenci w grupie BzRTDx zostali poddani sześciu czterotygodniowym cyklom leczenia, z których każdy zawierał bortezomib (1,3 mg/m² pc. podawany dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11., z 17-dniową przerwą od 12 do 28 dnia.), deksametazon (40 mg podawane doustnie w dniach 1-4 i 8-11) i talidomid (podawany doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1-14, zwiększonej do 100 mg w dniach 15-28, a potem do 200 mg na dobę).

105 pacjentów (81%) w grupie BzRTDx i 78 (61%) w grupie TDx otrzymało jedno autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Demografia pacjentów i początkowa charakterystyka choroby były podobne w obu grupach. Mediana wieku pacjentów w grupach BzRTDx i TDx wynosiła odpowiednio 57 i 56 lat, odpowiednio 99% i 98% pacjentów było rasy białej i odpowiednio 58% i 54% było płci męskiej. W grupie BzRTDx 12% pacjentów zostało cytogenetycznie sklasyfikowanych jako pacjenci wysokiego ryzyka w porównaniu z 16% w grupie TDx. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 24,0 tygodnie, a mediana liczby cykli leczenia przebytych przez pacjentów wynosiła 6,0 i była jednakowa w każdej z grup. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania dotyczącymi skuteczności były odsetki odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym i po przeszczepie (CR+nCR). Zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicę w CR+nCR na korzyść bortezomibu skojarzonego z deksametazonem i talidomidem. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby i przeżycie ogólne. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności z badania MMY-3010

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

CI=przedział ufności; CR=pełna odpowiedź; nCR=niemal pełna odpowiedź; ITT=

ang. *Intention to Treat* = wszyscy chorzy zakwalifikowani do leczenia; RR=współczynnik odpowiedzi; BzR=bortezomib;

BzRTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=częściowa odpowiedź; OR=iloraz szans

* pierwszorzędowy punkt końcowy

^a OR dla współczynnika odpowiedzi na leczenie na podstawie szacunku Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla stratyfikowanych tabel; wartości p wg testu Cochran Mantel-Haenszel.

Uwaga: OR > 1 wskazuje na korzyść leczenia wstępnego zawierającego BzR.

Skuteczność kliniczna w szpiczaku mnogim nawracającym lub opornym na leczenie

Bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu (podawanego dożylnie) oceniono w 2 badaniach z zastosowaniem zalecanej dawki 1,3 mg/m² pc.: randomizowanym, porównawczym badaniu fazy III (APEX) w porównaniu z deksametazonem (Dx), obejmującym 669 pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym lub opornym na leczenie, leczonych wcześniej za pomocą od 1 do 3 programów terapii

oraz w badaniu fazy II z jednym ramieniem badawczym, obejmującym 202 pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym lub opornym na leczenie, leczonych wcześniej za pomocą przynajmniej 2 programów terapii, u których stwierdzano progresję choroby podczas stosowania ostatniego z programów leczenia.

W badaniu klinicznym III fazy u wszystkich badanych pacjentów, w tym u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1 program terapii, leczenie za pomocą bortezomibu doprowadziło do znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, znamiennego przedłużenia przeżywalności i znamienne większego odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia deksametazonem (patrz Tabela 14).

W rezultacie wcześniej planowanej analizy częściowych wyników badania komitet monitorujący dane zarekomendował wstrzymanie badania w ramieniu, w którym stosowany był deksametazon. Wszystkim pacjentom, którzy początkowo byli randomizowani do leczenia deksametazonem, niezależnie od stanu choroby, zaproponowano leczenie bortezomibem. Z powodu tego wczesnego przedstawienia pacjentów, mediana trwania obserwacji u żyjących pacjentów wyniosła 8,3 miesiące. Zarówno u pacjentów, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie, jak również pacjentów bez oporności, całkowite przeżycie było znamienne dłuższe, a odsetek odpowiedzi na leczenie znamienne większy w ramieniu z zastosowaniem bortezomibu.

Ze wszystkich 669 pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu, 245 (37%) było w wieku 65 lat lub starszym. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie, jak również czas do progresji choroby były znamienne lepsze dla bortezomibu, niezależnie od wieku pacjentów. Niezależnie od początkowego stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, a także odsetek odpowiedzi na leczenie) uległy znamiennej poprawie u pacjentów otrzymujących bortezomib.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym fazy II, niezależny komitet oceniał odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana przeżycia wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 17 miesięcy (zakres od <1 do 36+ miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy będących konsultantami klinicznymi, sześć do dziewięciu miesięcy. Analiza wielowariantowa pozwoliła ustalić, że odsetek odpowiedzi był niezależny od rodzaju szpiczaka, ogólnego stanu pacjenta, delecji chromosomu 13 lub liczby i rodzaju poprzednich terapii. 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 wyników leczenia w badaniach klinicznych fazy III (APEX) i fazy II

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 poprzedzający program leczenia		> 1 poprzedzający program leczenia		≥ 2 poprzedzające program
Wskaźniki związane z czasem	BzR n=333 ^a	Dx n=336 ^a	BzR n=132 ^a	Dx n=119 ^a	BzR n=200 ^a	Dx n=217 ^a	BzR n=202 ^a
Czas do progresji, w dniach [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]
przeżywalność 1 r. % [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 (%)	BzR n=315 ^c	Dx n=312 ^c	BzR n=128	Dx n=110	BzR n=187	Dx n=202	BzR n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**

Mediana trwania odpowiedzi Dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Czas do uzyskania odpowiedzi CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populacja pacjentów oceniana wg zamiaru leczenia (ITT – *ang. Intention to Treat*)

^b Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang (log-rank test); analiza według schematu leczenia nie obejmuje stratyfikacji dla historii leczenia; $p < 0,0001$

^c Populacja odpowiadająca na leczenie obejmuje pacjentów, u których możliwe było zmierzenie stopnia nasilenia objawów choroby na początku leczenia i którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego.

^d Wartość p z testu Cochran-Mantel-Haenszela chi-kwadrat dostosowana do czynników stratyfikacji; analiza według schematu leczenia nie obejmuje stratyfikacji według dotychczasowej terapii

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

NA=nie dotyczy, NE=nieoszacowane

TTP=czas do progresji choroby

CI=Przedział ufności

BzR=bortezomib; Dx=deksametazon

CR=całkowita odpowiedź; nCR=niemal całkowita odpowiedź

PR=częściowa odpowiedź; MR=minimalna odpowiedź

W badaniu klinicznym fazy II pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie samym bortezomibem, mogli otrzymać deksametazon w dużych dawkach w skojarzeniu z bortezomibem.

Protokół badania umożliwiał otrzymanie deksametazonu przez pacjentów z niepełną odpowiedzią na sam bortezomib. Deksametazon w skojarzeniu z bortezomibem otrzymało 74 pacjentów, których stan można było ocenić. Dzięki leczeniu skojarzonemu 18% pacjentów uzyskało odpowiedź lub poprawę odpowiedzi na leczenie [MR (11%) lub PR (7%)].

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

W otwartym randomizowanym badaniu fazy III typu *non-inferiority* porównano skuteczność i bezpieczeństwo podawania bortezomibu podskórnie i dożylnie. Badaniem objęto 222 pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym lub opornym na leczenie, których zrandomizowano w stosunku 2:1 do grup otrzymujących 1,3 mg/m² pc. bortezomibu podskórnie lub dożylnie przez 8 cykli. Pacjenci, którzy nie uzyskali optymalnej odpowiedzi na leczenie samym bortezomibem po 4 cyklach (czyli odpowiedź gorszą niż całkowitą [CR]), mogli otrzymywać doustnie deksametazon w dawce 20 mg na dobę w dniu podania bortezomibu i dzień później. Pacjenci z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2 lub z liczbą płytek krwi $< 50\,000/\mu\text{l}$ na początku badania zostali wyłączeni z badania. Odpowiedź na leczenie można było ocenić u 218 pacjentów.

Badanie spełniło główny cel „*non-inferiority*” dla wskaźnika odpowiedzi (CR+PR) po 4 cyklach podawania samego bortezomibu podskórnie i dożylnie, wynoszący 42% w obu grupach. Dodatkowo, wyniki drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, związane z odpowiedzią na leczenie i czasem do zdarzenia okazały się podobne dla podawania podskórnego i dożylnego.

Tabela 15: Podsumowanie analizy skuteczności porównującej podskórne i dożylne podanie bortezomibu

	Bortezomib dożylnie	Bortezomib podskórnie
Populacja z możliwą do oceny odpowiedzią	n=73	n=145
Odsetek odpowiedzi po 4 cyklach		
n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
wartość p ^a		0,00201

CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Odsetek odpowiedzi po 8 cyklach		
n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
wartość p ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Populacja ITT^b	n=74	n=148
TTP, miesiące	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
wartość p ^d	0,38657	
Przeżycie bez postępu choroby, miesiące	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
wartość p ^d	0,295	
Odsetek 1-letniego przeżycia całkowitego (%)^e	76,7	72,6
95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a wartość p dotyczy hipotezy *non-inferiority* zakładającej, że grupa SC (bortezomib podany podskórnie) uzyska co najmniej 60% odsetek odpowiedzi w ramieniu IV (bortezomib podany dożylnie).

^b do badania włączono 222 pacjentów; 221 leczono bortezomibem

^c współczynnik ryzyka oszacowano na podstawie modelu Coxa i skorygowano o czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania choroby wg ISS i liczbę wcześniejszych programów leczenia

^d Logarytmiczny test rang (log-rank test) skorygowany o czynniki stratyfikacji: stadium zaawansowania choroby wg ISS i liczbę wcześniejszych programów leczenia

^e Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 11,8 miesięcy

Leczenie bortezomibem w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną (badanie DOXIL-MMY-3001)

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy III w grupach równoległych, obejmujące 646 pacjentów, w którym porównano bezpieczeństwo i skuteczność bortezomibu w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną i monoterapii bortezomibem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali przynajmniej 1 wcześniejsze leczenie i u których choroba nie postępowała podczas leczenia opartego na antracyklinie. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był czas do progresji choroby (TTP), a drugorzędowymi punktami były OS i ORR (CR+PR), z zastosowaniem kryteriów

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Zdefiniowana w protokole analiza częściowych wyników, (na podstawie 249 zdarzeń TTP) spowodowała wcześniejsze zakończenie badania z powodu skuteczności. Analiza ta wykazała zmniejszenie ryzyka TTP (czasu do progresji) rzędu 45% (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) dla pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Mediana TTP wyniosła 6,5 miesiąca u pacjentów stosujących monoterapię bortezomibem w porównaniu do 9,3 miesiąca w grupie leczonej bortezomibem w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Wyniki te, choć wczesne, stanowiły podstawę do analizy końcowej zdefiniowanej w protokole.

Analiza końcowa dla całkowitego przeżycia (OS) wykonana po medianie obserwacji wynoszącej 8,6 roku wykazała brak znamiennej różnicy w OS między dwoma ramionami leczenia. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiąca (95% CI; 25,2-36,5 miesiąca) u pacjentów stosujących monoterapię bortezomibem i 33,0 miesiąca (95% CI; 28,9-37,1 miesiąca) u pacjentów stosujących bortezomib w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną.

Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem

Z powodu braku jakiegokolwiek bezpośredniego porównania między stosowaniem bortezomibu

i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim, przeprowadzono pośrednią analizę statystyczną (*matched-pair analysis*), w której porównano wyniki nierandomizowanej grupy bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (badanie otwarte fazy II MMY-2045) z wynikami otrzymanymi w grupie monoterapii bortezomibem z różnych randomizowanych badań fazy III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu.

Analiza porównawcza (*matched-pair analysis*) jest metodą statystyczną, w której pacjenci w grupie leczonej (np. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjenci w grupie porównawczej (np. bortezomib) stają się porównywalni dzięki indywidualnemu zestawieniu uczestników badania po względem czynników zakłócających. W ten sposób minimalizuje się wpływ obserwowanych czynników zakłócających przy szacowaniu efektów leczenia przy użyciu nierandomizowanych danych.

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

Dostępne są ograniczone dane na temat ponownego leczenia bortezomibem w przypadku nawracającego szpiczaka mnogiego. Przeprowadzono otwarte badanie fazy II bez grupy kontrolnej MMY-2036 (RETRIEVE) celem ustalenia skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia bortezomibem. Badaniem objęto 130 pacjentów (≥ 18 r. ż.) z postępującym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej wykazywali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym. Leczenie bortezomibem w ostatniej tolerowanej dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ pc. ($n=93$) lub $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ pc. ($n=37$) rozpoczęto najwcześniej 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Bortezomib podawano w dniach 1., 4., 8. i 11. co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli w formie monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem, zgodnie z obowiązującym standardem leczenia. Deksametazon podano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1, a dodatkowych 11 pacjentów otrzymywało deksametazon w trakcie kolejnych cykli leczenia bortezomibem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była najlepsza potwierdzona odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami EBMT. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR + PR) na wznowione leczenie u 130 pacjentów wyniósł 38,5% (95% CI; 30,1 - 47,4).

Skuteczność kliniczna u pacjentów ze wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL)

Badanie LYM-3002 było otwartym, randomizowanym badaniem fazy III, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia bortezomibu, rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizonu (BzR-CAP; $n=243$) do skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (R-CHOP; $n=244$) u dorosłych pacjentów ze wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (stadium II, III lub IV). Pacjenci w grupie BzR-CAP otrzymywali bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$ pc.; w dniach 1., 4., 8. i 11., okres usuwania leku z organizmu w dniach 12-21), rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. i.v. w 1. dniu; cyklofosfamid w dawce 750 mg/m^2 pc. i.v. w 1. dniu; doksorubicynę w dawce 50 mg/m^2 pc. i.v. w 1. dniu; i prednizon doustnie w dawce 100 mg/m^2 pc. w dniach od 1 do 5 w 21-dniowym cyklu leczenia bortezomibem. U pacjentów, u których pierwsza udokumentowana odpowiedź na leczenie wystąpiła w cyklu 6, zastosowano dwa dodatkowe cykle leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji choroby na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (*Independent Review Committee, IRC*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji choroby (TTP), czas do kolejnego leczenia chłoniaka (TNT), długość okresu bez leczenia (TFI), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Demografia i początkowa charakterystyka choroby były generalnie dobrze zrównoważone pomiędzy obiema badanymi grupami: mediana wieku pacjentów wynosiła 66 lat, 74% pacjentów było płci męskiej, 66% było rasy białej, 32% było rasy azjatyckiej, 69% pacjentów miało pozytywny wynik aspiratu i (lub) biopsji szpiku kostnego na obecność MCL, 54% pacjentów miało wynik Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (*International Prognostic Index, IPI*) ≥ 3 , a 76% miało chorobę w stadium IV. Czas trwania leczenia (mediana=17 tygodni) i obserwacji (mediana=40 miesięcy) były porównywalne w obu badanych grupach. W obu badanych grupach mediana

otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6 cykli, przy czym 14% pacjentów w grupie BzR-CAP i 17% w grupie R-CHOP otrzymało 2 dodatkowe cykle. Większość pacjentów w obu grupach, 80% w grupie BzR-CAP i 82% w grupie R-CHOP, ukończyła leczenie. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 16:

Tabela 16: Wyniki skuteczności z badania LYM-3002

Punkt końcowy skuteczności leczenia	BzR-CAP	R-CHOP	
N: Pacjenci ITT	243	244	
Przeżycie bez progresji (IRC) ^a			
Zdarzenia n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,050; 0,79) wartość p ^d <0,001
Mediana ^c (95% CI) (miesiące)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Wskaźnik odpowiedzi			
n:liczba pacjentów z ocenialną odpowiedzią	229	228	
Całkowita pełna odpowiedź (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) wartość p ^g =0,007
Całkowita odpowiedź (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) wartość p ^g =0,275

a na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej - IRC (tylko dane radiologiczne)

b szacunek współczynnika ryzyka na podstawie modelu Coxa stratyfikowanego wg ryzyka IPI i stadium choroby. Współczynnik ryzyka < 1 oznacza wynik korzystny dla BzR-CAP.

c na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera

d na podstawie logarytmicznego testu rang (log rang test) stratyfikowanego wg ryzyka IPI i stadium choroby.

e oszacowanie Mantela-Haenszela zwykłego ilorazu szans dla tabeli stratyfikowanych, jako czynniki stratyfikacyjne wykorzystano ryzyko IPI i stadium choroby. Iloraz szans (OR) > 1 uznaje się na korzyść BzR-CAP.

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

g Wartość p z testu chi-kwadrat Cochra Mantela-Haenszela, jako czynniki stratyfikacyjne wykorzystano IPI i stadium choroby.

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

Mediana PFS wg oceny badaczy wynosiła 30,7 miesiąca w grupie BzR-CAP i 16,1 miesiąca w grupie R-CHOP (iloraz ryzyka [HR]=0,51; p<0,001). Zaobserwowano znamienne statystycznie różnice (p<0,001) na korzyść grupy leczonej schematem BzR-CAP w stosunku do grupy R-CHOP odnośnie TTP (mediana 30,5 vs 16,1 miesiąca), TNT (mediana 44,5 vs. 24,8 miesiąca) i TFI (mediana 40,6 vs. 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła 42,1 miesiąca w grupie BzR-CAP w porównaniu z 18 miesiącami w grupie R-CHOP. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był o 21,4 miesiąca dłuższy w grupie BzR-CAP (mediana 36,5 miesiąca w porównaniu do 15,1 miesiąca w grupie R-CHOP). Przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, mediana OS (56,3 miesiąca w grupie R-CHOP, nie osiągnięta w grupie BzR-CAP) wypadała na korzyść grupy BzR-CAP (szacowane HR=0,80; p=0,173). Wystąpiła tendencja ku wydłużeniu ogólnego przeżycia na korzyść grupy BzR-CAP; szacowany 4-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 53,9% w grupie R-CHOP i 64,4% w grupie BzR-CAP.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Przeprowadzono otwarte nierandomizowane badanie fazy I/II celem ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem, w szczególności bortezomib nie zwiększał szkód w danym narządzie (serce, nerki, wątroba). W analizie badawczej skuteczności stwierdzono odsetek odpowiedzi w wysokości 67,3% (w tym odsetek CR 28,6%) mierzony wg odpowiedzi hematologicznej (białko M) u 49 ocenialnych pacjentów leczonych

maksymalnymi dozwolonymi dawkami w wysokości 1,6 mg/m² pc. raz w tygodniu i 1,3 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Dla tych grup dawkowych łączony 1-roczy wskaźnik przeżywalności wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek składania wyników badań dotyczących bortezomibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim i chłoniakiem z komórek płaszczka (informacje na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży zawarto w punkcie 4.2).

Badanie fazy II bez grupy kontrolnej dotyczące działania, bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzone przez Grupę Onkologii Dziecięcej oceniło skutki dodania bortezomibu do wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii u dzieci i młodych dorosłych pacjentów z nowotworami układu limfatycznego (ostra białaczka limfoblastyczna [ALL] typu pre-B (z komórek prekursorowych B), ALL typu T (z komórek T) i chłoniak limfoblastyczny z komórek T [LL]). Skuteczny schemat wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii podano w 3 blokach. Bortezomib podano tylko w blokach 1 i 2, by uniknąć możliwej kumulacji toksycznych działań z pozostałymi podawanymi lekami w bloku 3.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) oceniono pod koniec bloku 1. U pacjentów z ALL typu pre-B, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 18 miesięcy od diagnozy (n=27), odsetek CR wynosił 67% (95% CI; 46 - 84); 4- miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzeń wynosił 44% (95% CI; 26 - 62). U pacjentów z ALL typu pre-B z nawrotem w ciągu 18-36 miesięcy od diagnozy (n=33) odsetek CR wynosił 79% (95% CI; 61 - 91) i 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzeń wynosił 73% (95% CI; 54 - 85). Odsetek CR u pacjentów z pierwszym nawrotem ALL typu T (n=22) wynosił 68% (95% CI; 45 - 86), a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzeń wynosił 67% (95% CI; 42 - 83). Przedstawiane dane dotyczące skuteczności uznaje się za nierozstrzygające (patrz część 4.2).

140 pacjentów z ALL lub LL wzięło udział w badaniu dotyczącym bezpieczeństwa terapii i zostało poddanych ocenie; mediana wieku wynosiła 10 lat (zakres od 1 do 26). Nie zaobserwowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa po dodaniu bortezomibu do standardowego schematu chemioterapii dzieci i młodzieży z ALL typu pre-B. W grupie leczonej wg schematu zawierającego bortezomib zaobserwowano następujące działania niepożądane (stopnia ≥ 3) występujące częściej w porównaniu z wcześniejszym badaniem kontrolnym, w którym stosowano wyłącznie podstawowy schemat leczenia: w bloku 1 obwodową neuropatię czuciową (3% w porównaniu z 0%); niedrożność jelita (21% w porównaniu z 0%); niedotlenienie (8% w porównaniu z 2%). W badaniu tym nie było dostępnych danych dotyczących możliwych następstw chorobowych lub ustąpienia neuropatii obwodowej. Częstsze występowanie odnotowano też dla: zakażeń z neutropenią stopnia ≥ 3 (24% w porównaniu z 19% w bloku 1 i 22% w porównaniu z 11% w bloku 2), zwiększonej aktywności ALAT (17% w porównaniu z 8% w bloku 2), hipokaliemii (18% w porównaniu z 6% w bloku 1 i 21% w porównaniu z 12% w bloku 2) i hiponatremii (12% w porównaniu z 5% w bloku 1 i 4% w porównaniu z 0% w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Po podaniu bortezomibu w dożylnym bolusie lub wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² pc. pacjentom ze szpiczakiem mnogim (n=14 w grupie podania dożylnego, n=17 w grupie podania podskórnego) całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu powtórnej dawki (AUC_{last}) była taka

sama w grupie podania dożylnego i podskórnego. Stężenie C_{max} po podaniu podskórnym (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu dożylnym (223 ng/ml). Średnia geometryczna wskaźnika AUC_{last} wynosił 0,99, a 90% przedziały ufności wynosiły 80,18%-122,80%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych i ludzkich izoenzymach cytochromu P450 pozyskanych metodą ekspresji cDNA pokazują, 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 nieczynne jako inhibitory proteasomu 26S.

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

W porównaniu z pacjentami 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 ok. 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Pacjentów tych należy uważnie obserwować (patrz punkt 4.2, Tabela 6).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia, klasyfikowanych na podstawie wartości klirensu kreatyniny ($CrCL$) do następujących grup: norma ($CrCL \geq 60$ ml/min/1,73 m² pc., n=12), łagodne ($CrCL=40-59$ ml/min/1,73 m² pc., n=10), umiarkowane ($CrCL=20-39$ ml/min/1,73 m² pc., n=9) i ciężkie ($CrCL < 20$ ml/min/1,73 m² pc., n=3). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, którym lek podawano po dializie (n=8). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 mg/m² pc. bortezomibu dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne bortezomibu (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając dożylnie 1,3 mg/m² pc. w bolusie dwa razy w tygodniu 104 pacjentom w wieku poniżej 18 lat (w wieku 2 do 16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką szpikową (AML). Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze wzrostem powierzchni ciała (BSA). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wynosiła 7,79 (25%) l/hr/m² pc., objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 834 (39%) l/m² pc., a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 100 (44%)

godzin. Po korekcie uwzględniającej wpływ powierzchni ciała, inne czynniki demograficzne, jak: wiek, masa ciała i płeć, nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu znormalizowany dla powierzchni ciała u pacjentów poniżej 18 lat był podobny do tego, który zaobserwowano u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonym *in vitro* na komórkach jajnika chińskich chomików (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) badaniu strukturalnych aberracji chromosomowych, bortezomib wykazał działanie klastogenne w najmniejszym ocenianym stężeniu wynoszącym 3,125 µg/ml. Bortezomib nie wykazał działania genotoksycznego w przeprowadzonych *in vitro* testach mutagenności (test Ames) i *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania działania toksycznego na rozwój, przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały letalne działanie na zarodek i płód po stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki, nie zaobserwowano jednak bezpośredniego toksycznego działania na zarodek i płód w dawkach mniejszych od toksycznych dla matki. Badania dotyczące płodności nie zostały przeprowadzone, dokonano jednak oceny tkanek układu rozrodczego w badaniach oceniających ogólne właściwości toksyczne. W trwającym 6 miesięcy badaniu na szczurach zaobserwowano działanie powodujące zwyrodnienie zarówno jąder i jajników. Stąd też jest możliwe, że bortezomib wpływa na płodność kobiet i mężczyzn. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około i pourodzeniowym.

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

Bazując na badaniach na zwierzętach, przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się ograniczone, jeżeli w ogóle ma miejsce i nie jest znane jego znaczenie dla człowieka.

Badania farmakologiczne na małpach i psach, dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, wykazały, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu-, trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² pc., wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. U psów zmniejszona kurczliwość serca i niedociśnienie reagowało na natychmiastowe leczenie produktami o działaniu inotropowo dodatnim lub presyjnym. Co więcej, w badaniach na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Roztwór po rozcieńczeniu:

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C, w oryginalnej fiolce i (lub) strzykawce. Całkowity czas przechowywania przygotowanego produktu leczniczego nie powinien przekraczać 8 godzin przed podaniem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć od razu po przygotowaniu.

Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty od razu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowania roztworu przed użyciem ponosi osoba podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką (zamknięcie typu *flip-off*) w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę przeznaczoną do jednorazowego użytku. Dostępne są również pudełka zawierające 10 opakowań.

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 produktem Bortezomib Hetero i przygotowywania do użycia. Zaleca się użycie rękawiczek i odzieży ochronnej, by zapobiec kontaktowi ze skórą.

Podczas obchodzenia się z produktem Bortezomib Hetero, należy ściśle przestrzegać zasad **techniki aseptycznej**, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Wystąpiły zgony podczas przypadkowego dooponowego podania bortezomibu. Produkt Bortezomib Hetero, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg przeznaczony jest do podawania dożylnego lub podskórnego. Produktu Bortezomib Hetero nie należy podawać dooponowo.

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia

Produkt leczniczy Bortezomib Hetero przygotowuje wyłącznie wykwalifikowany personel medyczny.

Wstrzyknięcie dożylne

Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu Bortezomib Hetero musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 3,5 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczenie proszku liofilizowanego zajmuje mniej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się osadu, roztwór należy usunąć.

Wstrzyknięcie podskórne

Zawartość każdej fiolki 10 ml produktu Bortezomib Hetero musi zostać ostrożnie rozpuszczona w 1,4 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, używając odpowiedniej strzykawki, bez usuwania korka fiolki. Rozpuszczenie proszku liofilizowanego zajmuje mniej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek przebarwienia lub wytrącania się cząstek stałych, roztwór należy usunąć.

Utylizacja

Produkt Bortezomib Hetero przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Pozostałości niewykorzystanego leku lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hetero Europe S.L.
Viladecans Business Park – Edificio Brasil
Catalunya 83-85
08840 Viladecans (Barcelona)
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24530

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26-01-2018

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

16-04-2018