

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bortezomib Glenmark 3,5 mg
prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).

Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na intravenóznú injekciu obsahuje 1 mg bortezomibu.
Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na subkutánnu injekciu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Biela až sivobiela hmota alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bortezomib Glenmark je v monoterapii alebo v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom alebo s dexametazónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili najmenej 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí už podstúpili alebo nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib Glenmark sa v kombinácii s melfalanom a prednizónom indikuje na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib Glenmark je v kombinácii s dexametazónom alebo s dexametazónom a talidomidom indikovaný na indukčnú liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysoko dávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Bortezomib Glenmark je v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Bortezomibom Glenmark sa musí začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečením pacientov s rakovinou, avšak podať ho môže aj zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s podávaním chemoterapeutických látok. Bortezomib Glenmark musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom (pozri časť 6.6).

Dávkovanie pri liečbe progresívneho mnohopočetného myelómu (pacienti, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu)

Monoterapia

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa, aby pacienti absolvovali 2 terapeutické cykly bortezomibom po potvrdení kompletnej terapeutickej odpovede. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli 3 kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby bortezomibom. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Úpravy dávky počas liečby a reinicializácie liečby pri monoterapii

Liečba bortezomibom sa musí prerušiť pri objavení sa akejkoľvek nehematologickej toxicity 3. stupňa alebo hematologickej toxicity 4. stupňa, s výnimkou neuropatie, ako je popísané nižšie (pozri tiež časť 4.4). Po ústupe príznakov toxicity je možné opäť začať liečbu bortezomibom v dávke zredukovanej o 25% (1,3 mg/m² redukovaná na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² redukovaná na 0,7 mg/m²). Ak známky toxicity neustúpili, alebo ak sa objavia aj pri najnižšej dávke, musí sa zvážiť prerušenie liečby bortezomibom, okrem prípadov, keď prínos liečby výrazne prevyšuje jej riziko.

Neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia

Pacienti, u ktorých v súvislosti s liečbou bortezomibom došlo k vzniku neuropatickej bolesti a/alebo k periférnej neuropatii, by mali byť liečení podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4). Pacienti s pre-existujúcou ťažkou neuropatiou môžu byť liečení bortezomibom len po starostlivom zvážení pomeru rizika/prínosu liečby.

Tabuľka 1: Odporúčané* zmeny dávkovania bortezomibu v súvislosti s neuropatiou

Stupeň neuropatie	Zmena dávkovania
1. stupeň (asymptomatická; strata hlbokých šľachových reflexov alebo parestézia) bez bolesti alebo straty funkcie	Žiadna.
1. stupeň s bolesťou alebo 2. stupeň (stredne závažné symptómy; limitujúce inštrumentálne aktivity denného života (z angl. Activities of Daily Living, ADL)**)	Znížiť dávku bortezomibu na 1,0 mg/m ² alebo zmeniť liečbu bortezomibom na 1,3 mg/m ² jedenkrát za týždeň.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné symptómy; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu bortezomibom do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu Bortezomibom Glenmark, znížiť dávku na 0,7 mg/m ² jedenkrát týždenne.
4. stupeň (Život ohrozujúce dôsledky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo ťažká autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu bortezomibom.

* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a z post-marketingových skúseností. Klasifikácia založená na Všeobecných kritériách toxicity CTCAE verzia 4.0 podľa NCI.

** Inštrumentálne ADL: týkajú sa prípravy jedla, nakupovania potravín alebo oblečenia, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi a pod.

*** Sebestačné ADL: týkajú sa kúpania, obliekania a vyzliekania, samostatného príjmu potravy, použitia toalety, užívania liekov. Pacient nie je pripútaný na lôžko.

Kombinovaná liečba s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa podáva v dávke 30 mg/m² v 4. deň terapeutického cyklu s bortezomibom ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná po injekcii bortezomibu. Môže sa podať až 8 cyklov tejto kombinovanej liečby, pokiaľ pacient neprogredoval a toleroval liečbu. Pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú odpoveď, môžu pokračovať v liečbe najmenej 2 cyklami po prvom zaznamenaní

kompletnej odpovede, aj keď to vyžaduje liečbu dlhšiu ako 8 cyklov. Pacienti, ktorým sa hladiny paraproteínov po 8 cykloch naďalej znižujú, môžu tiež pokračovať, pokiaľ tolerujú liečbu a naďalej na ňu odpovedajú. Pre ďalšie informácie o pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Kombinácia s dexametazónom

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín. Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň terapeutického cyklu bortezomibom. Pacienti, ktorí dosiahnu odpoveď alebo sa ich ochorenie stabilizuje po 4 cykloch tejto kombinovanej liečby, môžu naďalej dostávať rovnakú kombináciu najviac 4 ďalšie cykly. Pre ďalšie informácie o dexametazóne, pozri príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Úprava dávky pri kombinovanej liečbe pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom

Pre úpravu dávky bortezomibu pri kombinovanej liečbe sa riadte zásadami pre zmenu dávky opísanými vyššie v časti monoterapia.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

Kombinovaná liečba s melfalanom a prednizónom

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v kombinácii s perorálnym melfalanom a perorálnym prednizónom tak, ako sa uvádza v tabuľke 2. 6-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. V 1. – 4. cykle sa bortezomib podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa bortezomib podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Melfalan a prednizón sa podávajú perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého terapeutického cyklu s bortezomib.

Podáva sa deväť terapeutických cyklov tejto kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre bortezomib v kombinácii s melfalanom a prednizónom

bortezomib dvakrát týždenne (1. – 4. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	--	--	4. deň	8. deň	11. deň	pauza	22. deň	25. deň	29. deň	32. deň	pauza
M (9 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
bortezomib jedenkrát týždenne (5. – 9. cyklus)												
Týždeň	1				2		3	4	5		6	
B (1,3 mg/m ²)	1. deň	--	--	--	8. deň		pauza	22. deň	29. deň		pauza	
M (9 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

B=bortezomib; M = melfalan, P = prednizón

Úpravy dávky počas liečby a po obnovení liečby pri kombinovanej liečbe s melfalanom a prednizónom

Pred začatím nového cyklu liečby:

- Počet krvných doštičiek má byť $\geq 70 \times 10^9/l$ a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania počas ďalších cyklov liečby bortezomibom v kombinácii s melfalanom a prednizónom

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita počas cyklu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopénie, alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopénia s krvácaním 	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalanu o 25 %.
<ul style="list-style-type: none"> Ak je počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$ alebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v deň, kedy sa má podať bortezomib (iný ako 1. deň) 	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<ul style="list-style-type: none"> Ak nie je podaných niekoľko dávok bortezomibu v cykle (≥ 3 dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo ≥ 2 dávky počas podávania jedenkrát týždenne) 	Dávka bortezomibu sa má znížiť o jednu úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²).
<i>Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu bortezomibom znovu začať so znížením o jednu úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku bortezomibu tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Ďalšie informácie o melfalane a prednizóne nájdete v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (indukčnú liečbu)

Kombinovaná liečba s dexametazónom

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 21 dní. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinovanej liečby.

Kombinovaná liečba s dexametazónom a talidomidom

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň terapeutického cyklu trvajúceho 28 dní. Toto 4-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Dexametazón sa podáva perorálne v dávke 40 mg v 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. a 11. deň terapeutického cyklu s bortezomibom.

Talidomid sa podáva perorálne v dávke 50 mg denne v 1. – 14. deň a ak ho pacient toleruje, dávka sa potom zvýši na 100 mg denne v 15. - 28. deň, a potom sa môže ďalej zvýšiť na 200 mg denne od 2. cyklu (pozri tabuľku 4).

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinácie. Odporúča sa, aby pacienti s aspoň čiastočnou

odpoveďou dostali ďalšie 2 cykly.

Tabuľka 4: Dávkovanie pre kombinovanú liečbu bortezomibom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

B+ Dx	Cykly 1 až 4				
	Týždeň	1	2	3	
	B (1,3 mg/m²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	
B+Dx+T	Cyklus 1				
	Týždeň	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	pauza
	T 50 mg	denne	denne	-	-
	T 100 mg^a	-	-	denne	denne
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-
	Cykly 2 až 4^b				
	B (1,3 mg/m²)	1., 4. deň	8., 11. deň	pauza	pauza
	T 200 mg^a	denne	denne	denne	denne
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-

B= bortezomib; Dx=dexametazón; T=talidomid

^a Dávka talidomidu sa zvyšuje na 100 mg od 3. týždňa 1. cyklu, iba ak pacient toleruje dávku 50 mg a na 200 mg od 2. cyklu, ak toleruje 100 mg.

^b Pacientom, ktorí po 4. cykloch dosiahnu aspoň čiastočnú odpoveď, možno podať až 6 cyklov.

Úpravy dávky u pacientov vhodných na transplantáciu

Pre úpravy dávky bortezomibu je potrebné sledovať pokyny pre úpravu dávky popísané v časti monoterapia.

Okrem toho, ak sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, treba v prípade toxicity zväžiť vhodné zníženie dávky týchto liekov podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek (MCL)

Kombinovaná liečba s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP)

Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok sa podáva intravenóznou alebo subkutánnou injekciou v odporúčanej dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov v 1., 4., 8. a 11. deň, po čom nasleduje 10-dňová prestávka v dňoch 12 - 21. Toto 3-týždňové obdobie sa považuje za jeden terapeutický cyklus. Odporúča sa šesť cyklov s bortezomibom, pričom pacientom s odpoveďou zaznamenanou prvýkrát v 6. cykle sa môžu podať ďalšie dva cykly bortezomibu. Medzi nasledujúcimi dávkami bortezomibu má uplynúť aspoň 72 hodín.

Nasledujúce lieky sa podávajú intravenóznymi infúziami v 1. deň každého 3-týždňového terapeutického cyklu s bortezomibom: rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² a doxorubicín 50 mg/m².

Prednizón sa podáva perorálne v dávke 100 mg/m² v 1., 2., 3., 4. a 5. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom.

Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Pred začatím nového cyklu liečby:

- Počet krvných doštičiek má byť $\geq 100\ 000$ buniek/ μ l a absolútny počet neutrofilov má byť $\geq 1\ 500$ buniek/ μ l
- Počet krvných doštičiek má byť $\geq 75\ 000$ buniek/ μ l u pacientov s infiltráciou kostnej drene alebo splenickou sekvestráciou
- Hemoglobín ≥ 8 g/dl
- Nehematologické toxicity majú ustúpiť na 1. stupeň alebo počiatocnú úroveň.

Liečba bortezomibom sa musí odložiť pri objavení sa nehematologických toxicít ≥ 3 . stupňa považovaných za súvisiace s bortezomibom (okrem neuropatie) alebo hematologických toxicít ≥ 3 . stupňa (pozri tiež časť 4.4). Úpravy dávky si pozrite nižšie v tabuľke 5.

Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov. Keď je to klinicky vhodné, má sa pri liečbe trombocytopenie zvážiť transfúzia krvných doštičiek.

Tabuľka 5: Úpravy dávky počas liečby pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénia ≥ 3. stupňa s horúčkou, neutropénia 4. stupňa trvajúca viac ako 7 dní, počet krvných doštičiek $< 10\ 000$ buniek/μl 	<p>Liečba bortezomibom sa má odložiť na 2 týždne, kým pacient nemá ANC ≥ 750 buniek/μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak po odložení liečby bortezomibom toxicita neustúpi tak, ako je definované vyššie, potom sa liečba s bortezomibom ukončíť. • Ak toxicita ustúpi, t.j. pacient má ANC ≥ 750 buniek/μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/μl, liečbu bortezomibom možno znovu začať s dávkou zníženou o jednu úroveň (z 1,3 mg/m² na 1 mg/m² alebo z 1 mg/m² na 0,7 mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Ak je počet krvných doštičiek $< 25\ 000$ buniek/μl alebo ANC < 750 buniek/μl v deň, kedy má byť podaný bortezomibom (iný ako 1. deň každého cyklu) 	Liečba bortezomibom sa má odložiť.
<i>Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa považované za súvisiace s bortezomibom</i>	Liečba bortezomibom sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznižia na 2. stupeň alebo nižší. Potom možno liečbu bortezomibu znovu začať s dávkou zníženou o jednu úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Ak sa v súvislosti s bortezomibom vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku bortezomibom tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Navyše, keď sa bortezomib podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, má sa v prípade toxicít zvážiť vhodná úprava dávky týchto liekov, podľa odporúčaní v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie sú dostupné dôkazy o potrebe úpravy dávkovania u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo s lymfómom z plášťových buniek starších ako 65 rokov.

Neboli vykonané štúdie s použitím bortezomibu u starších pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na vysokodávkovú chemoterapiu s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Preto nie je možné stanoviť v tejto populácii odporúčanie pre dávkovanie.

V štúdiu u pacientov s doteraz neliečeným lymfómom z plášťových buniek malo 42,9 % pacientov liečených bortezomibom vek v rozpätí 65 - 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali oba režimy, BR-CAP ako aj R-CHOP (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky a majú byť liečení odporúčanou dávkou. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou lieku Bortezomib Glenmark zníženou na $0,7 \text{ mg/m}^2$ na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť nasledovné zvýšenie na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v závislosti od tolerability pacienta (pozri tabuľku 6 a časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 6: Odporúčaná úprava úvodnej dávky bortezomibu u pacientov s poruchou funkcie pečene

Úroveň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava úvodnej dávky
Mierna	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žiadna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Každá	Žiadna
Stredne závažná	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Každá	Znížte bortezomib na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ alebo ďalšie zníženie dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$ v nasledujúcich cykloch v závislosti od tolerability pacienta.
Závažná	$> 3 \times \text{ULN}$	Každá	

Skratky: SGOT = sérová glutamátalacetáttransamináza (z angl. serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normy (z angl. upper limit of the normal range).

* Na základe klasifikácie pracovnej skupiny pre poruchy orgánov NCI (z angl. National Cancer Institute) pre kategórie porúch funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika bortezomibu nie je ovplyvnená u pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a preto u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávky. Nie je známe, či je farmakokinetika bortezomibu ovplyvnená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez dialýzy ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, bortezomib sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje. Aktuálne dostupné údaje sú popísané v časti 5.1, ale k dávkovaniu nie možné spraviť žiadne odporúčanie.

Spôsob podávania

Bortezomib Glenmark $3,5 \text{ mg}$ prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo na subkutánne podanie.

Bortezomib Glenmark sa nemá podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

Intravenózna injekcia

Roztok Bortezomibu Glenmark 3,5 mg sa po rekonštitúcii podáva ako 3 - 5 sekundový bolus intravenózne cez periférny alebo centrálny intravenózne katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami bortezomibu 1 mg má uplynúť minimálne 72 hodín.

Subkutánna injekcia

Roztok Bortezomibu Glenmark 3,5 mg sa po rekonštitúcii podáva subkutánne do stehna (pravého alebo ľavého) alebo do brucha (vpravo alebo vľavo). Roztok sa má podať subkutánne, pod 45 - 90° uhlom. Miesta podania injekcie sa majú striedať.

Ak sa po subkutánnom podaní injekcie Bortezomibu Glenmark 3,5 mg vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa subkutánne podať roztok Bortezomibu Glenmark 3,5 mg s nižšou koncentráciou (Bortezomib Glenmark 3,5 mg rekonštituovaný na 1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

Keď sa Bortezomib Glenmark podáva v kombinácii s inými liekmi, pozrite si návod na podávanie v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na bór alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna difúzna infiltračná pľúcna a perikardiálna choroba.

V prípade, že sa Bortezomib Glenmark podáva v kombinácii s inými liekmi, prečítajte si ich súhrny charakteristických vlastností lieku pre ďalšie informácie o kontraindikáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade, že sa bortezomib podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby bortezomibom je potrebné pozrieť si súhrny charakteristických vlastností týchto liekov. Ak sa používa talidomid, pozornosť treba venovať obzvlášť tehotenským testom a preventívnym opatreniam (pozri časť 4.6).

Intratekálne podanie

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Glenmark 1 mg prášok na injekčný roztok je určený len na intravenózne podanie, zatiaľ čo Bortezomib Glenmark 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo na subkutánne podanie. Bortezomib Glenmark sa nemá podávať intratekálne.

Gastrointestinálna toxicita

Gastrointestinálna toxicita, zahrňujúca nauzeu, diareu, vracanie a zápchu, sa veľmi často vyskytuje počas liečby Bortezomibom Glenmark. Menej často sa zaznamenali prípady ilea (pozri časť 4.8). Pacienti, ktorí majú problémy s obštipáciou, sa majú preto starostlivo sledovať.

Hematologická toxicita

Liečba bortezomibom sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopenia, neutropénia a anémia). V štúdiách u pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu liečených bortezomibom a u pacientov s doteraz neliečeným MCL liečenými bortezomibom v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) bola jednou z najčastejších hematologických toxicít tranzitórna trombocytopenia. Počet krvných doštičiek bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopenia. Nameraná dolná hodnota priemerného počtu trombocytov bola približne 40 % z východiskovej hodnoty v štúdiách mnohopočetného myelómu s jedným liekom a 50 % v štúdiu MCL. U pacientov s pokročilým myelómom súvisela závažnosť trombocytopenie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov < 75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet

$\leq 25\ 000/\mu\text{l}$, vrátane 14 % pacientov s $< 10\ 000/\mu\text{l}$, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov $> 75\ 000/\mu\text{l}$, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola vyššia incidencia (56,7 % oproti 5,8 %) trombocytopenie ≥ 3 . stupňa v skupine liečenej bortezumibom (BR-CAP) v porovnaní so skupinou neliečenou bortezumibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón [R-CHOP]). Dve liečené skupiny boli podobné s ohľadom na celkovú incidencia prípadov krvácania všetkých stupňov (6,3 % v skupine BR-CAP a 5,0 % v skupine R-CHOP) ako aj prípadov krvácania 3. a vyššieho stupňa (BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). V skupine BR-CAP, 22,5 % pacientov dostalo transfúzie krvných doštičiek v porovnaní s 2,9 % pacientov v skupine R-CHOP.

V súvislosti s liečbou bortezumibom bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie a krvácanie do mozgu. Z toho dôvodu sa má sledovať počet trombocytov pred každou dávkou bortezumibu. Ak je počet trombocytov $< 25\ 000/\mu\text{l}$, alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalanom a prednizónom počet trombocytov $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$, terapia bortezumibom sa má zastaviť (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť prínos liečby oproti možnému riziku, predovšetkým v prípade strednej až ťažkej trombocytopenie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby bortezumibom sa má často monitorovať celkový krvný obraz (CBC) spolu s diferenciálnym krvným obrazom, vrátane počtu krvných doštičiek. Keď je to klinicky vhodné, má sa zvážiť transfúzia krvných doštičiek (pozri časť 4.2).

U pacientov s MCL sa pozorovala tranzitórna neutropénia, ktorá bola reverzibilná medzi cyklami, bez známky kumulatívnej neutropénie. Počet neutrofilov bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu bortezumibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. V štúdiu LYM-3002 bola podpora faktorom stimulujúcim kolónie podaná 78 % pacientov v skupine BR-CAP a 61 % pacientov v skupine s R-CHOP. Keďže u pacientov s neutropéniou existuje zvýšené riziko infekcií, majú sa u nich sledovať prejavy a príznaky infekcií a ihneď liečiť. Pri hematologickej toxicite možno podľa miestnej štandardnej praxe podávať faktory stimulujúce kolónie granulocytov. V prípade opakovaných oneskorení podania cyklu sa má zvážiť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (pozri časť 4.2).

Reaktivácia vírusu herpes zoster

U pacientov liečených bortezumibom sa odporúča antivírusová profylaxia. V štúdiu fázy III u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom bola celková incidencia reaktivácie herpesu zoster častejšia u pacientov liečených bortezumibom+melfalan+prednizón v porovnaní s melfalan+prednizón (14 % verus 4 %).

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola incidencia infekcie herpesom zoster 6,7 % v skupine s BR-CAP a 1,2 % v skupine s R-CHOP (pozri časť 4.8).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Keď sa rituximab užíva v kombinácii s bortezumibom, má sa u pacientov s rizikom infekcie HBV urobiť vždy pred začatím liečby vyšetrenie na HBV. U nositeľov hepatitídy B a pacientov s hepatitídou B v anamnéze sa musia starostlivo sledovať klinické a laboratórne prejavy aktívnej infekcie HBV počas a po kombinovanej liečbe rituximabom a bortezumibom. Má sa zvážiť antivírusová profylaxia. Ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností rituximabu.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených bortezumibom boli veľmi zriedkavo hlásené prípady infekcie John Cunninghamovým (JC) vírusom s neznámou kauzalitou, čo malo za následok PML a smrť. Pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná PML, podstúpili predtým alebo súčasne imunosupresívnu liečbu. Väčšina prípadov PML bola diagnostikovaná do 12 mesiacov od prvej dávky bortezumibu. U pacientov je potrebné v pravidelných intervaloch v rámci diferenciálnej diagnostiky CNS ťažkostí sledovať výskyt nových alebo zhoršenie existujúcich neurologických príznakov alebo prejavov, ktoré by mohli svedčiť o PML. Ak existuje podozrenie na diagnózu PML, pacientov treba odoslať k

odborníkovi na PML a iniciovať vhodný diagnostický proces zameraný na PML. Ak sa diagnostikuje PML, ukončíte liečbu borteomibom.

Periférna neuropatia

Liečba borteomibom je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzorická. Napriek tomu boli hlásené prípady vážnej motorickej neuropatie so senzoricou periférnou neuropatiou alebo bez senzorickej periférnej neuropatie. Výskyt periférnej neuropatie sa zvyšuje na začiatku liečby a vrchol bol pozorovaný počas 5. cyklu.

U týchto pacientov sa odporúča starostlivo monitorovať príznaky neuropatie ako je pocit pálenia, hyperestézia, hypoestézia, parestézia, dyskomfort, neuropatická bolesť alebo slabosť.

V štúdií fázy III porovnávajúcej borteomib podávaný intravenózne vz. subkutánne bola incidencia prípadov periférnej neuropatie ≥ 2 . stupňa 24 % v skupine so subkutánnou injekciou a 41 % v skupine s intravenóznou injekciou ($p = 0,0124$). Periférna neuropatia > 3 . stupňa sa vyskytla u 6 % pacientov v skupine liečenej subkutánne v porovnaní so 16 % pacientov v skupine liečenej intravenózne ($p = 0,0264$). Incidencia všetkých stupňov periférnej neuropatie borteomibom podávaným intravenózne bola nižšia v historických štúdiách s intravenózne podávaným borteomibom ako v štúdií MMY-3021.

Pacienti s objavením sa alebo zhoršením periférnej neuropatie sa majú podrobiť neurologickému vyšetreniu a môžu vyžadovať zmenu dávky, alebo schémy podávania alebo cesty podania na subkutánnu (pozri časť 4.2). Neuropatia sa zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou.

U pacientov dostávajúcich borteomib v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s neuropatiou (napr. talidomid), sa má zvážiť skoré a pravidelné sledovanie príznakov neuropatie vyplývajúcej z liečby s neurologickým posúdením a treba zvážiť vhodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Okrem periférnej neuropatie môže vznik autonómnej neuropatie prispievať k niektorým nežiaducim účinkom ako je posturálna hypotenzia a ťažká obštipácia s ileom. Informácie o autonómnej neuropatii a jej vzťahu k týmto nežiaducim účinkom sú však obmedzené.

Záchvaty

Záchvaty sa menej často zaznamenali u pacientov, u ktorých neboli v anamnéze zaznamenané záchvaty alebo epilepsia. Špeciálna starostlivosť sa vyžaduje u liečených pacientov s akýmkoľvek rizikovými faktormi vzniku záchvatov.

Hypotenzia

Liečba borteomibom je často spojená s ortostatickou/posturálnou hypotenziou. Väčšina nežiaducich reakcií je miernej až stredne ťažkej povahy a vyskytujú sa v priebehu liečby. Pacienti, u ktorých vznikla ortostatická hypotenzia počas liečby borteomibom (podávaným intravenózne), nemali známky ortostatickej hypotenzie pred liečbou borteomibom. Väčšina pacientov potrebovala liečbu ortostatickej hypotenzie. U menšej časti pacientov s ortostatickou hypotenziou sa zaznamenali synkopické príhody. Vznik ortostatickej/posturálnej hypotenzie nebol akútne spojený s podaním bolusu infúzie borteomibu. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s borteomibom alebo borteomib môže zhoršovať základné ochorenie, ako napríklad diabetickú alebo amyloidnú neuropatiu. Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov so známou anamnézou synkopy spojenou s užívaním liekov spôsobujúcich hypotenziu alebo u pacientov dehydratovaných v dôsledku opakujúcej sa diarey alebo vracania. Manažment ortostatickej/posturálnej hypotenzie môže zahŕňať úpravu antihypertenzívnych liekov, rehydratáciu alebo podávanie mineralokortikoidov a/alebo sympatomimetík. Pacienti majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak pocítia príznaky ako závraty, omámenosť alebo stratu vedomia.

Posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm (PRES)

U pacientov liečených borteomibom boli hlásené prípady PRES. PRES je zriedkavý, často reverzibilný, rýchlo sa vyvíjajúci neurologický stav, ktorý sa môže prejaviť záchvatmi, hypertenziou,

bolesťou hlavy, letargiou, zmätenosťou, slepotou alebo inými zrakovými a neurologickými poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa snímka mozgu, najmä magnetická rezonancia. U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRESS, treba ukončiť podávanie bortezomibu.

Zlyhanie srdca

Akútny rozvoj alebo zhoršenie kongestívneho zlyhania srdca a/alebo nový pokles ejekčnej frakcie ľavej komory sa vyskytli počas liečby bortezomibom. Retencia tekutín môže byť predispozičným faktorom znakov a symptómov zlyhania srdca. Pacienti s predispozíciou k ochoreniu srdca majú byť starostlivo monitorovaní.

Vyšetrenie na elektrokardiograme

V klinických štúdiách boli pozorované jednotlivé prípady predĺženia QT-intervalu, príčina nebola objasnená.

Plúcne poruchy

U pacientov liečených bortezomibom (pozri časť 4.8) bola hlásená akútna difúzna infiltračná pľúcna choroba neznámej etiológie ako napr. pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútneho respiračného zlyhania (ARDS). Niektoré z týchto príhod boli smrteľné. Pred začiatkom liečby sa odporúča vykonať röntgen hrudníka, ktorý bude slúžiť ako východisko v prípade zmien na pľúcach po ukončení liečby.

Pri výskyte nových alebo zhoršených pľúcnych príznakov (napr. kašeľ, dyspnoe) sa má okamžite stanoviť diagnóza a pacienti sa majú podrobiť vhodnej liečbe. Pred pokračovaním liečby bortezomibom sa má zvážiť miera jej prínosu/rizika.

V klinickej štúdií dvaja pacienti (z dvoch), ktorým sa podávala vysoká dávka cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín s daunorubicínom a bortezomibom z dôvodu relapsu akútnej myeloidnej leukémie, zomreli na ARDS v počiatočnom štádiu liečby a štúdia sa ukončila. Z toho dôvodu sa táto špecifická liečba so súčasne podávanou vysokou dávkou cytarabínu (2 g/m² denne) kontinuálnou infúziou počas 24 hodín neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mnohopočetným myelómom sú renálne komplikácie častejšie. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôsledne sledovať (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bortezomib je metabolizovaný pečeňovými enzýmami. Expozícia bortezomibu je zvýšená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene; títo pacienti majú byť liečení zníženými dávkami bortezomibu a starostlivo sledovaní z dôvodu toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Reakcie pečene

U pacientov vo vážnom stave, ktorí sú liečení bortezomibom a súčasne inými liekmi, bolo menej často hlásené hepatálne zlyhanie. Ďalšie hlásené pečeňové reakcie zahŕňajú zvýšenie pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémiu a hepatitídu. Po prerušení liečby bortezomibom môžu tieto zmeny zaniknúť (pozri časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru

Pretože bortezomib je cytotoxická látka a môže rýchlo ničiť maligne plazmatické bunky a bunky MCL, môžu sa vyskytnúť komplikácie syndrómu lýzy tumoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu lýzy tumoru sú tí, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať a majú byť urobené vhodné opatrenia.

Súbežné podávanie liekov

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezomib v kombinácii s potenciálnymi CYP3A4-inhibítormi. Opatrnosť sa vyžaduje, ak sa bortezomib kombinuje s CYP3A4- alebo CYP2C19 substrátmi (pozri časť 4.5).

Normálna funkcia pečene musí byť potvrdená a opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí užívajú

perorálne hypoglykemiká (pozri časť 4.5).

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie

Možné imunokomplexom sprostredkované reakcie, ako je reakcia typu sérová choroba, polyartritída s vyrážkou a proliferatívna glomerulonefritída, sa zaznamenali menej často. Ak sa vyskytnú ťažké reakcie, podávanie bortezumibu sa má prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie ukazujú, že bortezumib je slabý inhibítor izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Na základe obmedzeného podielu (7 %) CYP2D6 na metabolizme bortezumibu, sa nepredpokladá vplyv fenotypu slabého metabolizéru CYP2D6 na celkovú dispozíciu bortezumibu.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na farmakokinetiku bortezumibu (podávaného intravenózne), preukázala priemerný nárast AUC bortezumibu o 35 % ($CI_{90\%}$ [1,032 do 1,772]) na základe údajov od 12 pacientov. Preto majú byť pacienti starostlivo monitorovaní, ak sa im podáva bortezumib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

V interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok omeprazolu, silného CYP2C19 inhibítora, na farmakokinetiku bortezumibu (podávaného intravenózne), sa nezaznamenal žiaden významný účinok na farmakokinetiku bortezumibu na základe údajov od 17 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezumibu (podávaného intravenózne), potvrdila priemernú redukciu AUC bortezumibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné užívanie bortezumibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) sa neodporúča, pretože sa môže znížiť účinnosť.

V tej istej interakčnej štúdii, ktorá hodnotila účinok dexametazónu, slabšieho induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezumibu (podávaného intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku bortezumibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalanu-prednizónu na farmakokinetiku bortezumibu (podávaného intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC bortezumibu na základe údajov od 21 pacientov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Počas klinických skúšok sa u diabetických pacientov, ktorí užívali perorálne hypoglykemiká, zaznamenali menej často a často stavy hypoglykémie a hyperglykémie. U pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami môže byť potrebné starostlivo monitorovať hladiny glukózy v krvi a upraviť dávkovanie antidiabetík.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Muži a ženy s reprodukčným potenciálom majú používať účinný spôsob antikoncepcie počas a ešte 3 mesiace po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku bortezumibu. Teratogénny potenciál bortezumibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal bortezumib žiadny vplyv na embryonálny/fetálny vývoj u potkanov a králikov pri najvyšších tolerovaných dávkach v tehotenstve. Nerealizovali sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by stanovili vplyv bortezumibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Bortezumib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu

bortezomibom. Ak sa bortezomib podáva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Talidomid je známe liečivo s teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje život ohrozujúce vrodené anomálie. Talidomid je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ak nie sú dodržané podmienky programu prevencie gravidity pri lieku talidomid. Pacienti dostávajúci bortezomib spolu s talidomidom sa majú riadiť programom prevencie gravidity pri lieku talidomid. Pre ďalšie informácie si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bortezomib vylučuje do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov má byť dojčenie počas liečby bortezomibom prerušené.

Fertilita

S bortezomibom sa nevykonali štúdie zamerané na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bortezomib má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby bortezomibom sa môže veľmi často vyskytnúť únava, často závraty, menej často synkopa a ortostatická/posturálna hypotenzia alebo často rozmazané videnie. Preto musia byť pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní ak sa však u nich uvedené príznaky prejavujú, je potrebné im doporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi závažné nežiaduce účinky hlásené počas liečby bortezomibom menej často patrí zlyhanie srdca, syndróm lýzy tumoru, pľúcna hypertenzia, posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm, akútne difúzne infiltračné ochorenia pľúc a zriedkavo autonómna neuropatia.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby bortezomibom sú nauzea, diareja, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopenia, anémia, neutropénia, periférna neuropatia (vrátane senzorickej), bolesť hlavy, parestézia, znížená chuť do jedla, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Mnohopočetný myelóm

Pri nežiaducich účinkoch uvedených v tabuľke 7 investigátori predpokladali minimálne možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 5 476 pacientov, z ktorých bolo 3 996 pacientov liečených dávkou bortezomibu 1,3 mg/m² a uvádzajú sa v tabuľke 7.

Celkovo sa bortezomib podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 3 974 pacientom.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 7 bola vytvorená použitím verzie 14.1 MedDRA.

Zaradené sú aj postmarketingové nežiaduce reakcie, ktoré sa neobjavili v klinických štúdiách.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom v klinických štúdiách a všetky nežiaduce reakcie po uvedení na trh nezávislé na indikáciách

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce reakcie
-----------------------------------	-------------------	--------------------------

Infekcie a nákazy	časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, herpes simplex*, plesňové infekcie*
	menej časté	infekcia*, bakteriálne infekcie*, vírusové infekcie*, sepsa (vrátane septického šoku)*, bronchopneumónia, infekcia vírusom herpesu*, herpetická meningoencefalitída#, bakterémia (vrátane stafylokokovej), hordeolum, chrípka, celulitída, infekcia súvisiaca so zdravotníckou pomôckou, kožná infekcia*, infekcia ucha*, stafylokoková infekcia*, infekcia zubov*
	zriedkavé	meningitída (vrátane bakteriálnej), infekcia Epstein-Barrovej vírusom, genitálny herpes, tonzilitída, mastoiditída, postvírusový únavový syndróm
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	zriedkavé	malígne nádory, plazmocelulárna leukémia, karcinóm renálnych buniek, hmota, plesňové mykózy, benígne nádory*
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia*
	časté	leukopénia*, lymfopénia*
	menej časté	pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymfadenopatia, hemolytická anémia#
	zriedkavé	diseminovaná intravaskulárna koagulácia, trombocytóza*, syndróm hyperviskozity, bližšie nešpecifikovaná porucha krvných doštičiek, bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov, trombotická mikroangiopatia (vrátane trombocytopenickej purpury##)
Poruchy imunitného systému	menej časté	angioedém#, hypersenzitivita*
	zriedkavé	anafylaktický šok, amyloidóza, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III
Poruchy endokrinného systému	menej časté	Cushingov syndróm*, hypertyroidizmus*, nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu
	zriedkavé	hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
	časté	dehydratácia, hypokaliémia*, hyponatriémia, abnormálne hodnoty glukózy v krvi*, hypokalcémia*, abnormalita enzýmov*
	menej časté	syndróm lýzy tumoru, nedostatočné

		prospievane*, hypomagneziémia*, hypofosfatémia*, hyperkaliémia*, hyperkalciémia*, hypernatriémia*, abnormálna hladina kyseliny močovej*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	zriedkavé	hypermagneziémia*, acidóza, nerovnováha elektrolytov*, preťaženie tekutinou, hypochlorémia*, hypovolémia, hyperchlorémia*, hyperfosfatémia*, metabolická porucha, deficit komplexu vitamínov B, deficit vitamínu B12, dna, zvýšená chuť do jedla, intolerancia alkoholu
Psychické poruchy	časté	poruchy nálady*, úzkostné poruchy*, poruchy spánku*
	menej časté	duševné poruchy*, halucinácie*, psychické poruchy*, zmätenosť*, nepokoj
	zriedkavé	samovražedné myšlienky*, porucha prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	veľmi časté	neuropatie*, periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*
	časté	motorická neuropatia, strata vedomia (vrátane synkopy), točenie hlavy*, dysgeúzia*, letargia, bolesť hlavy*
	menej časté	tremor, periférna senzomotorická neuropatia, dyskinézia*, poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy*, strata pamäti (s výnimkou demencie)*, encefalopatia*, posteriorný reverzibilný encefalopatický syndróm [#] , neurotoxická epilepsia*, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia
	zriedkavé	cerebrálna hemorágia*, intrakraniálna hemorágia* (vrátane subarachnoidálnej)*, opuch mozgu, tranzitórny ischemický atak, kóma, nerovnováha autonómneho nervového systému, autonómna neuropatia, kraniálna paréza*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndróm mozgového kmeňa, cerebrovaskulárna porucha, lézia nervového koreňa, psychomotorická hyperaktivita, stlačenie miechy, bližšie nešpecifikovaná kognitívna porucha, motorická dysfunkcia, bližšie nešpecifikovaná porucha nervového systému, radikulitída, zvýšené slinenie, hypotónia,

		Guillain-Barrého syndróm ^{##} , demyelinizačná polyneuropatia ^{##}
Poruchy oka	časté	opuch oka*, abnormálne videnie*, konjunktivitída*
	menej časté	očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, zápal oka*, diplopia, suchosť oka*, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka, chalazión ^{##} , blefaritída ^{##}
	zriedkavé	lézie rohovky*, exoftalmus, retinitída, skotóm, bližšie nešpecifikované poruchy oka (vrátane očného viečka), získaná dakryoadenitída, fotofóbia, fotopsia, optická neuropatia [#] , rôzne stupne poškodenia zraku (až po slepotu*)
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo*
	menej časté	dysakúzia (vrátane tinnitu)*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), ušný diskomfort*
	zriedkavé	krvácanie ucha, vestibulárna neuronitída, bližšie nešpecifikovaná porucha ucha
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	srdcová tamponáda [#] , kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), zlyhanie srdca (vrátane ľavého a pravého ventrikulárneho zlyhania)*, arytmia*, tachykardia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída* (vrátane perikardiálneho výpotku), kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia
	zriedkavé	flater predsiení, infarkt myokardu*, atrioventrikulárny blok*, kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku), torsade de pointes, nestabilná angína, poruchy srdcovej chlopne*, insuficiencia koronárnych artérií, sínusová zástava
Poruchy ciev	časté	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia*
	menej časté	cerebrovaskulárna príhoda [#] , hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie*, hematóm (vrátane perirenálneho)*, nedostatočná periférna cirkulácia*, vaskulitída, hyperémia (vrátane očnej)*
	zriedkavé	periférna embólia, lymfoedém, bledosť, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ*
	menej časté	pľúcna embólia, pleurálny výpotok, pľúcny edém (vrátane akútneho), pľúcna alveolárna hemorágia#, bronchospazmus, chronická obštrukčná pulmonálna choroba*, hypoxémia*, kongescia dýchacieho traktu*, hypoxia, pleuritída*, čkanie, rinorea, dysfónia, sipot
	zriedkavé	respiračné zlyhanie, syndróm akútneho respiračného zlyhania, apnoe, pneumotorax, atelektáza, pľúcna hypertenzia, hemoptýza, hyperventilácia, ortopnoe, pneumonitída, respiračná alkalóza, tachypnoe, pľúcna fibróza, bronchiálna porucha*, hypokapnia*, intersticiálne ochorenie pľúc, pľúcna infiltrácia, zúženie hrdla, sucho v krku, zvýšená sekrécia horných dýchacích ciest, podráždenie hrdla, syndróm kašľa asociovaný s ochoreniami horných dýchacích ciest
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea a príznaky vracania*, diarea*, zápcha
	časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia úst*, flatulencia
	menej časté	pankreatitída (vrátane chronickej)*, hemateméza, opuch pery*, gastrointestinálna obštrukcia (vrátane obštrukcie tenkého čreva, ileus)*, abdominálny diskomfort, ulcerácie v ústach*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asien, refluxná choroba pažeráka*, kolitída (vrátane kolitídy clostridium difficile)*, ischemická kolitída#, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndróm dráždivého čreva, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, povlak na jazyku, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy*
	zriedkavé	akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, ezofagitída, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análneho sfinktera, fekalóm, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia*, hypertrofia d'asien, megakolón, výtok z rekta, tvorba

		pľuzgierov v ústach a hltane*, bolesť pery, periodontitída, povrchová trhlina pri ritnom otvore, zmena činnosti čriev, proktalgia, abnormálna stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	abnormalita pečeňového enzýmu*
	menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene), hepatitída*, cholestáza
	zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, cytomegalovírusová hepatitída, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá koža
	menej časté	multiformný erytém, urtikária, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, toxická epidermálna nekrolýza#, Stevensov-Johnsonov syndróm#, dermatitída*, ochorenie vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, zdureníe kože*, psoriáza, hyperhidróza, nočné potenie, dekubitálny vred#, akné*, pľuzgier*, porucha pigmentácie*
	zriedkavé	reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltrácia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, studený pot, bližšie nešpecifikovaná kožná porucha, erytróza, kožný vred, ochorenie nechťov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť*
	časté	svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť
	menej časté	záškľby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatie*, pocit ťažoby
	zriedkavé	rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čelúste, porucha kostí, infekcia a zápalý muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	poškodenie obličiek*
	menej časté	akútne zlyhanie obličiek, chronické zlyhanie obličiek*, infekcia močových ciest*, prejavy a príznaky močových ciest, hematúria*, retencia moču, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria
	zriedkavé	podráždenie močového mechúra

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia
	zriedkavé	porucha semeníkov*, prostatitída, porucha prsníkov u žien, citlivosť nadsemeníkov, epididymitída, bolesť panvy, ulcerácia vulvy
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	zriedkavé	aplázia, gastrointestinálne malformácie, ichtyóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, nevoľnosť*
	menej časté	zhoršenie celkového zdravotného stavu*, opuch tváre*, reakcia v mieste podania injekcie*, porucha slizníc*, bolesť v hrudi, porucha pohybu, pocit chladu, extravazácia*, komplikácie súvisiace s katétrom*, zmena v pociťovaní smädu*, hrudníkový dyskomfort, pocit zmeny telesnej teploty*, bolesť v mieste podania injekcie*
	zriedkavé	smrť (vrátane náhleho úmrtia), multiorgánové zlyhanie, krvácanie v mieste podania injekcie*, hernia (vrátane hiátovej)*, oslabenie liečenia*, zápal, flebitída v mieste podania injekcie*, citlivosť, vred, podráždenosť, bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcom, bolesť v mieste zavedenia katétra, pocit cudzieho tela
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zníženie telesnej hmotnosti
	menej časté	hyperbilirubinémia*, abnormálne výsledky analýzy proteínov*, zvýšenie telesnej hmotnosti, abnormálne výsledky krvných testov*, zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	zriedkavé	abnormálna hladina plynov v krvi*, abnormality na elektrokardiograme (vrátane predĺženia QT intervalu)*, abnormálny Medzinárodný normalizovaný pomer*, zníženie gastrického pH, zvýšenie agregácie krvných doštičiek, zvýšenie troponínu I, identifikácia vírusu a sérológia*, abnormálne výsledky analýzy moču*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	menej časté	pád, pomliaždenie
	zriedkavé	reakcie na transfúziu, zlomeniny*, zimnica*, poranenie tváre, poranenie kĺbov*, popáleniny*, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	zriedkavé	aktivácia makrofágov

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA

Postmarketingové hlásenia

nežiaduce reakcie po uvedení na trh nezávislé na indikáciách

Lymfóm z pláštových buniek (MCL)

Bezpečnostný profil bortezomibu u 242 pacientov s MCL liečených bortezomibom v dávke 1,3 mg/m² v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP) v porovnaní s 242 pacientmi liečenými rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom [R-CHOP] bol relatívne zhodný s profilom pozorovaným u pacientov s mnohopočetným myelómom s hlavnými rozdielmi opísanými nižšie. Ďalšie nežiaduce reakcie na liek identifikované ako súvisiace s použitím kombinovanej liečby (BR-CAP) boli infekcia hepatitídy B (< 1 %) a ischémia myokardu (1,3 %). Podobné incidencie týchto prípadov v oboch liečených skupinách naznačili, že tieto nežiaduce reakcie na liek nemožno pripísať samotnému bortezomibu. Významné rozdiely v populácii pacientov s MCL v porovnaní s pacientmi v štúdiách s mnohopočetným myelómom boli ≥ 5 % vyššia incidencia hematologických nežiaducich reakcií (neutropénia, trombocytopenia, leukopénia, anémia, lymfopénia), periférna senzorická neuropatia, hypertenzia, pyrexia, pneumónia, stomatitída a ochorenia vlasov.

Nežiaduce reakcie na liek identifikované ako tie s ≥ 1 % incidenciou, podobnou alebo vyššou incidenciou v skupine BR-CAP a s minimálne možným alebo pravdepodobným kauzálnym vzťahom k zložkám použitým v skupine BR-CAP, sú vymenované v tabuľke 8 nižšie. Zahrnuté sú tiež nežiaduce reakcie na liek identifikované v skupine BR-CAP, u ktorých sa skúšajúci na základe historických údajov zo štúdií mnohopočetného myelómu domnievali, že majú minimálne možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Tabuľka 8 bola vytvorená použitím verzie 16 MedDRA.

Tabuľka 8: Nežiaduce reakcie u pacientov s lymfómom z pláštových buniek liečených s Bzmd R-CAP v klinických štúdiách

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	pneumónia*
	časté	sepsa (vrátane septického šoku)*, herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), infekcia vírusom herpesu*, bakteriálne infekcie*, infekcia horného/dolného dýchacieho traktu*, plesňová infekcia*, herpes simplex*
	menej časté	hepatitída B, infekcia*, bronchopneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	hepatitída B, infekcia*, bronchopneumónia
	menej časté	pancytopénia*
Poruchy imunitného systému	časté	hypersenzitivita*
	menej časté	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
	časté	hypokaliémia*, abnormálne hodnoty glukózy v krvi*, hyponatriémia*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín
	menej časté	syndróm lýzy tumoru
Psychické poruchy	časté	poruchy a narušenia spánku*
Poruchy nervového	veľmi časté	periférna senzorická neuropatia,

systému		dysestézia*, neuralgia*
	menej časté	neuropatie*, motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), encefalopatia*, periférna senzomotorická neuropatia, točenie hlavy*, dysgeúzia*, autonómna neuropatia
	časté	nerovnováha autonómneho nervového systému
Poruchy oka	časté	abnormálne videnie*
Poruchy ucha a labyrintu	časté	dysakúzia (vrátane tinnitu)*
	menej časté	vertigo*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, zlyhanie srdca (vrátane ľavého a pravého ventrikulárneho zlyhania)*, ischemia myokardu, ventrikulárna dysfunkcia*
	menej časté	kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku)
Poruchy ciev	časté	hypertenzia*, hypotenzia*, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dyspnoe*, kašeľ*, čkanie
	menej časté	syndróm akútneho respiračného zlyhania, pľúcna embólia, pneumonitída, pľúcna hypertenzia, pľúcny edém (vrátane akútneho)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea a príznaky vracania*, diareja*, stomatitída*, zápcha
	časté	gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, abdominálna distenzia, dyspepsia, orofaryngeálna bolesť*, gastritída*, ulcerácie v ústach*, abdominálny diskomfort, dysfágia, gastrointestinálny zápal*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia úst*
	menej časté	kolitída (vrátane kolitídy clostridium difficile)*
Poruchy pečene a žľových ciest	časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene)
	menej časté	zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	ochorenie vlasov*
	časté	pruritus*, dermatitída*, vyrážka*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	svalové spazmy*, muskuloskeletálna bolesť*, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	infekcia močových ciest *
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	pyrexia*, únava, asténia
	časté	opuch (vrátane periférneho), zimnica, reakcia v mieste podania injekcie*, nevoľnosť*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	hyperbilirubinémia*, abnormálne výsledky analýzy proteínov*,

		zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti
--	--	--

* Predstavuje pojmy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden uprednostňovaný názov MedDRA.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia vírusu herpes zoster

Mnohopočetný myelóm

Antivírusová profylaxia bola podávaná 26 % pacientov v ramene B+M+P. Incidencia herpes zoster v ramene B+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

Lymfóm z plášťových buniek

Antivírusová profylaxia bola podaná 137 z 240 pacientov (57 %) v skupine s BR-CAP. V skupine BR-CAP bola incidencia herpesu zoster 10,7 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia v porovnaní s 3,6 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia (pozri časť 4.4).

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV) a infekcia

Lymfóm z plášťových buniek

Infekcia HBV so smrteľnými výsledkami sa vyskytla u 0,8 % (n = 2) pacientov v skupine neliečenej bortezumibom (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; R-CHOP) a u 0,4 % (n = 1) pacientov dostávajúcich bortezumibv kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (BR-CAP). Celková incidencia infekcií hepatitídy B bola u pacientov liečených s BR-CAP alebo s R-CHOP podobná (0,8 % verzus 1,2 %, v tomto poradí).

Periférna neuropatia v kombinovanej liečbe

Mnohopočetný myelóm

Incidenca periférnej neuropatie v kombinovaných liečbach v štúdiách, v ktorých sa bortezumib podával ako indukčná liečba v kombinácii s dexametazónom (štúdia IFM-2005-01) a dexametazónom-talidomidom (štúdia MMY-3010), sa uvádza v tabuľke nižšie:

Tabuľka 9: Incidencia periférnej neuropatie počas indukčnej liečby podľa toxicity a prerušenie liečby z dôvodu periférnej neuropatie

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTDx (n = 130)
Incidenca PN (%)				
všetky stupne PN	3	15	12	45
≥ stupeň 2 PN	1	10	2	31
≥ stupeň 3 PN	<1	5	0	5
Prerušenie z dôvodu PN (%)	<1	2	1	5

VDDx= vinkristín, doxorubicín, dexametazón; BDx = bortezumib, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; BTDx = bortezumib, talidomid, dexametazón; PN = periférna neuropatia

Poznámka: Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia, periférna senzorická neuropatia a polyneuropatia.

Lymfóm z plášťových buniek

V tabuľke nižšie sa uvádza incidencia periférnej neuropatie pri kombinovaných režimoch v štúdiu LYM-3002, v ktorej sa bortezumib podával s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CAP).

Tabuľka 10: Incidencia periférnej neuropatie v štúdiu LYM-3002 podľa toxicity a prerušenie liečby z

dôvodu periférnej neuropatie

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Incidencia PN (%)		
všetky stupne PN	30	29
≥ stupeň 2 PN	18	9
≥ stupeň 3 PN	8	4
Prerušenie z dôvodu PN (%)	2	< 1

BR-CAP= bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón; R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón; PN = periférna neuropatia

Periférna neuropatia zahŕňala uprednostňované pojmy: periférna senzorická neuropatia, periférna neuropatia, periférna motorická neuropatia a periférna senzomotorická neuropatia.

Starší pacienti s MCL

42,9 % pacientov malo vek v rozpätí 65 - 74 rokov a 10,4 % pacientov malo ≥ 75 rokov. Napriek tomu, že pacienti vo veku ≥ 75 rokov menej tolerovali BR-CAP a R-CHOP, podiel závažných nežiaducich účinkov bol 68 % v skupine BR-CAP v porovnaní s 42 % v skupine R-CHOP.

Významné rozdiely v bezpečnostnom profile bortezomibu podávanom subkutánne oproti intravenóznemu v monoterapii

V štúdií fázy III, pacienti, ktorí dostávali bortezomib subkutánne mali v porovnaní s intravenóznym podaním o 13 % nižšiu celkovú incidenciu nežiaducich reakcií vyplývajúcich z liečby, ktoré boli 3. alebo vyššieho stupňa závažnosti v toxicite a o 5 % nižšiu incidenciu ukončenia liečby bortezomibom. Celková incidencia diarey, gastrointestinálnej alebo abdominálnej bolesti, asténie, infekcií horného dýchacieho traktu a periférnych neuropatií bola o 12 % - 15 % nižšia v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním. Okrem toho bola v skupine so subkutánnym podaním v porovnaní so skupinou s intravenóznym podaním o 10 % nižšia incidencia periférnych neuropatií 3. alebo vyššieho stupňa a o 8 % nižšia miera ukončenia liečby z dôvodu periférnych neuropatií.

U šiestich percent pacientov boli hlásené prípady lokálnych nežiaducich reakcií na subkutánne podanie, prevažne začervenanie. Prípady odozneli v priemere za 6 dní, u niektorých pacientov bola potrebná úprava dávky. Iba u dvoch (1 %) pacientov boli hlásené závažné reakcie; v 1 prípade pruritus a v 1 prípade začervenanie.

Incidencia úmrtia na liečbe bola 5 % u subjektov v skupine so subkutánnym podaním a 7 % u subjektov v skupine s intravenóznym podaním. Úmrtnosť v dôsledku „progresie ochorenia“ bola 18 % v skupine so subkutánnym podaním a 9 % v skupine s intravenóznym podaním.

Opakovaná liečba pacientov s relapsom mnohopočetného myelómu

V štúdií, v ktorej sa opakovaná liečba bortezomibom podávala 130 pacientom s relapsom mnohopočetného myelómu, ktorí predtým aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, boli najčastejšie nežiaduce účinky všetkých stupňov vyskytujúce sa u minimálne 25 % pacientov trombocytopenia (55 %), neuropatia (40 %), anémia (37 %), diarea (35 %) a zápacha (28 %). U 40 % pacientov sa pozorovali všetky stupne periférnej neuropatie a periférna neuropatia ≥ 3. stupňa sa pozorovala u 8,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U pacientov, predávkovanie viac ako dvojnásobnou odporúčanou dávkou bolo spojené s akútnym nástupom symptomatickej hypotenzie a trombocytopenie s fatálnymi následkami. Pre predklinické farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti, pozri časť 5.3.

Pri predávkovaní bortezomibom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú monitorovať životné funkcie pacientov a má im byť poskytnutá primeraná podporná starostlivosť na udržanie krvného tlaku (ako tekutiny, presoriká a/alebo inotropné látky) a telesnej teploty (pozri časti 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XG01.

Mechanizmus účinku

Bortezomib je proteazómový inhibítor. Je špeciálne vytvorený na inhibíciu chymotrypsínovej aktivity proteazómu 26S v bunkách cicavcov. Proteazóm 26S je veľký proteínový komplex, ktorý degraduje ubiquitínované proteíny. Ubikvitín-proteazómová cesta hrá základnú úlohu pri riadení premeny špecifických proteínov, čím sa udržuje homeostáza v bunkách. Inhibícia proteazómu 26S bráni tejto cielej proteolýze a ovplyvňuje mnohosignálové kaskády vo vnútri bunky, čo nakoniec vedie k smrti nádorovej bunky.

Bortezomib je vysoko selektívny na proteazóm. V koncentráciách 10 μm , bortezomib neinhibuje žiadny z veľkého množstva sledovaných receptorov a proteáz, a je viac ako 1500-krát selektívnejší na proteazóm ako na svoj ďalší cieľový enzým. Kinetika proteazómovej inhibície sa sledovala *in vitro* a ukázalo sa, že bortezomib sa uvoľňuje z proteazómu s polčasom ($t_{1/2}$) 20 minút, čím sa demonštrovala reverzibilita proteazómovej inhibície bortezomibom.

Bortezomibom sprostredkovaná proteazómová inhibícia ovplyvňuje nádorové bunky mnohými spôsobmi, zahrňujúcimi okrem iného aj zmenu regulačných proteínov, ktoré kontrolujú pokračovanie bunkového cyklu a aktiváciu nukleárneho faktora kappa B (NF-kB). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF-kB je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorogenézy, vrátane rastu a prežívania bunky, angiogenézy, medzibunkových interakcií a tvorby metastáz. U myelómov bortezomib ovplyvňuje schopnosť myelómových buniek interagovať s mikroprostredím kostnej drene.

Experimenty ukázali, že bortezomib je cytotoxický pre rôzne typy nádorových buniek a že nádorové bunky sú citlivejšie na proapoptotické vplyvy proteazómovej inhibície ako zdravé bunky. Bortezomib spôsobuje redukciu rastu tumoru *in vivo* v mnohých predklinických modeloch tumorov vrátane mnohopočetného myelómu.

Údaje z modelov *in vitro*, *ex-vivo* a modelov zvierat s bortezomibom potvrdzujú, že bortezomib zvyšuje diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a inhibuje funkciu osteoklastov. Tieto účinky boli pozorované u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených bortezomibom, u ktorých sa vyskytlo pokročilé osteolytické ochorenie.

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom mnohopočetnom myelóme

Vykonala sa prospektívna, medzinárodná, randomizovaná (1:1), otvorená klinická štúdia fázy III (MMY-3002 VISTA) s 682 pacientmi, aby sa zistilo, či bortezomib (1,3 mg/m² podaný intravenózne) v kombinácii s melfalanom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) priniesol zlepšenie v čase do progresie (time to progression, TTP) v porovnaní s melfalanom (9 mg/m²) a prednizónom (60 mg/m²) u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom. Liečba sa podávala maximálne v 9 cykloch (približne 54 týždňov) a predčasne ukončená bola v prípade progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 71 rokov, 50 % bolo mužov, 88 % bolo belochov a priemerné hodnotenie celkového stavu Karnofsky bolo u pacientov 80. Pacienti mali

myelóm IgG/IgA/lahkých reťazcov u 63 %/25 %/8 % prípadov, priemernú hodnotu hemoglobínu 105 g/l a priemerný počet krvných doštičiek $221,5 \times 10^9/l$. Podobné percento pacientov malo klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min (3 % v každom ramene).

V čase dopredu určenej predbežnej analýzy bol splnený primárny cieľ, čas do progresie, a pacientom z ramena M+P bola ponúknutá liečba B+M+P. Priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Záverečná aktualizácia údajov o prežívaní sa uskutočnila na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov. Pozoroval sa štatisticky významný prínos v prežívaní v prospech skupiny liečenej B+M+P (miera rizika = 0,695, $p = 0,00043$), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze bortezomibu. Stredná hodnota prežívania pre skupinu B+M+P bola 56,4 mesiacov v porovnaní so 43,1 pre skupinu liečenú M+P. Výsledky účinnosti sa uvádzajú v tabuľke 11:

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti po záverečnej aktualizácii údajov o prežívaní v štúdiu VISTA

Výsledná účinnosť	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Čas do progresie		
Udalosti n (%)	101 (29)	152 (45)
Stredná hodnota ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Miera rizika ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-hodnota ^c	0,000002	
Prežívanie bez progresie		
Udalosti n (%)	135 (39)	190 (56)
Stredná hodnota ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Miera rizika ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-hodnota ^c	0,00001	
Celkové prežívanie*		
Udalosti (úmrtnia) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	56,4 mo (52,8; 60,9)	43,1 mo (35,3; 48,3)
Miera rizika ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-hodnota ^c	0,00043	
Miera odpovede populácia ^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-hodnota ^d		$< 10^{-10}$
Zníženie sérového M-proteínu populácia ^g n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Čas do prvej odpovede v CR + PR		
Stredná hodnota	1,4 mo	4,2 mo
Stredná hodnota^a trvania odpovede		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Čas do ďalšej liečby		
Udalosti n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Stredná hodnota ^a (95 % CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)

Miera rizika ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)
p-hodnota ^c	< 0,000001
^a	Kaplanov-Meierov odhad
^b	Odhad miery rizika je založený na Coxovom modeli proporcionálnych rizík upravenom pre stratifikačné faktory: β_2 - mikroglobulín, albumín a región. Miera rizika menšia ako 1 znamená výhodu pre BMP
^c	Nominálna p-hodnota založená na rozvrstvenom log-rank teste upravenom pre stratifikačné faktory: β_2 - mikroglobulín, albumín a región
^d	p-hodnota pre mieru odpovede (CR+PR) z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant testu upraveného pre stratifikačné faktory
^e	Reagujúca populácia zahŕňa pacientov, ktorí mali na začiatku merateľné ochorenie
^f	CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response). EBMT kritérium
^g	Všetci randomizovaní pacienti s ochorením vylúčenia
*	Aktualizácia údajov o prežívaní na základe mediánu dĺžky sledovania 60,1 mesiacov mo: mesiace CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)

Pacienti vhodní na transplantáciu kmeňových buniek

Vykonali sa dve randomizované, otvorené, multicentrické štúdie fázy III (IFM-2005-01, MMY-3010), aby sa preukázala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu v dvoj- a trojkombinácii s inými chemoterapeutickými látkami, ako indukčná liečba pred transplantáciou kmeňových buniek u pacientov s doteraz neliečeným mnohobuňkovým myelómom.

V štúdiu IFM-2005-01 bol bortezomib kombinovaný s dexametazónom [BDx, n = 240] porovnávaný s vinkristínom-doxorubicínom-dexametazónom [VDDx, n = 242]. Pacienti v skupine s BDx dostali štyri 21-dňové cykly, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný intravenózne dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň) a perorálneho dexametazónu (40 mg/deň v 1. až 4. deň a 9. až 12. deň, v 1. a 2. cycle a 1. až 4. deň v 3. a 4. cykle).

Autológne transplantácie kmeňových buniek boli vykonané u 198 (82 %) pacientov v skupine s VDDx a u 208 (87 %) pacientov v skupine s BDx; väčšina pacientov podstúpila jednu transplantáciu. V oboch liečených skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 57 rokov, 55 % bolo mužov a 48 % pacientov malo vysoko rizikovú cytogenetiku. Priemerné trvanie liečby bolo 13 týždňov pre skupinu VDDx a 11 týždňov pre skupinu BDx. Priemerný počet cyklov podaných v oboch skupinách bol 4 cykly.

Primárny cieľ účinnosti štúdie bola miera post-indukčnej odpovede (CR+nCR). Štatisticky významné rozdiely CR+nCR boli pozorované v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali post-transplantačné miery odpovede (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo štúdie IFM-2005-01

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

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near complete response); ITT = s úmyslom liečby (z angl. intent to treat), RR = miera odpovede (z angl. response rate), B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexametazón; VDDx = vinkristín, doxorubicín, dexametazón; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď (z angl. very good partial response)

response); PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response); OR=odds ratio;

* primárny cieľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

^b Týka sa miery odpovede po druhej transplantácii u pacientov, ktorí dostali druhú transplantáciu (42/240 [18 %] v skupine s bDx a 52/242 [21 %] v skupine s VDDx).

Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu B.

V štúdiu MMY-3010 bola indukčná liečba bortezomibom kombinovaným s talidomidom a dexametazónom [BTDx, n = 130] porovnávaná s talidomidom-dexametazónom [TDx, n = 127]. Pacienti v skupine s BTDx dostali šesť 4-týždňových cyklov, každý pozostával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaný dvakrát týždenne v 1., 4., 8. a 11. deň, po ktorom nasledovala 17-dňová prestávka od 12. do 28. dňa), dexametazónu (40 mg podávaných perorálne v 1. až 4. deň a 8. až 11. deň) a talidomidu (podávaný perorálne v dávke 50 mg denne v 1. - 14. deň, zvýšený na 100 mg v 15. - 28. deň a potom na 200 mg denne).

Jedna autológna transplantácia kmeňových buniek bola vykonaná u 105 (81 %) pacientov v skupine s bTDx a u 78 (61 %) pacientov v s TDx. V oboch liečených skupinách bol podobný demografický profil pacientov ako aj východiskový charakter ochorenia. Pacienti v skupine s BTDx resp. TDx mali priemerný vek 57 resp. 56 rokov, 99 % resp. 98 % pacientov bolo Kaukazskej rasy a 58 % resp. 54 % 55 bolo mužov. V skupine BTDx bolo 12 % pacientov klasifikovaných ako vysoko rizikových z hľadiska cytogenetiky verzus 16 % pacientov v skupine TDx. Priemerná dĺžka liečby bola 24,0 týždňov a priemerný počet podaných liečebných cyklov bol 6,0 a bol zhodný vo všetkých liečených skupinách.

Primárne ciele účinnosti štúdie boli post-indukčné a post-transplantačné miery odpovedí (CR+nCR). Štatisticky významný rozdiel v CR+nCR bol pozorovaný v prospech skupiny s bortezomibom kombinovaným s dexametazónom a talidomidom. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie a celkové prežívanie. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY-3010

Ciele	BTDx	TDx	OR; 95% CI; p-hodnota ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT population)	n = 127 (ITT population)	
<i>*RR (post-indukčná)</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	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
% (95% CI)			
<i>*RR (post-transplantačná)</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	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a
% (95% CI)			

CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); CR = kompletná odpoveď (z angl. complete response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near complete response); ITT = s úmyslom liečby (z angl. intent to treat), RR = miera odpovede (z angl. response rate), B = bortezomib; BTDx = bortezomib, talidomid, dexametazón; TDx = talidomid, dexametazón; PR = čiastočná odpoveď (z angl. partial response), OR=odds ratio;

* primárny cieľ

^a OR pre mieru odpovede založenej na Mantelovom-Haenszelovom odhade všeobecného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky; p-hodnota podľa Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu. Poznámka: OR > 1 naznačuje výhodu pre indukčnú liečbu obsahujúcu B

Klinická účinnosť pri recidivujúcom alebo refraktérnom mnohopočetnom myelóme

Bezpečnosť a účinnosť bortezomibu (podávanom intravenózne) sa hodnotila v 2 štúdiách pri odporúčanej dávke 1,3 mg/m²: v randomizovanej porovnávačej štúdiu fázy III (APEX) s dexametazónom (Dex) u 669 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí už podstúpili 1 – 3 predchádzajúce liečby, a v jednoramennej štúdiu fázy II u 202 pacientov s recidivujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili

najmenej 2 predchádzajúce liečby, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej liečbe.

V štúdií fázy III liečba bortezomibom viedla k signifikantne dlhšiemu času do progresie, k signifikantnému predĺženiu prežívania a k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí, v porovnaní s liečbou dexametazónom (pozri tabuľku 14), u všetkých pacientov ako aj u pacientov, ktorí podstúpili 1 predchádzajúcu terapiu. Na základe výsledkov plánovanej predbežnej analýzy, bola liečba v dexametazónovej skupine podľa odporúčania komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý bortezomibu bez ohľadu na stav ich ochorenia. Kvôli tejto skorej zmene liečby je priemerná dĺžka následného sledovania u prežívajúcich pacientov 8,3 mesiacov. U pacientov, ktorí nereagovali na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu, ako aj u pacientov, ktorí na ňu reagovali, bola celková doba prežitia signifikantne dlhšia a počet odpovedí bol signifikantne vyšší vo bortezomibovej skupine.

Zo 669 zapísaných pacientov, bolo 245 (37 %) vo veku 65 rokov alebo starších. Parametre odpovede ako aj TTP boli nezávisle od veku aj naďalej signifikantne lepšie pre bortezomibu. Bez ohľadu na počiatočné hladiny β 2-mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celková prežitie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené v bortezomibovej skupine.

V refraktérnej populácii štúdie fázy II boli odpovede určované nezávislou hodnotiacou komisiou a kritériá odpovede boli podľa Európskej skupiny pre transplantáciu kostnej drene. Medián prežitia všetkých zahrnutých pacientov bol 17 mesiacov (rozpätie < 1 až 36+ mesiacov). Toto prežitie bolo vyššie ako medián šesťmesačného až deväťmesačného prežitia očakávaný konzultovanými investigátormi pre podobnú populáciu pacientov. Pri multivariačnej analýze, bol počet odpovedí nezávislý od typu myelómu, výkonnostného stavu, delécie chromozómu 13 alebo od počtu a typu 56 predchádzajúcej terapie. Pacienti, ktorí absolvovali 2 - 3 predchádzajúce terapeutické schémy mali frekvenciu odpovede 32 % (10/32) a pacienti, ktorí absolvovali viac ako 7 predchádzajúcich terapeutických schém mali frekvenciu odpovede 31 % (21/67).

Tabuľka 14: Súhrn výsledkov liečby zo štúdií fázy III (APEX) a fázy II

	Fáza III		Fáza III		Fáza III		Fáza II
	Všetci pacienti		1 predchádzajúca liečba		>1 predchádzajúca liečba		≥2 predchádzajúce liečby
Časovo závislé udalosti	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
Čas do progresie (TTP), dni [95 % CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 rok prežitia, % [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
Najlepšia odpoveď (%)	B n=315 ^c	Dex n=312 ^c	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Priemerná dĺžka trvania dni (mesiace)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Čas do odpovede CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Populácia s úmyslom liečby (ITT – intent to treat).

^b p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu; analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby; p < 0,0001

^c Reagujúca populácia zahŕňajúca pacientov, ktorí mali výrazné ochorenie na začiatku liečby a dostali aspoň jednu dávku sledovaného lieku.

^d p-hodnota z Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrant testu prispôbeného pre stratifikačné faktory, analýza podľa línie liečby s vylúčením stratifikácie podľa predchádzajúcej liečby.

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

NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné

TTP - čas do progresie (z angl. Time to Progression)

CI = interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)

B = bortezomib; Dex = dexametazón

CR = kompletná odpoveď (z angl. Complete Response); nCR = takmer kompletná odpoveď (z angl. near Complete response)

PR = čiastočná odpoveď (z angl. Partial Response); MR = minimálna odpoveď (z angl. Minimal response)

Pacienti v štúdií fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu bortezomibom v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu bortezomibom. Protokol dovoľoval podávať dexametazón pacientom, u ktorých bola nižšia ako optimálna odpoveď na bortezomib v monoterapii. Celkovo sa 74 hodnoteným pacientom podával dexametazón v kombinácii s bortezomibom. U osemnásť percent pacientov sa dosiahla odpoveď, alebo sa zlepšila odpoveď [minimálna odpoveď-MR (11 %) alebo parciálna odpoveď-PR (7 %)] pri kombinovanej liečbe.

Klinická účinnosť pri subkutánnom podaní bortezomibu u pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom

Otvorená randomizovaná štúdia non-inferiority fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť subkutánneho verus intravenózneho podania bortezomibu. Táto štúdia zahŕňala 222 pacientov s recidivujúcim/refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí boli randomizovaní v pomere 2:1, a dostávali 1,3 mg/m² bortezomibu buď subkutánnou alebo intravenóznou cestou v 8 cykloch. Pacienti, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď (menej ako kompletná odpoveď) na liečbu samotným bortezomibom, mohli po 4 cykloch dostať dexametazón 20 mg denne v deň podania a jeden deň po podaní bortezomibu. Pacienti s východiskovou periférnou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo počtom krvných doštičiek $< 50\ 000/\mu\text{l}$ boli vylúčení. Odpoveď bola hodnotená celkovo u 218 pacientov.

Táto štúdia splnila svoj primárny cieľ, non-inferioritu pre mieru odpovede (CR+PR) po 4 cykloch monoterapie bortezomibom pre subkutánnu aj intravenóznou cestu, 42 % v oboch skupinách. Rovnako sekundárne ciele účinnosti, odpoveď a doba vzťahujúca sa k účinku bola konzistentná pre subkutánnu a intravenózne podanie (tabuľka 15).

Tabuľka 15: Súhrn analýz účinnosti porovnávajúci subkutánnu a intravenózne podanie bortezomibu

	Bortezomib intravenózne rameno		Bortezomib subkutánnu rameno
Populácia s hodnotenou odpoveďou	n = 73		n = 145
Miera odpovede po 4 cykloch n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-hodnota ^a		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Miera odpovede po 8 cykloch n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
p-hodnota ^a		0,0001	
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Populácia s úmyslom liečby^b	n = 74		n = 148

TTP, mesiace	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Miera rizika (95 % CI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-hodnota ^d	0,38657	
Prežívanie bez progresie, mesiace	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Miera rizika (95 % CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-hodnota ^d	0,295	
Celkové prežívanie 1 rok (%)^e	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-hodnota je pre hypotézu non-inferiority, že SC rameno si udrží aspoň 60 % z pomeru odpovedí v i. v ramene.

^b do štúdie bolo zaradených 222 subjektov; 221 subjektov bolo liečených s bortezomibom.

^c Odhad hazard ratio je založený na Coxovom modeli upravenom pre stratifikačné faktory: ISS štádium (z angl. International Staging System) a počet predchádzajúcich línií liečby.

^d Log rank test upravený pre stratifikačné faktory: ISS štádium a počet predchádzajúcich línií liečby.

^e Priemerné trvanie sledovania je 11,8 mesiacov.

Kombinovaná liečba bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (štúdia DOXIL-MMY-3001)

U 646 pacientov sa vykonala randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy III s paralelnou skupinou, ktorá porovnávala bezpečnosť a účinnosť bortezomibu a pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu oproti monoterapii bortezomibom u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň 1 predchádzajúcu liečbu a ktorí neprogredovali, kým dostávali liečbu založenú na antracyklínoch. Primárny cieľ účinnosti bol TTP, kým sekundárne ciele účinnosti boli OS a ORR (CR+PR), použitím kritérií Európskej skupiny pre transplantáciu krvi a kostnej drene (EBMT, z angl. European Group for Blood and Marrow Transplantation).

V protokole definovaná predbežná analýza (na základe 249 prípadov TTP) vyvolala predčasné ukončenie štúdie z dôvodu účinnosti. Táto predbežná analýza preukázala zníženie rizika TTP o 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Medián TTP bol 6,5 mesiaca u pacientov dostávajúcich monoterapiu bortezomib v porovnaní s 9,3 mesiacmi u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Tieto výsledky, hoci nezrelé, predstavovali v protokole definovanú záverečnú analýzu.

Záverečná analýza OS vykonaná po mediáne follow-up 8,6 rokov nepreukázala žiadny významný rozdiel v OS medzi dvoma liečenými skupinami. Medián OS bol 30,8 mesiacov (95 % CI; 25,2-36,5 mesiacov) u pacientov liečených bortezomibom v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI; 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou bortezomibom a pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom.

Kombinovaná liečba bortezomibom a dexametazónom

Pre absenciu akéhokoľvek priameho porovnania medzi bortezomibom a bortezomibom v kombinácii s dexametazónom u pacientov s progresívnym mnohopočetným myelómom sa použila štatistická párová analýza (matched-pair analysis) na porovnanie výsledkov z nerandomizovanej skupiny s bortezomibom v kombinácii s dexametazónom (otvorená štúdia fázy II MMY-2045) s výsledkami získanými v skupine s bortezomibom v monoterapii z rôznych randomizovaných štúdií fázy III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) v rovnakej indikácii.

Analýza *matched-pair* je štatistická metóda, v ktorej sú pacienti z liečenej skupiny (napr. bortezomibom v kombinácii s dexametazónom) a pacienti z porovnáwanej skupiny (napr. bortezomibom) porovnávaní s ohľadom na súčasne pôsobiace faktory (confounding factors) individuálnym spárovaním subjektov. To minimalizuje pôsobenie pozorovaných súčasne pôsobiacich faktorov pri odhade účinku liečby pri použití nerandomizovaných údajov.

Bolo identifikovaných stodvadsaťsedem zodpovedajúcich si párov pacientov. Analýza preukázala zlepšenie ORR (CR+PR) (odds ratio 3,769; 95 % CI 2,045 - 6,947; $p < 0,001$), PFS (hazard ratio 0,511; 95 % CI 0,309 - 0,845; $p = 0,008$), TTP (hazard ratio 0,385; 95 % CI 0,212 - 0,698; $p = 0,001$) pre bortezomib v kombinácii s dexametazónom proti monoterapii bortezomibom.

Údaje o opakovanej liečbe bortezomibom pri relapse mnohopočetného myelómu sú obmedzené.

Štúdia fázy II MMY-2036 (RETRIEVE) bola jednoramenná otvorená štúdia na stanovenie účinnosti a bezpečnosti opakovanej liečby bortezomibom. Stotridsať pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) s mnohopočetným myelómom, ktorí aspoň čiastočne odpovedali na liečbu obsahujúcu bortezomib, bolo opakovane liečených po progresii. Najmenej 6 mesiacov po predchádzajúcej liečbe sa začal bortezomibom podávať v poslednej tolerovanej dávke 1,3 mg/m² ($n = 93$) alebo $\leq 1,0$ mg/m² ($n = 37$) v 1., 4., 8. a 11. deň každé 3 týždne maximálne 8 cyklov buď v monoterapii alebo spolu s dexametazónom v súlade s liečebným štandardom. Dexametazón sa podával v kombinácii s bortezomibom 83 pacientom v 1. cykle a ďalší 11 pacienti dostávali dexametazón počas opakovaných liečebných cyklov bortezomibom. Primárnym cieľom bola najlepšia potvrdená odpoveď na opakovanú liečbu podľa kritérií EBMT. Celková najlepšia miera odpovede (CR + PR) na opakovanú liečbu u 130 pacientov bola 38,5 % (95 % CI: 30,1; 47,4).

Klinická účinnosť pri doteraz neliečenom lymfóme z pláštových buniek (MCL)

Štúdia LYM-3002 bola randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicínu a prednizónu (BR-CAP; $n = 243$) s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom, vinkristínom a prednizónom (R-CHOP; $n = 244$) u dospelých pacientov s doteraz neliečeným MCL (štádium II, III alebo IV). Pacienti v liečenej skupine s BR-CAP dostávali bortezomib (1,3 mg/m²; v 1., 4., 8., 11. deň, prestávka v 12.-21. deň), rituximab 375 mg/m² i.v. v 1. deň; cyklofosamid 750 mg/m² i.v. v 1. deň; doxorubicín 50 mg/m² i.v. v 1. deň a prednizón 100 mg/m² perorálne v 1. až 5. deň 21-denného terapeutického cyklu bortezomibu. U pacientov s odpoveďou zaznamenanou po prvýkrát v 6. cykle boli podané dva ďalšie terapeutické cykly.

Primárnym cieľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie založené na hodnotení Nezávislej hodnotiacej komisie (IRC). Sekundárne ciele zahŕňali čas do progresie (TTP), čas do ďalšej liečby lymfómu (TNT), trvanie intervalu bez liečby (TFI), celková miera odpovede (ORR) a miera kompletnej odpovede (CR/CRu), celkové prežívanie (OS) a trvanie odpovede.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti medzi oboma liečenými skupinami vyvážené: stredná hodnota veku pacienta bola 66 rokov, 74 % bolo mužov, 66 % bolo belochov a 32 % aziatov, 69 % pacientov malo pozitívny aspirát kostnej drene a/alebo biopsiu kostnej drene pozitívnu na MCL, 54 % pacientov malo skóre IPI (International Prognostic Index) ≥ 3 a 76 % malo ochorenie v štádiu IV. Trvanie liečby (stredná hodnota = 17 týždňov) a trvanie follow-up (stredná hodnota = 40 mesiacov) bolo porovnateľné v oboch liečených skupinách. Medián 6 cyklov bolo podaných pacientom v oboch liečených skupinách, pričom 14 % pacientov v skupine BR-CAP a 17 % pacientov v skupine R-CHOP dostalo ďalšie 2 cykly. Väčšina pacientov v oboch skupinách ukončila liečbu, 80 % v skupine BR-CAP a 82 % v skupine R-CHOP. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 16:

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo štúdie LYM-3002

Výsledná účinnosť	BR-CAP	R-CHOP	
n: pacienti ITT	243	244	
Prežívanie bez progresie (IRC)^a			
Udalosti n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI) = 0,63 (0,50; 0,79)
Stredná hodnota ^c (95 % CI) (mesiace)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	<u>p-hodnota^d $\leq 0,001$</u>
Miera odpovede			

n: pacienti s hodnotiteľnou odpoveďou	229	228	
Celková kompletná odpoveď (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^c (95 % CI)=1.688 (1,148; 2,481) p-value ^g = 0,007
Celková rádiografická odpoveď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^c (95 % CI) = 1,428 (0,749; 2,722) p-hodnota ^g = 0,275

^a Na základe hodnotenia Nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) (len rádiografické údaje).

^b Odhad hazard ratio je založený na Coxovom modeli stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia. Hazard ratio < 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^c Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu funkcie prežitia.

^d Na základe log rank testu stratifikovanom podľa rizika IPI a štádia ochorenia.

^e Použil sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného odds ratio pre stratifikované tabuľky, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi. Odds ratio (OR) > 1 naznačuje výhodu pre BR-CAP.

^f Zahŕňa všetky CR + CRu, podľa IRC, kostnej drene a LDH.

^g P-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrant testu, s IPI rizikom a štádiom ochorenia ako stratifikačnými faktormi. h Zahŕňa všetky rádiografické CR+CRu+PR podľa IRC bez ohľadu na overenie podľa kostnej drene a LDH.

CR = kompletná odpoveď; CRu = kompletná odpoveď nepotvrdená; PR = čiastočná odpoveď; CI = interval spoľahlivosti, HR = hazard ratio; OR = odds ratio; ITT = s úmyslom liečby (z angl. intent to treat)

Stredná hodnota PFS bola podľa posúdenia skúšajúceho 30,7 mesiacov v skupine BR-CAP a 16,1 mesiacov v skupine R-CHOP (hazard ratio [HR] = 0,51; p < 0,001). Štatisticky významný prínos (p < 0,001) v prospech skupiny liečenej BR-CAP v porovnaní so skupinou R-CHOP bol pozorovaný pre TTP (stredná hodnota 30,5 verzus 16,1 mesiacov), TNT (stredná hodnota 44,5 verzus 24,8 mesiacov) a TFI (stredná hodnota 40,6 verzus 20,5 mesiacov). Stredná hodnota trvania kompletnej odpovede bola 42,1 mesiacov v skupine BR-CAP v porovnaní s 18 mesiacmi v skupine R-CHOP. Trvanie celkovej odpovede bolo o 21,4 mesiacov dlhšie v skupine BR-CAP (stredná hodnota 36,5 mesiacov verzus 15,1 mesiacov v skupine R-CHOP). Záverečná analýza OS bola vykonaná po mediáne sledovania 82 mesiacov. Medián OS bol 90,7 mesiaca pre skupinu BR-CAP v porovnaní s 55,7 mesiaca pre skupinu R-CHOP (HR = 0,66; p = 0,001). Pozorovaný konečný medián rozdielu v OS medzi dvoma uvedenými liečebnými skupinami bol 35 mesiacov.

Pacienti, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain)

Vykonala sa klinická štúdia fázy I/II na stanovenie bezpečnosti a účinnosti bortezomibu u pacientov, u ktorých bola predtým liečená amyloidóza ľahkých reťazcov (AL - light-chain). Počas štúdie sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné riziká a hlavne bortezomib nevyprovokoval poškodenie cieľového orgánu (srdce, obličky a pečeň). U 49 hodnotených pacientov, ktorým sa 60 podával 1,6 mg/m² jedenkrát za týždeň a 1,3 mg/m² dvakrát za týždeň, bola dosiahnutá 67,3 % celková odpoveď (vrátane 28,6 % kompletnej remisie (CR)) na základe merania hematologickej odpovede (M-proteín). Pri týchto dávkach bolo kombinované 1-ročné prežívanie 88,1 %.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s bortezomibom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v indikácii mnohopočetný myelóm a lymfóm z plášťových buniek (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Štúdia fázy II s jednou skupinou sledujúca aktivitu, bezpečnosť a farmakokinetiku, ktorú vykonala Children's Oncology Group, hodnotila aktivitu spôsobenú pridaním bortezomibu k opakovanej indukčnej chemoterapii viacerými látkami u pediatických a mladých dospelých pacientov s lymfatickými malignitami (pre-B bunková akútne lymfoblastická leukémia [ALL], T-bunková ALL a T-bunkový lymfoblastický lymfóm [LL]). Účinná opakovaná indukčná chemoterapia viacerými látkami bola podávaná v 3 blokoch. Bortezomib sa podával iba v Blokoch 1 a 2, aby sa predišlo potenciálnemu prekrytiu toxicít so súčasne podávanými liekmi v Bloku 3.

Kompletná odpoveď (CR) bola hodnotená na konci Bloku 1. U pacientov s B-ALL s relapsom do 18 mesiacov od diagnózy (n = 27) bola miera CR 67 % (95 % CI: 46, 84); miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 44 % (95 % CI: 26, 62). U pacientov s B-ALL s relapsom 18-36 mesiacov od

diagnózy (n = 33) bola miera CR 79 % (95 % CI: 61, 91) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 73 % (95 % CI: 54, 85). Miera CR u pacientov s prvým relapsom T bunkovej ALL (n = 22) bola 68 % (95 % CI: 45, 86) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 67 % (95 % CI: 42, 83). Hlásené údaje o účinnosti sa považujú za nepreukázateľné (pozri časť 4.2).

140 pacientov s ALL alebo LL bolo zaradených a hodnotených z hľadiska bezpečnosti; medián veku 10 rokov (rozpätie 1 až 26). Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné riziká, keď sa bortezomib pridal k štandardnému pediatrickému základnému režimu chemoterapie pre pre-B bunkovú ALL. Nasledovné nežiaduce reakcie (≥ 3 . stupňa) boli pozorované s vyššou incidenciou v liečebnom režime obsahujúcom bortezomib v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou, v ktorej sa základný režim podával samostatne: v Bloku 1 periférna senzorická neuropatia (3 % oproti 0 %); ileus (2,1 % oproti 0 %); hypoxia (8 % oproti 2 %). V tejto štúdii neboli k dispozícii žiadne informácie o možných následkoch alebo mierach zmiznutia periférnej neuropatie. Vyššie incidencie boli tiež zaznamenané v prípade infekcií s neutropéniou ≥ 3 . stupňa (24 % oproti 19 % v Bloku 1 a 22 % oproti 11 % v Bloku 2), zvýšenia ALT (17 % oproti 8 % v Bloku 2), hypokaliémie (18 % oproti 6 % v Bloku 1 a 21 % oproti 12 % v Bloku 2) a hyponatriémie (12 % oproti 5 % v Bloku 1 a 4 % oproti 0 v Bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznom boluse 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² dávky 11 pacientom s mnohopočetným myelómom a hodnotami klírensu kreatinínu vyššími ako 50 ml/min, boli priemerné maximálne koncentrácie bortezomibu v plazme po prvej dávke 57 a 112 ng/ml. Po nasledujúcich dávkach sa priemerné pozorované maximálne koncentrácie v plazme pohybovali od 67 do 106 ng/ml pri 1,0 mg/m² dávke a od 89 do 120 ng/ml pri 1,3 mg/m² dávke.

Po intravenóznom boluse alebo subkutánnej injekcii 1,3 mg/m² dávky pacientom s mnohopočetným myelómom (n = 14 v intravenóznnej skupine, n = 17 v subkutánnej skupine), úplná systémová expozícia po podaní opakovanej dávky (AUC_{last}) bola ekvivalentná pre subkutánne a intravenózne podania. C_{max} po subkutánnom podaní (20,4 ng/ml) bola nižšia ako po intravenóznom podaní (223 ng/ml). Stredný geometrický pomer AUC_{last} bol 0,99 a 90 % interval spoľahlivosti bol 80,18 % - 122,80 %.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) bortezomibu sa pohyboval v rozmedzí od 1 659 l do 3 294 l po jednorazovom alebo opakovanom intravenóznom podaní 1,0 mg/m² alebo 1,3 mg/m² pacientom s mnohopočetným myelómom. To svedčí o tom, že sa bortezomib široko distribuuje do periférnych tkanív. V koncentračnom rozmedzí bortezomibu od 0,01 do 1,0 µg/ml bola väzba na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* priemerne 82,9 %. Časť bortezomibu naviazaného na plazmatické proteíny nezávisela od koncentrácie.

Biotransformácia

In vitro štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene a ľudskej cDNA, ktorá indukuje izoenzýmy cytochrómu P450 naznačujú, že bortezomib je primárne metabolizovaný oxidáciou prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, 3A4, 2C19 a 1A2. Hlavnou metabolickou cestou je deborácia na dva deborované metabolity, ktoré sa nasledovne štiepia hydroxyláciou na niekoľko metabolitov. Deborované metabolity bortezomibu nevykazujú aktivitu ako inhibítory proteazómu 26S.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie (t_{1/2}) bortezomibu sa po viacnásobnej dávke pohyboval medzi 40 - 193 hodinami. Bortezomib je eliminovaný rýchlejšie po prvej dávke v porovnaní s nasledujúcimi dávkami. Priemerný celkový telesný klírens po prvej dávke bol 102 pre dávku 1,0 mg/m² a 112 l/h pre dávku 1,3 mg/m² a pohyboval sa v rozpätí od 15 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,0 mg/m² a od 18 do 32 l/h po opakovaných dávkach 1,3 mg/m².

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bortezomibu bol sledovaný v štúdií fázy I počas prvého liečebného cyklu, ktorá zahŕňala 61 pacientov najmä so solídnymi tumormi a s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene s dávkami bortezomibu v rozsahu od 0,5 do 1,3 mg/m². Pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, mierna porucha funkcie pečene nezmenila dávkou normalizovanú AUC bortezomibu. Hodnoty dávkou normalizovanej AUC však boli zvýšené o približne 60 % u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia úvodná dávka a týchto pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časť 4.2, tabuľku 6).

Porucha funkcie obličiek

Vykonala sa štúdia farmakokinetiky u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek, ktorí boli zaradení podľa ich hodnôt klírensu kreatinínu (CrCL) do nasledujúcich skupín: normálne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), mierne (CrCL = 40 - 59 ml/min/1,73 m², n = 10), stredné (CrCL = 20 - 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a závažné (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Do štúdie bola tiež zaradená skupina dialyzovaných pacientov (n = 8), ktorí dostali dávku po dialýze. Pacienti dostávali intravenózne dávky 0,7 až 1,3 mg/m² bortezomibu dvakrát týždenne. Expozícia bortezomibu (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) bola porovnateľná vo všetkých skupinách (pozri časť 4.2).

Vek

Farmakokinetika bortezomibu bola sledovaná po intravenóznom bolusovom podaní dávok 1,3 mg/m² dvakrát týždenne 104 pediatrickým pacientom (vo veku 2-16 rokov) s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) alebo akútnou myeloidnou leukémiou (AML). Na základe analýzy farmakokinetiky podľa populácie sa klírens bortezomibu zvyšoval so zvyšujúcim sa povrchom tela (BSA, z angl. body surface area). Geometrický priemer (% CV) klírensu bol 7,79 (25 %) l/hod/m², distribučný objem v ustálenom stave bol 834 (39 %) l/m² a polčas eliminácie bol 100 (44 %) hodín. Po korekcii vplyvu BSA nemali ďalšie demografické ukazovatele ako vek, telesná hmotnosť a pohlavie klinicky významný vplyv na klírens bortezomibu. BSA-normalizovaný klírens bortezomibu u pediatrických pacientov bol podobný ako klírens pozorovaný u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bortezomib mal pozitívnu klastogénnu aktivitu (štrukturálne chromozómové aberácie) v *in vitro* štúdiách hodnotiacich chromozómové aberácie ovariálnych buniek čínskych škrečkov (CHO, z angl. Chinese hamster ovary) pri nízkych koncentráciách 3,125 µg/ml, čo bola najnižšia hodnotená koncentrácia. Bortezomib nebol genotoxický pri *in vitro* testovaní na mutagenitu (Amesov test) a pri *in vivo* testovaní mikronukleu na myšiach.

Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch a králikoch ukázali embryo-fetálnu letalitu pri maternálne toxických dávkach, ale nezistila sa priama embryo-fetálna toxicita pri dávkach nižších ako maternálne toxických. Nerobili sa štúdie zamerané na plodnosť, ale sledovanie reprodukčného tkaniva sa robilo pri štúdiách celkovej toxicity. V 6-mesačnej štúdií na potkanoch boli pozorované degeneratívne účinky na semenníkoch a vaječníkoch. Preto je pravdepodobné, že bortezomib by mohol mať potenciálny účinok, buď na mužskú alebo ženskú plodnosť. Peri- a postnatálne vývojové štúdie sa nerobili.

Vo viac-cyklových štúdiách celkovej toxicity vykonaných na potkanoch a opiciach patrili k hlavným cieľovým orgánom tráviaci systém s prejavmi vracania a/alebo diarey; hematopoetické a lymfatické tkanivo s prejavom cytopénie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickú hypocelularitou kostnej drene; periférna neuropatia (pozorovaná na opiciach, myšiach a psoch) zahŕňajúca senzitivne nervové axóny a mierne zmeny na obličkách. Po ukončení liečby bolo možné u všetkých týchto cieľových orgánov pozorovať parciálnu až kompletnú úpravu.

Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že prienik bortezomibu hematoencefalickou bariérou je obmedzený, možná relevancia pre ľudí nie je známa.

Farmakologické štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti u opíc a psov po intravenózných dávkach

približne dvoj až trojnásobne vyšších ako odporúčaná klinická dávka v mg/m², sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie, znížením kontraktility, hypotenziou a úmrtím. U psov znížená srdcová kontraktilita a hypotenzia vyvolala akútnu odpoveď pozitívne inotropných alebo presorických látok. Okrem toho, v štúdiách u psov bolo pozorované mierne zvýšenie upraveného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita boli preukázané pre injekčnú liekovku ako aj polypropylénovú striekačku počas 8 hodín pri 25 °C/60 % relatívnej vlhkosti v tme.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť okamžite. Ak sa rekonštituovaný roztok nepoužije okamžite, za dobu a podmienky uchovávania lieku pred jeho použitím zodpovedá užívateľ a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak rekonštitúcia/riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bortezomib Glenmark 3,5 mg je zabalený v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke 10R (nominálny objem 10 ml) typu I s brómbutylovým gumeným uzáverom a modrým snímateľným vrchnáčikom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte pri manipulácii a príprave Bortezomibu Glenmark veľmi opatrný. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

Pri zaobchádzaní s Bortezomibom Glenmark sa musia prísne dodržiavať **aseptické techniky**, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní bortezomibu intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortezomib Glenmark 1 mg je určený len na intravenózne použitie, zatiaľ čo Bortezomib Glenmark 3,5 mg je určený na intravenózne alebo subkutánne použitie. Bortezomib Glenmark sa nemá podávať intratekálne.

Návod na rekonštitúciu

Bortezomib Glenmark musí byť rekonštituovaný zdravotníckym pracovníkom.

Intravenózna injekcia

Každá 10R (nominálny objem 10 ml) injekčná liekovka Bortezomibu Glenmark 3,5 mg sa musí rekonštituovať s 3,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 1 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je zafarbený, alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Subkutánna injekcia

Každá 10R (nominálny objem 10 ml) injekčná liekovka Bortezomibu Glenmark 3,5 mg sa musí rekonštituovať s 1,4 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rozpúšťanie lyofilizovaného prášku je ukončené za menej ako 2 minúty. Po rekonštitúcii každý ml roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu. Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný s výsledným pH od 4 do 7. Rekonštituovaný roztok sa musí pred podaním opticky skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené častice a či nie je sfarbený. Ak je zafarbený, alebo pozorujete prítomnosť častíc, rekonštituovaný roztok sa musí zlikvidovať.

Likvidácia

Bortezomib Glenmark je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0257/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021