

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bortega 3,5 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3,5 mg bortezomibu (ako ester kyseliny boritej s manitolom).
Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na subkutánnu injekciu obsahuje 2,5 mg bortezomibu.
Po rekonštitúcii, 1 ml roztoku na intravenóznou injekciu obsahuje 1 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

Bortega 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.

Bortega 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.

Bortega 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.

Bortega 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 sa musí začať a podávať pod dohľadom lekára, ktorý má kvalifikáciu a skúsenosti s liečbou onkologických pacientov, no Bortegu môže podávať aj zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti

s podávaním chemoterapeutických látok. Bortega musí byť rekonštituovaná zdravotníckym pracovníkom (pozri časť 6.6).

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

Monoterapia

Bortega 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 s Bortegou po potvrdení kompletnej terapeutickej odpovede. Tiež sa odporúča, aby pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu a nedosiahli kompletnú remisiu, absolvovali celkovo 8 cyklov liečby Bortegou. Medzi nasledujúcimi dávkami Bortegy má uplynúť aspoň 72 hodín.

Úpravy dávky počas liečby a reinitializácie liečby pri monoterapii

Liečba Bortegou 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 Bortegou 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 zväziť prerušenie liečby Bortegou, 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, majú byť liečení podľa údajov uvedených v tabuľke 1 (pozri časť 4.4).

Pacienti s pre-existujúcou ťažkou neuropatiou môžu byť liečení Bortegou len po starostlivom zvážení pomeru riziko/prínos 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 Bortegy na 1,0 mg/m ² alebo Zmeniť liečbu Bortegou na 1,3 mg/m ² jedenkrát za týždeň.
2. stupeň s bolesťou alebo 3. stupeň (závažné symptómy; limitujúce sebestačnosť v ADL***)	Prerušiť liečbu Bortegou do ústupu príznakov toxicity. Po ústupe príznakov toxicity opäť začať liečbu Bortegou, znížiť dávku na 0,7 mg/m ² na jedenkrát týždenne.
4. stupeň (život ohrozujúce dôsledky; indikovaná okamžitá intervencia) a/alebo ťažká autonómna neuropatia	Prerušiť liečbu Bortegou

* Na základe zmeny dávkovania v klinických štúdiách mnohopočetného myelómu fázy II a III a z postmarketingových 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

Bortega 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 Bortegy má uplynúť aspoň 72 hodín.

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín sa podáva v dávke 30 mg/m² v 4. deň terapeutického cyklu s Bortegou ako 1-hodinová intravenózna infúzia podávaná po injekcii Bortegy. 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

Bortega 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 Bortegy 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 s Bortegou.

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 Bortegy 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

Bortega 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 Bortega podáva dvakrát týždenne v 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. a 32. deň. V 5. – 9. cykle sa Bortega podáva jedenkrát týždenne v 1., 8., 22. a 29. deň. Medzi nasledujúcimi dávkami Bortegy má uplynúť aspoň 72 hodín.

Melfalan a prednizón sa podávajú perorálne v 1., 2., 3. a 4. deň prvého týždňa každého terapeutického cyklu s Bortegou. Podáva sa deväť terapeutických cyklov tejto kombinovanej liečby.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre Bortegu v kombinácii s melfalanom a prednizónom u pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom

Bortega 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) P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza
Bortega 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) P (60 mg/m ²)	1. deň	2. deň	3. deň	4. deň	-		pauza	--				pauza

B = Bortega; 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 Bortegou v kombinácii s melfalanom a prednizónom

Toxicita	Úprava alebo odloženie dávkovania
<i>Hematologická toxicita počas cyklu:</i> Ak pretrváva 4. stupeň neutropénie alebo trombocytopenie, alebo bola v predošlom cykle pozorovaná trombocytopenia s krvácaním	V ďalšom cykle zvážte zníženie dávky melfalanu o 25 %.
Ak je počet krvných doštičiek $\leq 30 \times 10^9/l$ alebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v deň, kedy má byť podaná Bortega (iný ako 1. deň)	Liečba Bortegou sa má odložiť.
Ak nie je podaných niekoľko dávok Bortegy v cykle (≥ 3 dávky počas podávania dvakrát týždenne alebo ≥ 2 dávky počas podávania jedenkrát týždenne)	Dávka Bortegy sa má znížiť o 1 úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² alebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)
Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity	Liečba Bortegou sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznížia na 1. stupeň alebo na počiatočnú úroveň. Potom možno liečbu Bortegou 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 Bortegou vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku Bortegy 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 (indukčná liečba)

Kombinovaná liečba s dexametazónom

Bortega 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 Bortegy 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 Bortegou.

Podávajú sa štyri terapeutické cykly tejto kombinovanej liečby.

Kombinovaná liečba s dexametazónom a talidomidom

Bortega 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 Bortegy 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 Bortegou.

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 Bortegou 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/m ²)		1., 4. deň	8., 11. deň	prestávka
Dx 40 mg		1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-
B + Dx + T	Cykly 1 až 4			
Týždeň	1	2	3	4
B (1,3 mg/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	prestávka	prestávka
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/m ²)	1., 4. deň	8., 11. deň	prestávka	prestávka
T 200 mg ^a	denne	denne	denne	denne
Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. deň	8., 9., 10., 11. deň	-	-

B = Bortega; 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 dávkovania lieku Bortega sa má dodržiavať úprava dávky podľa pokynov uvedených pre monoterapiu.

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

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

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

Bortega 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 Bortegou, pacientom s odpoveďou zaznamenanou prvýkrát v 6. cykle sa však môžu podať ďalšie dva cykly Bortegy. Medzi nasledujúcimi dávkami Bortegy má uplynúť aspoň 72 hodín.

Nasledujúce lieky sa podávajú intravenóznymi infúziami v 1. deň každého 3-týždňového terapeutického cyklu s Bortegou: 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 Bortegou.

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

Pred začatím nového cyklu liečby:

- Počet krvných doštičiek má byť $\geq 100\ 000$ buniek/ μ l a absolútny počet neutrofilov (ANC) 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 počiatočnú úroveň.

Liečba Bortegou sa musí odložiť pri objavení sa nehematologických toxicít ≥ 3 . stupňa považovaných za súvisiace s Bortegou (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 limbe trombocytopenie zvážiť transfúzia krvných doštičiek.

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

Toxicita	Úprava dávkovania alebo jej odloženie
<i>Hematologická toxicita</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropénia ≥ 3. stupňa s horúčkou, neuropénia 4. stupňa trvajúca via ako 7 dní, počet krvných doštičiek $< 10\ 000$ buniek/μl 	<p>Liečba Bortegou 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 Bortegou toxicita neustúpi tak, ako je definované vyššie, potom sa liečba Bortegou musí ukončiť • ak toxicita ustúpi, tj. pacient má ANC ≥ 750 buniek/μl a počet krvných doštičiek $\geq 25\ 000$ buniek/μl, liečbu Bortegou možno 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)
<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 podaná Bortega (iný ako 1. deň každého cyklu) 	Liečba Bortegou sa má odložiť.
<i>Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa považované za súvisiace s Bortegou</i>	Liečba Bortegou sa má odložiť, kým sa symptómy toxicity neznižia na 2. stupeň 2 alebo nižší. Potom možno liečbu Bortegou 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 Bortegou vyskytne neuropatická bolesť a/alebo periférna neuropatia, odložte a/alebo upravte dávku Bortegy tak, ako sa uvádza v tabuľke 1.

Navyše, keď sa Bortega 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, VcR-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 Bortegy zníženou na 0,7 mg/m² na injekciu počas prvého liečebného cyklu a má sa zvážiť nasledovné zvýšenie na 1,0 mg/m² alebo ďalšie zníženie na 0,5 mg/m² v závislosti od tolerability pacienta (pozri tabuľku 6 a časti 4.4 a 5.2).

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

Úroveň poruchy funkcie pečene*	Hladina bilirubínu	Hladiny SGOT (AST)	Úprava úvodnej dávky
Mierna	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Žiadna
	> 1,0 x – 1,5 x ULN	Každá	Žiadna
Stredne závažná	> 1,5 x – 3 x ULN	Každá	Znížte dávku Bortegy na 0,7 mg/m ² v prvom liečebnom cykle. Zvážte zvýšenie dávky na 1,0 mg/m ² alebo ďalšie zníženie dávky na 0,5 mg/m ² v nasledujúcich
Závažná	> 3 x ULN	Každá	

			cykloch v závislosti od tolerability pacienta.
--	--	--	--

Skratky: SGOT = sérová glutamát oxalacetát transamináza (z angl. serum glutamic oxaloacetic transaminase);

AST = aspartát aminotransferáza; 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 [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²), 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 (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Vzhľadom na to, že dialýza môže znížiť koncentrácie bortezomibu, Bortega sa má podávať až po ukončení dialýzy (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bortegy u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časti 5.1 a 5.2).

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1, ale nie je možné odporučiť dávkovanie.

Spôsob podávania

Bortega je určená na intravenózne alebo subkutánne podanie.

Bortega sa nemá podávať inými spôsobmi. Intratekálne podanie viedlo k úmrtiu.

Intravenózna injekcia

Bortega 3,5 mg rekonštituovaný roztok sa podáva ako 3-5 sekundový bolus intravenózne injekcie cez periférny alebo centrálny intravenózny katéter s následným prepláchnutím injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného. Medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami Bortegy má uplynúť minimálne 72 hodín.

Subkutánna injekcia

Bortega rekonštituovaný roztok sa podáva subkutánne do stehna (vpravo alebo vľavo) 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 Bortegy vyskytnú lokálne reakcie v mieste podania, odporúča sa podať Bortegu buď subkutánne s nižšou koncentráciou (Bortega rekonštituovaný na 1 mg/ml namiesto 2,5 mg/ml), alebo prejsť na podávanie lieku intravenózne.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 Bortega 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 Bortega podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby Bortegou 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. Bortega je určená na intravenózne alebo subkutánne podanie. Bortega sa nemá podávať intratekálne.

Gastrointestinálna toxicita

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

Hematologická toxicita

Liečba Bortegou sa veľmi často spája s hematologickou toxicitou (trombocytopénia, 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 (VcR-CAP) bola jednou z najčastejších hematologických toxicít tranzitórna trombocytopénia. Počet krvných doštičiek bol najnižší v 11. deň každého terapeutického cyklu s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. Nedokázala sa kumulatívna trombocytopénia. 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 trombocytopénie s počtom trombocytov pred začiatkom liečby: u pacientov s východiskovou hodnotou trombocytov < 75 000/μl, malo počas štúdie 90 % z 21 pacientov počet ≤ 25 000/μl, vrátane 14 % pacientov s < 10 000/μl, naproti tomu s východiskovou hodnotou trombocytov > 75 000/μl, iba 14 % z 309 pacientov malo počas štúdie počet ≤ 25 000/μl.

U pacientov s MCL (štúdia LYM-3002) bola vyššia incidencia (56,7 % oproti 5,8 %) trombocytopénie ≥ 3. stupňa v skupine liečenej bortezomibom (VcR-CAP) v porovnaní so skupinou neliečenou bortezomibom (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 VcR-CAP a 5,0 % v skupine R-CHOP) ako aj prípadov krvácania 3. a vyššieho stupňa (VcR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). V skupine VcR-CAP, 22,5 % pacientov dostalo transfúzie krvných doštičiek v porovnaní s 2,9 % pacientov v skupine R-CHOP.

V súvislosti s liečbou bortezomibom bolo hlásené gastrointestinálne krvácanie a krvácanie do mozgu. Z toho dôvodu sa má sledovať počet trombocytov pred každou dávkou Bortegy. Ak je počet trombocytov < 25 000/μl, alebo ak je v prípade kombinovanej liečby s melfalanom a prednizónom počet trombocytov ≤ 30 000/μl, terapia Bortegou sa má zastaviť (pozri časť 4.2). Má sa starostlivo zvážiť prínos liečby oproti možnému riziku, predovšetkým v prípade strednej až ťažkej trombocytopénie a rizikových faktorov krvácania.

Počas liečby Bortegou 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 s bortezomibom a zvyčajne sa upravil na východiskovú hodnotu pri ďalšom cykle. V štúdiu LYM-3002 bola podpora faktorom stimulujúcim kolónie podaná 78 % pacientov v skupine VcR-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 zväziť profylaktické použitie faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov (pozri časť 4.2).

Reaktivácia vírusu herpes zoster

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

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

Reaktivácia a infekcia vírusom hepatitídy B (HBV)

Keď sa rituximab užíva v kombinácii s Bortegou, 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 Bortegou. Má sa zväziť antivírusová profylaxia. Ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností rituximabu.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených borteomibom 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 borteomibu. 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 Bortegou.

Periférna neuropatia

Liečba borteomibom je veľmi často spojená s periférnou neuropatiou, ktorá je prevažne senzorickejšia. Napriek tomu boli hlásené prípady vážnej motorickej neuropatie so senzorickejšou 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 s 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, schémy alebo cesty podania na subkutánnu (pozri časť 4.2). Neuropatia sa zvládla podpornou starostlivosťou a inou liečbou.

U pacientov dostávajúcich Bortegu 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 bortezomibom 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 bortezomibom (podávaným intravenózne), nemali známky ortostatickej hypotenzie pred liečbou bortezomibom. 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 bortezomibu. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku je neznámy, čiastočne však môže vzniknúť v dôsledku autonómnej neuropatie. Autonómna neuropatia môže byť spojená s bortezomibom alebo bortezomib 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 bortezomibom 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 PRES, treba ukončiť podávanie Bortegy.

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.

Pľúcne 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 Bortegou 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 bortezomib 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 Bortegy 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, hyperbilirubinému 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 malígne 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.

Súčasné 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. Podávanie Bortegy sa má prerušiť, ak sa vyskytnú ťažké reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok ketokonazolu, silného CYP3A4 inhibítora, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), preukázala priemerný nárast AUC borteomibu 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 borteomib v kombinácii so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, ritonavir).

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

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok rifampicínu, silného induktora CYP3A4, na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne), potvrdila priemernú redukciu AUC borteomibu o 45 % na základe údajov od 6 pacientov. Súčasné užívanie borteomibu 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 borteomibu (podávaného intravenózne), sa nezistil žiadny významný účinok na farmakokinetiku borteomibu na základe údajov od 7 pacientov.

Interakčná štúdia, ktorá hodnotila účinok melfalanu-prednizónu na farmakokinetiku borteomibu (podávaného intravenózne) dokázala priemerný 17 % nárast AUC borteomibu 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, ktorí dostávajú borteomib, 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 borteomibu.

Teratogénny potenciál borteomibu nebol doteraz úplne preskúmaný.

V predklinických štúdiách nemal borteomib 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 borteomibu na pôrodnosť alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Bortega sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu borteomibom. Ak sa Bortega 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 liek Bortega 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 Bortegou prerušené.

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bortega má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Bortegou sa môže vyskytnúť veľmi často únava, často závraty, menej často synkopa a ortostatická/posturálna hypotenzia alebo často rozmazané videnie. Preto pacienti musia byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov a musia byť informovaní, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak zaznamenajú tieto príznaky (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby bortezomibom sú nauzea, diareja, zápcha, vracanie, únava, pyrexia, trombocytopénia, 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 v tabuľke 7 investigátori predpokladali minimálne možný alebo pravdepodobný kauzálny vzťah k bortezomibu. Tieto nežiaduce reakcie sú založené na zjednotenom súbore údajov od 5476 pacientov, z ktorých bolo 3996 pacientov liečených dávkou 1,3 mg/m² bortezomibu a uvádzajú sa v tabuľke 7. Celkovo sa bortezomib podával za účelom liečby mnohopočetného myelómu 3974 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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 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 skúšaníach a všetky nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu[#]

Trieda orgánových systémov	Incidenca	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	herpes zoster (vrátane diseminovaného a oftalmického), pneumónia*, herpes simplex*,

	Menej časté	plesňová infekcia* infekcia*, bakteriálna infekcia*, vírusová infekcia*, 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 Časté Menej časté Zriedkavé	trombocytopénia*, neutropénia*, anémia* leukopénia*, lymfopénia* pancytopénia*, febrilná neutropénia, koagulopatia*, leukocytóza*, lymfadenopatia, hemolytická anémia# diseminovaná intravaskulárna koagulácia, trombocytóza*, syndróm hyperviskozity, bližšie nešpecifikovaná porucha krvných doštičiek, trombotická mikroangiopatia (vrátane trombocytopenickej purpury*, bližšie nešpecifikovaná porucha krvi, hemoragická diatéza, infiltrácia lymfocytov
Poruchy imunitného systému	Menej časté Zriedkavé	angioedém#, hypersenzitivita* anafylaktický šok, amyloidóza, imunokomplexom sprostredkovaná reakcia typu III
Poruchy endokrinného systému	Menej časté Zriedkavé	Cushingov syndróm*, hypertyroidizmus*, nedostatočná sekrécia antidiuretického hormónu hypotyroidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	znížená chuť do jedla dehydratácia, hypokaliémia*, hyponatriémia*, abnormálne hodnoty glukózy v krvi*, hypokalciiémia*, abnormalita enzýmov* syndróm lýzy tumoru, nedostatočné prospievanie*, hypomagneziémia*, hypofosfatémia*, hyperkaliémia*, hyperkalciiémia*, hypernatriémia*, abnormálna hladina kyseliny močovej*, diabetes mellitus*, zadržiavanie tekutín 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

Poruchy oka	Časté Menej časté Zriedkavé	opuch oka*, abnormálne videnie*, konjunktivitída* očná hemorágia*, infekcia očného viečka*, chalazión#, blefaritída# zápal oka*, diplopia, suchosť oka*, podráždenie oka*, bolesť oka, zvýšené slzenie, výtok z oka, 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 Menej časté Zriedkavé	vertigo* dysakúzia (vrátane tinnitu)*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty), ušný diskomfort* krvácenie ucha, vestibulárna neuronitída, bližšie nešpecifikovaná porucha ucha
Psychické poruchy	Časté Menej časté Zriedkavé	poruchy nálady*, úzkostné poruchy*, poruchy spánku* duševné poruchy*, halucinácie*, psychické poruchy*, zmätenosť*, nepokoj samovražedné myšlienky*, porucha* prispôsobenia sa, delírium, pokles sexuálnej túžby
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	neuropatie*, periférna senzoričná neuropatia, dysestézia*, neuralgia* motorická neuropatia, strata vedomia (vrátane synkopy), točenie hlavy*, dysgeúzia*, letargia, bolesť hlavy* tremor, periférna senzomotorická neuropatia, dyskinézia*, poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy*, strata pamäti (s výnimkou demencie)*, encefalopatia*, posteriórny reverzibilný encefalopatický syndróm#, neurotoxická, epilepsia*, postherpetická neuralgia, porucha reči*, syndróm nepokojných nôh, migréna, ischias, porucha pozornosti, neprirodzené reflexy*, parosmia 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, Guillainov-Barrého syndróm#, demyelinizačná polyneuropatia#
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	srdcová tamponáda#, kardiopulmonálna zástava*, srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), zlyhanie srdca

	Zriedkavé	(vrátane ľavého a pravého ventrikulárneho zlyhania)*, arytmia*, tachykardia*, palpitácie, angína pectoris, perikarditída* (vrátane perikardiálneho výpotku), kardiomyopatia*, ventrikulárna dysfunkcia*, bradykardia 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 Menej časté Zriedkavé	hypotenzia*, ortostatická hypotenzia, hypertenzia* cerebrovaskulárna príhoda#, hlboká žilová trombóza*, hemorágia*, tromboflebitída (vrátane povrchovej), kolaps obehového systému (vrátane hypovolemického šoku), flebitída, sčervenanie*, hematóm (vrátane perirenálneho)*, nedostatečná periférna cirkulácia*, vaskulitída, hyperémia (vrátane očnej)* periférna embólia, lymfoedém, bledosť, erytromelalgia, vazodilatácia, zmena zafarbenia žily, žilová nedostatočnosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté Zriedkavé	dyspnoe*, epistaxa, infekcia horných/dolných dýchacích ciest*, kašeľ* 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 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 pečene a žlčových ciest	Časté Menej časté Zriedkavé	abnormalita pečňového enzýmu* hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene), hepatitída*, cholestáza zlyhanie pečene, hepatomegália, Buddov-Chiariho syndróm, cytomegalovírusová hepatitída, krvácanie pečene, cholelitiáza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté	nauzea a príznaky vracania*, diareja*, zápcha gastrointestinálne krvácanie (vrátane krvácania zo slizníc)*, dyspepsia, stomatitída*, abdominálna distenzia, orofaryngeálna bolesť*, abdominálna bolesť (vrátane gastrointestinálnej bolesti a bolesti sleziny)*, ochorenia úst*, flatulencia pankreatitída (vrátane chronickej)*, hemateméza,

	Zriedkavé	opuch pery*, gastrointestinálna obštrukcia (vrátane ilea)*, abdominálny diskomfort, ulcerácie v ústach*, enteritída*, gastritída*, krvácanie d'asiem, refluxná choroba pažeráka*, kolitída (vrátane kolitidy clostridium difficile)*, ischemická kolitída#, gastrointestinálny zápal*, dysfágia, syndrom dráždivého čreva, bližšie nešpecifikovaná gastrointestinálna porucha, povlak na jazyku, porucha gastrointestinálnej motility*, porucha slinnej žľazy* akútna pankreatitída, peritonitída*, opuch jazyka*, ascites, ezofagitída, cheilitída, inkontinencia stolice, atónia análného sfinktera, fekalóm, gastrointestinálna ulcerácia a perforácia*, hypertrofia d'asiem, 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 kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé	vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá koža multiformný erytém, urtikária, akútna febrilná neutrofilná dermatóza, toxická kožná erupcia, toxická epidermálna nekrolýza#, Stevensov-Johnsonov syndróm#, dermatitída*, ochorenie vlasov*, petechie, ekchymóza, kožné lézie, purpura, zdurenie kože*, psoriáza, hyperhidróza, nočné potenie, dekubitálny vred#, akné*, pľuzgier*, porucha pigmentácie* reakcia kože, Jessnerova lymfocytová infiltračia, syndrom palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, subkutánna hemorágia, retikulárne sčervenanie kože, stvrdnutie kože, papula, fotosenzitívna reakcia, seborea, studený pot, bližšie nešpecifikovaná kožná porucha, erytróza, kožný vred, ochorenie nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	muskuloskeletálna bolesť* svalové spazmy*, bolesť končatín, svalová slabosť záškľby svalov, opuch kĺbov, artritída*, stuhnutie kĺbov, myopatie*, pocit ťažoby rabdomyolýza, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, fistula, kĺbová efúzia, bolesť čeľuste, porucha kostí, infekcia a zápaly muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva, synoviálna cysta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Menej časté Zriedkavé	poškodenie obličiek* akútne zlyhanie obličiek, chronické zlyhanie obličiek*, infekcia močových ciest*, prejavy a príznaky močových ciest, hematuria*, retencia moču, porucha močenia*, proteinúria, azotémia, oligúria*, polakizúria podráždenie močového mechúra
Poruchy reprodukčného	Menej časté	vaginálna hemorágia, genitálna bolesť*, erektilná dysfunkcia

systému a prsníkov	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 Časté Menej časté Zriedkavé	pyrexia*, únava, asténia opuch (vrátane periférneho), zimnica, bolesť*, nevoľnosť* 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* 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 Menej časté Zriedkavé	zníženie telesnej hmotnosti hyperbilirubinémia*, abnormálne výsledky analýzy proteínov*, zvýšenie telesnej hmotnosti, abnormálne výsledky krvných testov*, zvýšenie C-reaktívneho proteínu 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 Zriedkavé	pád, pomliaždenie reakcie na transfúziu, zlomeniny*, zimnica*, poranenie tváre, poranenie kĺbov*, popáleniny*, lacerácia, procedurálna bolesť, poranenia žiarením*
Chirurgické a liečebné postupy	Zriedkavé	aktivácia makrofágov

NOS – bližšie neurčené

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

Postmarketingové hlásenia bez ohľadu na indikáciu

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

Bezpečnostný profil bortezomibu u 240 pacientov s MCL liečených bortezomibom v dávke 1,3 mg/m² v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (VcR-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 (VcR-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 $\geq 5\%$ 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 $\geq 1\%$ incidenciou, podobnou alebo vyššou incidenciou v skupine VcR-CAP a s minimálne možným alebo pravdepodobným kauzálnym vzťahom k zložkám použitým v skupine VcR-CAP, sú vymenované v tabuľke 8 nižšie. Zahrnuté sú tiež nežiaduce reakcie na liek identifikované v skupine VcR-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 plášťových buniek liečených s VcR-CAP v klinickom skúšaní

Trieda orgánových systémov	Incidencia	Nežiaduca reakcia
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	trombocytopenia*, febrilná neutropénia, neutropénia*, leukopénia*, anémia*, lymfopénia*
	Menej časté	pancytopenia*
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 systému	Veľmi časté	periférna senzorická neuropatia, dysestézia*, neuralgia*
	Časté	neuropatie*, motorická neuropatia*, strata vedomia (vrátane synkopy), encefalopatia*, periférna senzomotorická neuropatia, točenie hlavy*, dysgeúzia*, autonómna neuropatia
	Menej časté	nerovnováha autonómneho nervového systému
Poruchy oka	Časté	abnormálne videnie*

Poruchy ucha a labyrintu	Časté Menej časté	dysakúzia (vrátane tinnitu)* vertigo*, porucha sluchu (až do a vrátane hluchoty)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté Menej časté	srdcová fibrilácia (vrátane atriálnej), arytmia*, zlyhanie srdca (vrátane ľavého a pravého ventrikulárneho zlyhania)*, ischémia myokardu, ventrikulárna dysfunkcia* kardiovaskulárna porucha (vrátane kardiogénneho šoku)
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia*, hypotenzia*, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Menej časté	dyspnoe*, kašeľ*, čkanie syndróm akútneho respiračného zlyhania, pľúcna embólia, pneumonitída, pľúcna hypertenzia, pľúcny edém (vrátane akútneho)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Menej časté	nauzea a príznaky vracania*, diarea*, stomatitída*, zápcha 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* kolitída (vrátane kolitídy clostridium difficile)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté Menej časté	hepatotoxicita (vrátane poruchy pečene) zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Časté	ochorenie vlasov* 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 Časté	pyrexia*, únava, astémia 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 Vc+M+P. Incidencia herpes zoster v ramene Vc+M+P bola 17 % u pacientov, ktorým nebola podávaná antivírusová profylaxia, v porovnaní s 3 % u pacientov, ktorým bola podávaná antivírusová profylaxia.

Lymfóm z plášt'ových buniek

Antivírusová profylaxia bola podaná 137 z 240 pacientov (57 %) v skupine s VcR-CAP. V skupine VcR-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 plášt'ových buniek**

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

Periférna neuropatia v kombinovanej liečbe**Mnohopočetný myelóm**

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

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

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

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

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

Lymfóm z plášt'ových buniek

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

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

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

VcR-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 VcR-CAP a R-CHOP, podiel závažných nežiaducich účinkov bol 68 % v skupine VcR-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 zápcha (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.

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: L01XX32.

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 ubikvitinované 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- κ B). Inhibícia proteazómu vedie k zastaveniu bunkového cyklu a apoptóze. NF- κ B je transkripčný faktor, ktorého aktivácia je potrebná v mnohých aspektoch tumorigenézy, 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 proapoptické 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 Vc+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 Vc+M+P (miera rizika = 0,695, $p = 0,00043$), napriek následnej liečbe zahŕňajúcej režimy na báze bortezomibu. Stredná hodnota prežívania pre skupinu Vc+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 (úmrtia) 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 u CR + PR		
Stredná hodnota	1,4 mo	4,2 mo
Stredná^a hodnota 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: β2-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: β2-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 vylučovania

* 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

Vykonal 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 mnohopočetným 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

Ciele	BDx	VDDx	OR; 95 % CI; p-hodnota ^a
IFM-2005-01	n = 240 (ITT populácia)	n = 242 (ITT populácia)	
RR (post-indukčná) *CR + nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI)	14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (post-transplantačná) ^b CR + nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 % CI)	37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001 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); 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 autolónna 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 % 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 populácia)	n = 127 (ITT populácia)	
*RR (post-indukčná)			

CR + nCR CR + nCR + PR % (95 % CI)	49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*RR (post-transplantačná) CR + nCR CR + nCR + PR % (95 % CI)	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

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 porovnávacej štúdii 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 štúdii 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 štúdii 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 odporúčaní komisie pre monitorovanie dát zastavená a všetkým pacientom randomizovaným na dexametazón bol potom poskytnutý bortezomib 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 v skupine s bortezomibom.

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 bortezomib. Bez ohľadu na počiatkové hladiny β2-mikroglobulínu, všetky parametre účinnosti (čas do progresie a celkové prežitie, ako aj počet odpovedí) boli výrazne zlepšené v skupine s bortezomibom.

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 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 štúdie fázy III (APEX) a fázy II

	fáza III	fáza III	fáza III	fáza II
	Všetci pacienti	1 predchádzajúca	> 1 predchádzajúca	≥ 2

			liečba		liečba		predchádzajúce liečby
	B	Dex	B	Dex	B	Dex	
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 štúdiu fázy II, ktorí nedosiahli optimálnu odpoveď na liečbu bortezomibom v monoterapii, mohli dostávať vysoké dávky dexametazónu spolu s 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 subkutánne a intravenózne podanie (tabuľka 15).

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

	Bortezomib intravenózne rameno	Bortezomib subkutánne 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	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 IV ramene.

^b do štúdie bolo zaradených 222 subjektov; 221 subjektov bolo liečených 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 bortezomibom 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 sledovania 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 liekom VELCADE v monoterapii a 33,0 mesiacov (95 % CI; 28,9-37,1 mesiacov) u pacientov liečených kombinovanou liečbou VELCADE plus pegylovaný lipozomálny doxorubicín.

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. bortezomib v kombinácii s dexametazónom) a pacienti z porovnáwanej skupiny (napr. bortezomib) 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 sto dvadsať sedem 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 bortezomib 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 s 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 plášťových buniek (MCL)

Štúdia LYM-3002 bola randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť kombinácie bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicínu a prednizónu (VcR-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 VcR-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; cyklofosfamid 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 s bortezomibom. 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 VcR-CAP a 17 % pacientov v skupine R-CHOP dostalo ďalšie 2 cykly. Väčšina pacientov v oboch skupinách ukončila liečbu, 80 % v skupine VcR-CAP a 82 % v skupine R-CHOP. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 16:

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo štúdie LYM-3002

Výsledná účinnosť	VcR-CAP	R-CHOP	
n: všetci zaradení pacienti (ITT populácia)	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)	p-hodnota ^d < 0,001
Miera odpovede			
n: pacienti s hodnotiteľnou odpoveďou	229	228	
Celková kompletná odpoveď (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95 % CI) = 1,688 (1,148; 2,481) p-hodnota ^g = 0,007
Celková rádiografická odpoveď (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (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 VcR-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 VcR-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. intention to treat)

Stredná hodnota PFS bola podľa posúdenia skúšajúceho 30,7 mesiacov v skupine VcR-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 VcR-CAP v porovnaní so skupinou R-CHOP bol pozorovaný pre TTP (stredná hodnota 30,5 verus 16,1 mesiacov), TNT (stredná hodnota 44,5 verus 24,8 mesiacov) a TFI (stredná hodnota 40,6 verus 20,5 mesiacov). Stredná hodnota trvania kompletnej odpovede bola 42,1 mesiacov v skupine VcR-CAP v porovnaní s 18 mesiacmi v skupine R-CHOP. Trvanie celkovej odpovede bolo o 21,4 mesiacov dlhšie v skupine VcR-CAP (stredná hodnota 36,5 mesiacov verus 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 VcR-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 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 %.

Pediatická 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).

V jednoramennej klinickej štúdií účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky fázy II vykonanej Children's Oncology Group bola hodnotená účinnosť prídavku bortezomibu ku kombinovanej opakovanej indukčnej chemoterapii u detí a dospelých pacientov s lymfoidnými malignitami (pre B-bunečnú formu akútnej lymfoblastovej leukémie [ALL] s T-bunečnou ALL a T-lymfoblastickým lymfómom [LL]). Účinný reindukčný kombinovaný režim chemoterapie bol aplikovaný v 3 blokoch. Bortezomib bol podávaný iba v Bloku 1 a 2, aby sa zabránilo prípadnému prekryvaniu toxických účinkov so súbežne podávanými liekmi v Bloku 3.

Kompletná odpoveď (CR) bola hodnotená na konci Bloku 1. U B-ALL pacientov s recidívou v priebehu 18 mesiacov od stanovenia diagnózy ($n = 27$) bola miera CR 67% (95% CI: 46, 84); miera 4-mesačného prežívania bola 44% (95% CI: 26, 62). U B-ALL pacientov s relapsom 18-36 mesiacov od stanovenia diagnózy ($n = 33$), bola miera CR 79% (95% CI: 61, 91) a miera 4-mesačného prežívania bola 73% (95% CI: 54, 85). Miera CR v prvom relapse T-ALL pacientov ($n = 22$) bola 68% (95% CI: 45, 86) a miera 4-mesačného prežívania bez ochorenia bola 67% (95% CI: 42, 83). Údaje uvádzanej účinnosti sú považované za nepresvedčivé (pozri časť 4.2).

140 pacientov s ALL alebo LL bolo zaradených a hodnotených z hľadiska bezpečnosti; priemerný vek bol 10 rokov (rozmedzie 1 až 26). Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné riziká, keď sa bortezomib pridal k štandardnému pediatickému základnému režimu chemoterapie pre pre-B bunkovú ALL. Nasledujúce nežiaduce reakcie (stupeň ≥ 3) boli pozorované s vyššou incidenciou v liečebnom režime s

bortezomibom v porovnaní s historickou kontrolnou štúdiou, v ktorej bol len základný chemoterapeutický režim liečby: v Bloku 1 periférna senzorická neuropatia (3% oproti 0%); ileus (2,1% oproti 0%); hypoxia (8% oproti 2%). Žiadne informácie o možných následkoch alebo miere periférnej neuropatie neboli v tejto štúdii k dispozícii. Pozoroval sa vyšší výskyt infekcií u neutropénie stupňa ≥ 3 (24% oproti 19% v Bloku 1 a 22% oproti 11% v Bloku 2), zvýšenie ALT (17% oproti 8% v Bloku 2), hypokalémie (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 koncentráte 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 intravenóznej 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 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 izoenzymy 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 l/h 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 štúdii 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 charakterizovaná po intravenóznom bonusovom podaní dávky 1,3 mg/m² dvakrát týždenne 104 detským pacientom (2-16 rokov) s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) alebo akútnou myeloblastovou leukémiou (AML). Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky klírens bortezomibu sa zvyšuje s rastúcim povrchom tela (BSA). 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 efektu BSA, ďalšie demografické údaje, ako je vek, telesná hmotnosť a pohlavie nemajú klinicky významné účinky na klírens bortezomibu. BSA normalizovaný klírens bortezomibu u detských pacientov bola podobná ako 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 štúdii 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 cypenie periférnej krvi, atrofie lymfatického tkaniva a hematopoetickou 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)
dusík

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

Rekonštituovaný roztok sa má podať ihneď po príprave. Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku pred podaním sú v zodpovednosti užívateľa. Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku však bola preukázaná 8 hodín pri teplote 25 °C pri uchovávaní v originálnej injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke. Celkový čas uchovávania rekonštituovaného lieku pred podaním nemá presiahnuť 8 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčnú liekovku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená (typ 1) 8 ml injekčná liekovka so sivým brómbutylovým uzáverom a hliníkovým tesnením s plastovým uzáverom, s obsahom 3,5 mg bortezomibu. Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Bortezomib je cytotoxická látka. Preto buďte opatrní pri manipulácii a príprave Bortegy. Na ochranu pred kontaktom s pokožkou používajte rukavice a iný ochranný odev.

Aseptické techniky sa musia prísne dodržiavať pri zaobchádzaní s Bortegou, pretože liek neobsahuje žiadnu konzervačnú látku.

Po neúmyselnom podaní Bortegy intratekálne boli zaznamenané prípady úmrtia. Bortega 3,5 mg prášok na injekčný roztok je určený na intravenózne alebo subkutánne použitie. Bortega sa nemá podávať intratekálne.

Návod na rekonštitúciu

Bortega musí byť rekonštituovaná zdravotníckym pracovníkom.

Intravenózna injekcia

Jedna 8 ml injekčná liekovka Bortegy 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, jeden 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

Jedna 8 ml injekčná liekovka Bortegy 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, jeden 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

Bortega je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

HEATON k.s.
Na Pankráci 14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0293/15-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júl 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021