

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб EVER Pharma 2,5 mg/ml инжекционен разтвор
Bortezomib EVER Pharma 2.5 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб (*bortezomib*) (като манитол боронов естер) (*as a mannitol boronic ester*).

Всеки флакон с 1 ml инжекционен разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

Всеки флакон с 1,4 ml инжекционен разтвор съдържа 3,5 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

За подкожно инжектиране не е необходимо разреждане.

1 ml от инжекционния разтвор за подкожно приложение съдържа 2,5 mg бортезомиб.

За интравенозно инжектиране е необходимо разреждане.

След разреждане 1 ml от инжекционния разтвор за интравенозно приложение съдържа 1 mg бортезомиб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен до светложълт разтвор с pH 4,0 – 5,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бортезомиб EVER Pharma като монотерапия или в комбинация с пегилирана липозомна форма на доксорубицин или дексаметазон е показан за лечение на прогресиращ мултиплен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне един вид предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с мелфалан и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом, които са неподходящи за високодозна химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с дексаметазон или с дексаметазон и талидомид е показан за индукционно лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом, които са подходящи за високодозна химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван преди мантилоктен лимфом, които не са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220027
Разрешение №	65229 / 15-04-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на онкологични пациенти. Бортезомиб EVER Pharma може да се прилага от медицински специалист с опит при употребата на химиотерапевтични средства. Бортезомиб EVER Pharma трябва да се приготвя от медицински специалист (вж. точка 6.6).

Дозировка при лечение на прогресиращ мултиплен миелом (пациенти, които са получили поне едно предшестващо лечение)

Монотерапия

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в препоръчителна доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11 в 21-дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Препоръчва се пациентите да получат 2 цикъла с Бортезомиб EVER Pharma след потвърждаване на пълен отговор. Препоръчва се също пациентите с отговор, които не са постигнали пълна ремисия, да получават общо 8 цикъла на лечение с Бортезомиб EVER Pharma. Между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma трябва да изминат поне 72 часа.

Коригиране на дозата по време на лечението и подновяване на лечението при монотерапия

Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да бъде спряно при проява на каквато и да е нехематологична токсичност от Степен 3 или каквато и да е хематологична токсичност от Степен 4, с изключение на невропатия, както е изложено по-долу (вж. също точка 4.4). След отзвучаване на симптомите на токсичност, лечението с Бортезомиб EVER Pharma може да бъде започнато отново с доза, намалена с 25 % ($1,3 \text{ mg/m}^2$, намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$; $1,0 \text{ mg/m}^2$, намалена до $0,7 \text{ mg/m}^2$). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при прием на най-ниската доза, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Бортезомиб EVER Pharma, освен ако ползата от лечението не надвишава значително рисковете.

Невропатна болка и/или периферна невропатия

Пациентите, които изпитват свързана с бортезомиб невропатна болка и/или периферна невропатия, следва да бъдат лекувани, както е показано в Таблица 1 (вж. точка 4.4). Пациентите с предшестваща тежка невропатия могат да бъдат лекувани с Бортезомиб EVER Pharma само след внимателна оценка на съотношението риск/полза.

Таблица 1: Препоръчителни* корекции на дозата при невропатия, свързана с бортезомиб

Тежест на невропатията	Корекция на дозата
Степен 1 (асимптоматична; загуба на дълбоки сухожилни рефлексии или парестезия) без болка или загуба на функция	Не
Степен 1 с болка или Степен 2 (умерени симптоми; ограничаваща инструменталните ежедневни дейности (activities of daily living, ADL)**)	Понижение на дозата на Бортезомиб EVER Pharma до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или Промяна на схемата на лечение с Бортезомиб EVER Pharma на $1,3 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично
Степен 2 с болка или Степен 3 (тежки симптоми; ограничаваща ежедневните дейности по самообслужване ***)	Спиране на лечението с Бортезомиб EVER Pharma докато симптомите на токсичност не отзвучат. Когато токсичността отзвучи, възобновете лечението с Бортезомиб EVER Pharma и намалете дозата до $0,7 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка вегетативна невропатия	Прекратяване на терапията с Бортезомиб EVER Pharma

* Основава се на корекцията на дозата при проучвания на мултиплен миелом, фаза III



както и в постмаркетинговия опит. Степенуването е в съответствие със Степен на токсичност според общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт (CTCAE), версия 4.0.

**** Инструментални ежедневни дейности:** отнася се за приготвяне на храна, пазаруване на храни или дрехи, използване на телефон, работа с пари и др.;

***** Ежедневни дейности по самообслужване:** отнася се за къпане, обличане и събличане, хранене, използване на тоалетната, приемане на лекарствени продукти и незалежаване на легло.

Комбинирано лечение с пегилирана липозомна форма на доксорубицин

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или - след разреждане - като интравенозна инжекция в препоръчителна доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11 от 21-дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Пегилираната липозомна форма на доксорубицин се прилага в доза 30 mg/m^2 на ден 4 от цикъла на лечение с Бортезомиб EVER Pharma като едночасова интравенозна инфузия след приложението на инжекцията с Бортезомиб EVER Pharma. Може да се приложат до 8 цикъла комбинирано лечение, стига заболяването да не прогресира и пациентите да понасят лечението. Пациентите, постигнали пълен отговор, може да продължат лечението с още поне 2 цикъла след първите данни за пълен отговор, дори ако това налага лечение с повече от 8 цикъла. Пациентите, чиито нива на парапротеин продължават да се понижават и след 8 цикъла, също може да продължат, стига да понасят лечението и да продължават да се повлияват от него.

За допълнителна информация относно пегилираната липозомна форма на доксорубицин вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Комбинация с дексаметазон

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в препоръчителна доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11 в 21-дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 20 mg на ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от цикъла на лечение с Бортезомиб EVER Pharma.

Пациентите, постигнали отговор или стабилизиране на заболяването след 4 цикъла от комбинираното лечение, може да продължат да приемат същата комбинация за не повече от 4 допълнителни цикъла.

За допълнителна информация относно дексаметазон вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Коригиране на дозата при комбинирана терапия при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом

За коригиране на дозата Бортезомиб EVER Pharma при комбинирана терапия следвайте указанията за коригиране на дозата, описани в монотерапия по-горе.

Дозировка при нелекувани преди пациенти с мултиплен миелом, които са неподходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки

Комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в комбинация с перорално приложен мелфалан и преднизон, както е показано в Таблица 2. Един 6-седмичен период се счита за цикъл на лечение.



Бортезомиб EVER Pharma се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32, а в цикли 5-9 веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Мелфалан и преднизон трябва да се прилагат перорално на ден 1, 2, 3 и 4 през първата седмица на всеки цикъл на лечение с Бортезомиб EVER Pharma.

Прилагат се девет цикъла на лечение с тази комбинирана терапия.

Таблица 2: Препоръчителна дозировка за Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с мелфалан и преднизон

Два пъти седмично Бортезомиб EVER Pharma (цикли 1 - 4)												
Седмица	1				2		3	4		5		6
В (1,3 mg/m ²)	Ден 1	--	--	Ден 4	Ден 8	Ден 11	Период на почивка	Ден 22	Ден 25	Ден 29	Ден 32	Период на почивка
М (9 mg/m ²) Р (60 mg/m ²)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--	--	Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка
Веднъж седмично Бортезомиб EVER Pharma (цикли 5 - 9)												
Седмица	1				2		3	4		5		6
В (1,3 mg/m ²)	Ден 1	--	--	--	Ден 8		Период на почивка	Ден 22		Ден 29		Период на почивка
М (9 mg/m ²) Р (60 mg/m ²)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--		Период на почивка	--		--		Период на почивка

В = бортезомиб, М = мелфалан, Р = преднизон

Коригиране на дозата по време на лечение и възобновяване на лечението с комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:

- броят на тромбоцитите трябва да е $\geq 70 \times 10^9/l$, а абсолютният брой на неутрофилите трябва да е $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до Степен 1 или до изходно ниво

Таблица 3: Корекции на дозата по време на последователни цикли на терапия с Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с мелфалан и преднизон

Токсичност	Корекция или отлагане на дозата
Хематологична токсичност по време на един цикъл:	Да се обмисли намаляване на дозата мелфалан с 25 % в следващия цикъл.
- Ако в предходния цикъл се наблюдава продължителна неутропения Степен 4 или тромбоцитопения или тромбоцитопения с кървене	
- Ако броят на тромбоцитите е $\leq 30 \times 10^9/l$ или абсолютният брой на неутрофилите е $\leq 0,75 \times 10^9/l$ в деня за прилагане на дозата Бортезомиб EVER Pharma (различен от ден 1)	Терапията с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прекрати
- Ако са пропуснати няколко дози Бортезомиб EVER Pharma в един цикъл (≥ 3 дози при приложение два пъти седмично или ≥ 2 дози при приложение веднъж седмично)	Дозата Бортезомиб EVER Pharma трябва да се намали с едно дозово ниво (от 1,3 mg/m ² на 0,7 mg/m ² или от 0,7 mg/m ² на 0,3 mg/m ²)



Нехематологична токсичност Степен ≥ 3	Терапията с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до Степен 1 или до изходно ниво. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб EVER Pharma с доза, намалена с едно дозово ниво (от $1,3 \text{ mg/m}^2$ на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на $0,7 \text{ mg/m}^2$). При свързана с употребата на Бортезомиб EVER Pharma невропатна болка и/или при периферна невропатия прекратете и/или променете дозата Бортезомиб EVER Pharma, както е посочено в Таблица 1.
--	---

За допълнителна информация относно мелфалан и преднизон вижте съответните кратки характеристики на продукта.

Дозировка за нелекувани преди пациенти с мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки (индукционна терапия)

Комбинирана терапия с дексаметазон

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в препоръчителната доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11 в 21-дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от цикъла на лечение с Бортезомиб EVER Pharma.

Прилагат се четири цикъла на лечение от тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в препоръчителната доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 28-дневен цикъл на лечение. Този 4-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от цикъла на лечение с Бортезомиб EVER Pharma.

Талидомид се прилага перорално в дневна доза от 50 mg в дните 1-14 и ако се понася добре, дозата се увеличава до 100 mg в дните 15-28, след което може да се увеличи до 200 mg дневно от цикъл 2 (вж. Таблица 4).

Прилагат се четири цикъла на лечение с тази комбинирана терапия. Препоръчва се пациентите с поне частичен отговор да получат 2 допълнителни цикъла.



Таблица 4: Дозировка за комбинирана терапия с Бортезомиб EVER Pharma при пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоеетични стволови клетки

В+Dх	Цикли 1 до 4			
	Седмица	1	2	3
	В (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка
	Dх 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-
В+Dх+Т	Цикъл 1			
	Седмица	1	2	3
	В (1.3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка
	Т 50 mg	Дневно	Дневно	-
	Т 100 mg ^a	-	-	Дневно
	Dх 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-
	Цикли 2 до 4 ^б			
	В (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка
	Т 200 mg ^a	Дневно	Дневно	Дневно
	Dх 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-

В = бортезомиб; Dх = дексаметазон; Т = талидомид

^a Дозата на талидомид се увеличава до 100 mg от седмица 3 на цикъл 1 само при добра поносимост към дозата от 50 mg и на 200 mg от цикъл 2 до края при добра поносимост към дозата от 100 mg.

^б Пациентите, постигнали поне частичен отговор след 4 цикъла, може да получат до 6 цикъла на лечение

Коригиране на дозата за пациенти, подходящи за трансплантация

За коригиране на дозата на Бортезомиб EVER Pharma трябва да се следват препоръките за промяна на дозата, описани за монотерапията.

В допълнение, когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, в случай на токсичност трябва да се обмисли съответно намаляване на дозата според препоръките в кратките характеристики на тези продукти.

Дозировка при пациенти с нелекуван преди мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL)

Комбинирано лечение с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP)

Бортезомиб EVER Pharma се прилага като подкожна или – след разреждане – като интравенозна инжекция в препоръчителната доза 1,3 mg/m² телесна повърхност, два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11, последвано от 10-дневен период на почивка от ден 12 до 21. Този 3-седмичен период се счита за цикъл на лечение. Препоръчват се шест цикли с Бортезомиб EVER Pharma, въпреки че при пациенти с документиран отговор за първи път на цикъл 6 могат да бъдат приложени два допълнителни цикъла Бортезомиб EVER Pharma. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Следните лекарствени продукти се прилагат на ден 1 от всеки триседмичен цикъл на лечение с Бортезомиб EVER Pharma като интравенозни инфузии: ритуксимаб в доза 375 mg/m², циклофосфамид в доза 750 mg/m² и доксорубицин в доза 50 mg/m².

Преднизон се прилага перорално в доза от 100 mg/m² на ден 1, 2, 3, 4 и 5 на всеки цикъл на лечение с Бортезомиб EVER Pharma.



Коригиране на дозата по време на лечение при пациенти с нелекуван досега мантелноклетъчен лимфом

Преди началото на всеки нов цикъл от лечението:

- Броят на тромбоцитите трябва да е $\geq 100\,000$ клетки/ μl и абсолютният брой на неутрофилите (absolute neutrophils count, ANC) трябва да е $\geq 1\,500$ клетки/ μl
- Броят на тромбоцитите трябва да е $\geq 75\,000$ клетки/ μl при пациенти с инфилтрация на костния мозък или секвестрация на далака
- Хемоглобин $\geq 8\text{ g/dl}$
- Нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до степен 1 или до изходно ниво.

Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да бъде временно преустановено при поява на каквато и да е нехематологична токсичност Степен ≥ 3 , свързана с бортезомиб (с изключение на невропатия), или хематологична токсичност Степен ≥ 3 (вж. също точка 4.4). За коригиране на дозата вижте Таблица 5 по-долу.

Гранулоцит-колониостимулиращи фактори може да се прилагат при хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колониостимулиращи фактори следва да се обмисли в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечение. За лечение на тромбоцитопения трябва да обмисли трансфузия на тромбоцити, когато е клинично необходимо.

Таблица 5: Корекции на дозата по време на лечение на пациенти с нелекуван преди мантелноклетъчен лимфом

Токсичност	Промяна или отлагане на дозировката
Хематологична токсичност - неутропения $\geq$ Степен 3 с повишена температура, неутропения от Степен 4 с продължителност повече от 7 дни, брой тромбоцити $< 10\,000$ клетки/ μl	Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се преустанови за до 2 седмици, докато пациентът достигне ANC ≥ 750 клетки/ μl и брой на тромбоцитите $\geq 25\,000$ клетки/ μl . - Ако след преустановяване на Бортезомиб EVER Pharma токсичността не отзвучи, както е определено по-горе, тогава лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прекрати. - Ако токсичността отзвучи, т.е. пациентът има ANC ≥ 750 клетки/ μl и брой на тромбоцитите $\geq 25\,000$ клетки/ μl , лечението с Бортезомиб EVER Pharma може да се възобнови с доза, намалена с едно дозово ниво (от $1,3\text{ mg/m}^2$ на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на $0,7\text{ mg/m}^2$).
- Ако броят на тромбоцитите е $< 25\,000$ клетки/ μl или ANC е < 750 клетки/ μl в деня за прилагане на дозата Бортезомиб EVER Pharma (различен от Ден 1 на всеки цикъл)	Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прекрати



Нехематологична токсичност Степен ≥ 3 , за която се счита, че е свързана с Бортезомиб EVER Pharma

Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до Степен 2 или по-добра. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб EVER Pharma с доза, намалена с едно дозово ниво (от $1,3 \text{ mg/m}^2$ на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на $0,7 \text{ mg/m}^2$). При свързана с употребата на бортезомиб невропатна болка и/или периферна невропатия, прекратете и/или променете дозата Бортезомиб EVER Pharma, както е посочено в Таблица 1.

В допълнение, когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, подходящо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти трябва да се обмисли в случай на токсичност, в съответствие с препоръките в съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Старческа възраст

Няма доказателства, които предполагат необходимост от коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години с мултиплен миелом или с мантелноклетъчен лимфом.

Не са провеждани проучвания за употребата на бортезомиб при пациенти в старческа възраст с нелекуван преди мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Следователно не могат да се направят препоръки за дозировката при тази популация.

В проучване при пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом 42,9 % и 10,4 % от пациентите с експозиция на Бортезомиб EVER Pharma са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. При пациентите на възраст ≥ 75 години и двете схеми, BR-CAP и R-CHOP, се понасят по-тежко (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се нуждаят от коригиране на дозата и трябва да се лекуват съгласно препоръчителната доза. Пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане трябва да започнат лечение с намалена доза бортезомиб от $0,7 \text{ mg/m}^2$ на инжектиране по време на първия цикъл на лечение, като последващо повишаване на дозата до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или по-нататъшно намаляване на дозата до $0,5 \text{ mg/m}^2$ могат да обмислят въз основа на поносимостта на пациента (вж. Таблица 6 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 6: Препоръчително коригиране на началната доза Бортезомиб EVER Pharma при пациенти с чернодробно увреждане

Степен на чернодробното увреждане*	Ниво на билирубин	Нива на АсАТ	Коригиране на началната доза
Лека	$\leq 1,0 \times \text{ГГН}$	$> \text{ГГН}$	Не
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ГГН}$	Всяко	Не
Умерена	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ГГН}$	Всяко	Намаляване на дозата на Бортезомиб EVER Pharma до $0,7 \text{ mg/m}^2$ в първия цикъл на лечение. Обмислете повишаване на дозата до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или по-нататъшно намаляване на дозата до $0,5 \text{ mg/m}^2$ в следващите цикли въз основа на поносимостта на пациента.
Тежка	$> 3 \times \text{ГГН}$	Всяко	



Съкращения: АсАТ = аспартатаминотрансфераза; ГГН = горна граница на нормата

* На базата на класификация на работната група за органна дисфункция на националния раков институт за категоризиране на чернодробната недостатъчност (лека, умерена, тежка).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на бортезомиб не се повлиява при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); затова не е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти. Не е известно дали фармакокинетиката на бортезомиб се повлиява при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са подложени на диализа (CrCL $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Тъй като диализата може да понижи концентрациите на бортезомиб, Бортезомиб EVER Pharma трябва да се прилага след диализната процедура (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Бортезомиб EVER Pharma при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1 и 5.2). Наличните данни до момента са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Бортезомиб EVER Pharma се предлага като лекарствена форма за подкожно или - след разреждане - за интравенозно приложение. Бортезомиб EVER Pharma не трябва да се прилага чрез други пътища на приложение. Интратекалното приложение води до смърт.

Интравенозна инжекция

Бортезомиб EVER Pharma първо се разрежда до 1 mg/ml (вж. точка 6.6) и след разреждане се прилага като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър за 3-5 секунди, последвано от промивка с 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб EVER Pharma.

Подкожна инжекция

Бортезомиб EVER Pharma се прилага подкожно в областта на бедрата (дясното или лявото) или в корема (в лявата или дясната част). Разтворът трябва да се инжектира подкожно под ъгъл от 45° - 90° . Мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция.

Ако след подкожно инжектиране на Бортезомиб EVER Pharma се появят реакции на мястото на инжектиране, може да се прилага подкожно по-малко концентриран разтвор (1 mg/ml вместо $2,5 \text{ mg/ml}$) или се препоръчва преминаване към интравенозна инжекция.

Когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте кратката характеристика на тези продукти за указания за прилагане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към бор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остра дифузна инфилтративна болест на белите дробове и перикарда.

Когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, направете справка с техните Кратки характеристики за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратките характеристики на тези други лекарствени продукти.



преди започване на лечението с Бортезомиб EVER Pharma. При употребата на талидомид трябва да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция (вж. точка 4.6).

Инtrateкално приложение

Има случаи с летален изход при непреднамерено инtrateкално приложение на бортезомиб. Бортезомиб EVER Pharma е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб EVER Pharma не трябва да се прилага инtrateкално.

Стомашно-чревна токсичност

Стомашно-чревна токсичност, включително гадене, диария, повръщане и запек са много чести при лечение с бортезомиб. Има нечести съобщения за случаи на илеус (вж. точка 4.8), поради което пациентите, които имат запек трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Хематологична токсичност

Лечението с бортезомиб много често е свързано с хематологична токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия). В проучвания при пациенти с рецидив на мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб, и при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са лекувани с бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP), една от най-често срещаните прояви на хематологична токсичност е преходна тромбоцитопения. Тромбоцитите са най-ниски на Ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановяват до изходното ниво до следващия цикъл. Няма данни за кумулативна тромбоцитопения. Средният спад на броя на тромбоцитите е бил изчислен приблизително на 40 % от изходното ниво при проучвания с монотерапия на множествен миелом и на 50 % при проучване за MCL. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на тромбоцитите $< 75\,000/\mu\text{l}$, 90 % от 21 пациенти са имали брой $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ по време на проучването, включително 14 % $< 10\,000/\mu\text{l}$; за разлика от тези с изходно ниво $> 75\,000/\mu\text{l}$, при които само 14 % от 309 пациенти са имали брой $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ по време на проучването.

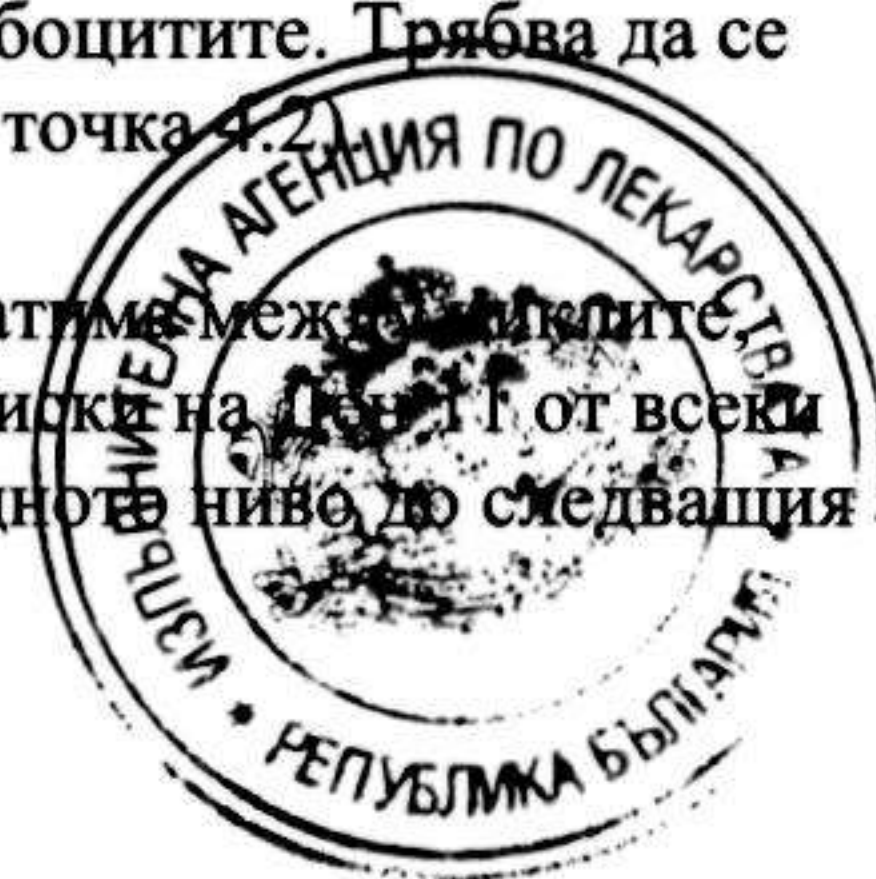
При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), честотата на тромбоцитопения от степен ≥ 3 е била по-висока (56,7 % спрямо 5,8 %) при групата на лечение с бортезомиб (BR-CAP) в сравнение с групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон [R-CHOP]). Двете групи на лечение са сходни по отношение на общата честота на събития на кървене от всички степени (6,3 % в групата на BR-CAP и 5,0 % в групата на R-CHOP), както и събития на кървене от Степен 3 и по-висока (BR-CAP: 4 пациенти [1,7 %]; R-CHOP: 3 пациенти [1,2 %]). В групата на BR-CAP 22,5 % от пациентите са получавали преливане на тромбоцити в сравнение с 2,9 % от пациентите в групата на R-CHOP.

При лечение с бортезомиб се съобщава за стомашно-чревен и интрацеребрален кръвоизлив. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява преди всяка доза Бортезомиб EVER Pharma. Лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва да се спре, когато броят на тромбоцитите е $< 25\,000/\mu\text{l}$, или в случай на комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (вж. точка 4.2).

Потенциалната полза спрямо риска от лечението трябва да се прецени внимателно, особено в случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рискови фактори за кървене.

По време на лечението с Бортезомиб EVER Pharma трябва често да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене, включително и броят на тромбоцитите. Трябва да се обмисли преливане на тромбоцити, когато е клинично необходимо (вж. точка 4.2).

При пациенти с MCL се наблюдава преходна неутропения, която е обратима между циклите без доказателства за кумулативна неутропения. Неутрофилите са най-ниски на Ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановяват до изходното ниво до следващия



цикъл. В проучване LYM-3002, колонистимулиращи фактори за подпомагане са дадени на 78 % от пациентите в групата на BR-CAP и на 61 % от пациентите в групата на R-CHOP. Тъй като пациентите с неутропения са с повишен риск от инфекции, те трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват своевременно. Гранулоцит-колонистимулиращи фактори може да се прилагат за хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика.

Профилактичната употреба на гранулоцит-колонистимулиращи фактори трябва да се обмисли в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечение (виж точка 4.2).

Реактивиране на херпес зостер вирус

При пациенти, лекувани с Бортезомиб EVER Pharma, се препоръчва противовирусна профилактика.

При проучване фаза III при пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом, общата честота на реактивирането на херпес зостер е по-висока при пациенти, лекувани с бортезомиб+мелфалан+преднизон в сравнение с тези на мелфалан+преднизон (съответно 14 % спрямо 4 %).

При пациенти с MCL (проучване LYM-3002) честотата на инфекция с херпес зостер е била 6,7 % в групата на BR-CAP и 1,2 % в групата на R-CHOP (виж точка 4.8).

Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит В (HBV)

Скрининг за HBV трябва винаги да се извършва при пациенти с риск от инфекция с HBV преди започване на лечението, когато ритуксимаб се използва в комбинация с Бортезомиб EVER Pharma. Носителите на вируса на хепатит В и пациенти с анамнеза за хепатит В трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични и лабораторни признаци на активна HBV инфекция по време на и след комбинирано лечение на ритуксимаб с Бортезомиб EVER Pharma. Трябва да се обмисли противовирусна профилактика. Вижте кратката характеристика на продукта ритуксимаб за повече информация.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Докладвани са много редки случаи на инфекция с вируса на John Cunningham (JC) с неизвестна причинно-следствена връзка при пациенти, лекувани с бортезомиб, водещи до ПМЛ и смърт. Пациентите с диагноза ПМЛ са имали предшестваща или съпътстваща имunosупресивна терапия. Повечето случаи на ПМЛ са диагностицирани в рамките на 12 месеца от първата доза бортезомиб. Пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали за всички нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, които могат да бъдат показателни за ПМЛ като част от диференциална диагноза за проблеми с ЦНС. Ако има съмнение за диагноза ПМЛ, пациентите трябва да бъдат насочени към специалист по ПМЛ и да се предприемат подходящи диагностични мерки за ПМЛ. Прекратете лечението с Бортезомиб EVER Pharma, ако се диагностицира ПМЛ.

Периферна невропатия

Лечението с бортезомиб много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна. Има обаче докладвани случаи на тежка моторна невропатия със или без сензорна периферна невропатия. Честотата на периферната невропатия се увеличава рано в курса на лечението и по време на цикъл 5 е наблюдаван пик.

Препоръчва се пациентите да бъдат внимателно проследявани за симптоми на невропатия като усещане за парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт, невропатична болка или слабост.

В проучване Фаза III, сравняващо бортезомиб, приложен интравенозно спрямо подкожно, честотата на възникване на събития на периферна невропатия от Степен 2 и по-висока е 26,4 % за групата на подкожни инжекции и 41 % за групата на интравенозни инжекции (p = 0,0124). Периферна



невропатия Степен ≥ 3 е възникнала при 6 % от пациентите в групата на подкожно приложение в сравнение с 16 % в групата на интравенозно приложение ($p = 0,0264$). Честотата на периферната невропатия от всички степени при интравенозно приложение на бортезомиб, в проучвания за интравенозно приложение на бортезомиб, исторически е по-ниска в сравнение с тази в проучването MMU-3021.

Пациентите с новопоявила се или влошаваща се периферна невропатия трябва да се подложат на неврологичен преглед и може да се наложи промяна на дозата, на схемата или преминаване към подкожно приложение (вж. точка 4.2). Невропатията се овладява с поддържащи грижи и друга терапия.

При пациенти, приемащи бортезомиб в комбинация с лекарствени продукти, за които е установено, че имат връзка с невропатията (напр. талидомид) трябва да се предвиди ранен и редовен мониторинг за симптоми на невропатия, налагащи спешно лечение, чрез неврологичен преглед и трябва да се обмисли съответно намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Като допълнение към периферната невропатия, за някои от нежеланите реакции като постурална хипотония и тежък запек с илеус може да има принос вегетативната невропатия. Информацията за вегетативната невропатия и приноса ѝ за тези нежелани реакции е ограничена.

Гърчове

Има нечести съобщения за гърчове при пациенти без предишна анамнеза за гърчове или епилепсия. При лечение на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове, се изисква специално внимание.

Хипотония

Лечението с бортезомиб често е свързано с поява на ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и се наблюдават по време на лечението. Пациенти, които са развили ортостатична хипотония при приложение на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не са имали предшестващи лечението данни за ортостатична хипотония. При повечето пациенти се е наложило лечение за тяхната ортостатична хипотония. Малка част от пациентите с ортостатична хипотония са изпитали синкопни събития. Ортостатичната/постуралната хипотония не е била пряко свързана с болус инфузия на бортезомиб. Механизмът на тази реакция не е известен, въпреки че отчасти причина може да бъде вегетативна невропатия.

Вегетативната невропатия може да е свързана с бортезомиб или бортезомиб може да влоши основното заболяване като диабетна или амилоидна невропатия. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за синкоп, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с хипотония, или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатичната/постуралната хипотония може да включва адаптиране на антихипертензивните лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицински съвет, ако изпитат симптоми като замайване, световъртеж или загуба на съзнание.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Има съобщения за PRES при пациенти, получаващи бортезомиб. PRES е рядко, често обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да се прояви с гърчове, хипертония, главоболие, летаргия, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения. За потвърждаване на диагнозата се използва образна диагностика на мозъка, като предимно с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, които развиват PRES, лечението с бортезомиб от EVER Pharma трябва да се спре.



Сърдечна недостатъчност

По време на лечение с бортезомиб се съобщава за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност и/или поява на намаляване фракцията на изтласкване на лявата камера. Задържането на течности може да бъде предразполагащ фактор за проява на признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. Пациенти с рискови фактори за сърдечно заболяване или съществуващо такова трябва да бъдат внимателно проследявани.

Електрокардиографски изследвания

Съществуват изолирани случаи на удължаване на QT-интервала при клинични проучвания, но не е била установена причинно-следствена връзка.

Белодробни нарушения

Има редки съобщения за остра дифузна инфилтративна белодробна болест с неизвестна етиология като пневмонит, интерстициална пневмония, белодробна инфилтрация и остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) при пациенти, получаващи бортезомиб (вж. точка 4.8). Някои от тези случаи са били с летален изход. Преди лечението се препоръчва рентгенография на гръдния кош, за да послужи като изходно ниво за установяване на потенциални белодробни промени след лечението.

В случай на нови или влошаващи се белодробни симптоми (напр. кашлица, диспнея), трябва бързо да се уточни диагнозата и да се предприеме подходящо лечение. Трябва да се обмисли съотношението полза/риск преди продължаване на лечението с Бортезомиб EVER Pharma.

При клинично изпитване двама пациенти (от 2), получаващи висока доза цитарабин (2 g/m^2 дневно) чрез продължителна инфузия в продължение на 24 часа с даунорубицин и бортезомиб за рецидивираща остра миелоидна левкемия, са починали от ОРДС в началото на терапията и проучването е прекратено. Поради това тази специфична схема със съпътстващо приложение на висока доза цитарабин (2 g/m^2 дневно) чрез продължителна инфузия в продължение на 24 часа не се препоръчва.

Бъбречно увреждане

Бъбречните усложнения са чести при пациенти с мултиплен миелом. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Бортезомиб се метаболизира от чернодробните ензими. Експозицията на бортезомиб се повишава при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане; тези пациенти трябва да се лекуват с намалени дози Бортезомиб EVER Pharma при внимателно проследяване за токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробни реакции

При пациенти, получаващи бортезомиб и съпътстващи лекарствени продукти или имащи сериозни основни заболявания, има редки съобщения за чернодробна недостатъчност. Други съобщавани чернодробни реакции включват повишение на чернодробните ензими, хипербилирубинемия и хепатит. Тези промени може да бъдат обратими при прекратяване приема на бортезомиб (вж. точка 4.8)

Синдром на туморен разпад

Тъй като бортезомиб е цитотоксично вещество и може бързо да убие злокачествените плазматични клетки и MCL клетките, могат да възникнат усложнения на синдрома на туморен разпад. Пациентите с висок туморен товар преди лечението са с риск за развитие на синдром на туморен разпад. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат взети подходящи предпазни мерки.



Съпътстващи лекарствени продукти

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато Бортезомиб EVER Pharma се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4. Повишено внимание се изисква при комбинирането на бортезомиб със субстрати на CYP3A4 или CYP2C19 (вж. точка 4.5).

Пациентите, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти, изискват повишено внимание, като при тях трябва да бъде потвърдена нормална чернодробна функция (вж. точка 4.5).

Потенциално имунокомплекс-медиирани реакции

Има нечести съобщения за потенциално имунокомплекс-медиирани реакции като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Приемът на Бортезомиб EVER Pharma трябва да бъде преустановен, ако се наблюдават сериозни реакции.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че бортезомиб е слаб инхибитор на изоензимите на цитохром P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Поради ограничения принос (7 %) на CYP2D6 за метаболизма на бортезомиб, фенотипът на слабите метаболитатори на CYP2D6 не се очаква да повлияе цялостната диспозиция на бортезомиб.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на кетоконазол, мощен CYP3A4 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно покачване на AUC на бортезомиб с 35 % (90 % CI [1,032 до 1,772]), основаващо се на данни от 12 пациенти. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато бортезомиб се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 (например кетоконазол, ритонавир).

При проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на омепразол, мощен инхибитор на CYP2C19, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб въз основа на данните от 17 пациенти.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта от рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно понижение на AUC на бортезомиб с 45 % въз основа на данните от 6 пациенти. Затова едновременната употреба на бортезомиб със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион) не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде намалена.

При същото проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на дексаметазон, по-слаб индуктор на CYP3A4, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), няма значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб въз основа на данни от 7 пациенти.

Едно проучване на лекарствените взаимодействия, оценяващо ефекта на мелфалан-преднизон върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно повишение на AUC на бортезомиб със 17 % въз основа на данни от 21 пациента. Този резултат не се счита за клинично значим.

По време на клиничните проучвания са съобщени нечесто и често хипогликемии и хипергликемии при диабетици, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти.



При пациенти, приемащи перорални антидиабетни лекарствени продукти и същевременно лекувани с Бортезомиб EVER Pharma може да се наложи внимателно проследяване на нивата на кръвната захар и коригиране на дозата на антидиабетните продукти, които получават.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал и мъже трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечението.

Бременност

Липсват клинични данни за случаи на експозиция на бортезомиб по време на бременност. Тератогенният потенциал на бортезомиб не е цялостно проучен.

В неклинични проучвания бортезомиб не е оказал ефект върху ембрионалното/феталното развитие на плъхове и зайци при най-високите поносими за майката дози. Не са провеждани проучвания с животни за изследване на влиянието на бортезомиб върху раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бортезомиб EVER Pharma не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената изисква лечение с Бортезомиб EVER Pharma.

Ако Бортезомиб EVER Pharma се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Талидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени всички условия на програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид. Пациенти, лекувани с Бортезомиб EVER Pharma в комбинация с талидомид, трябва да следват програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид. За допълнителна информация вижте Кратка характеристика на продукта на талидомид.

Кърмене

Не е известно дали бортезомиб се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Бортезомиб EVER Pharma.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета с Бортезомиб EVER Pharma (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бортезомиб EVER Pharma може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Бортезомиб EVER Pharma може да бъде свързан много често с умора, често със замаяване, нечесто със синкоп и често с ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини, и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, ако изпитат тези симптоми (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нечесто съобщавани сериозни нежелани реакции по време на лечение с бортезомиб включват сърдечна недостатъчност, синдром на туморен разпад, белодробна хипертония, синдром на



Системо- органични класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиедем [#] , свръхчувствителност*
	Редки	Анафилактичен шок, амилоидоза, имунокомплекс- медирана реакция тип III
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на Cushing*, хипертиреозидизъм*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
	Редки	Хипотиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, отклонения в стойностите на кръвната захар*, хипокалциемия*, отклонения в стойностите на ензимите*
	Нечести	Синдром на туморен разпад, забавен растеж*, хипомагнезиемия*, хипофосфатемия*, хиперкалиемия*, хиперкалциемия*, хипернатриемия*, отклонения в стойностите на пикочната киселина*, захарен диабет*, задържане на течности
	Редки	Хипермагнезиемия*, ацидоза, електролитен дисбаланс*, претоварване с течности, хипохлоремия*, хиповолемия, хиперхлоремия*, хиперфосфатемия*, метаболитно нарушение, дефицит на витамини от група В, дефицит на витамин В ₁₂ , подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохола
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на настроението*, тревожно разстройство*, нарушения и разстройства на съня*
	Нечести	Психично разстройство*, халюцинации*, психотично разстройство*, объркване*, безпокойство
	Редки	Суицидна идеация*, адаптивни разстройства, делириум, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатии*, периферна сензорна невропатия, дизестезия*, невралгия
	Чести	Моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), замаяност*, дисгеузия*, летаргия, главоболие*
	Нечести	Тремор, периферна сензомоторна невропатия, дискинезия*, нарушение на церебеларната координация и равновесието*, загуба на паметта (без деменция)*, енцефалопатия*, синдром на постериорна обратима енцефалопатия [#] , невротоксичност, припадъци*, постхерпесна невралгия, нарушение на говора*, синдром на неспокойните крака, мигрена, ишиас, нарушение на вниманието, абнормни рефлекси*, паросмия
	Редки	Мозъчен кръвоизлив*, вътречерепен кръвоизлив (вкл. субарахноидален)*, мозъчен оток, преходен исхемичен пристъп, кома, дисбаланс на вегетативната нервна система, невропатия на вегетативната нервна система, парализа на черепно-мозъчен нерв*, парализа*, пареза*, пресинкоп, синдром на мозъчния ствол, мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, психомоторна хиперактивност, притискане на гръбначния мозък, когнитивни разстройства NOS, двигателна дисфункция, нарушение на нервната система NOS, радикулит, лигавене, хипотония, синдром на Guillain-Barré [#] , демиелинизираща полиневропатия



Системо- органични класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	Чести	Подуване на очите*, зрителни нарушения*, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача*, халацион [#] , блефарит [#] , възпаление на очите*, диплопия, сухо око*, дразнене на очите*, болка в очите, повишено слъзоотделяне, очна секреция
	Редки	Лезия на роговицата*, екзофталм, ретинит, скотома, нарушения на очите (вкл. клепачите) NOS, придобит дакриoadенит, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия [#] , различна степен на зрително увреждане (до слепота)*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго*
	Нечести	Дисакузис (вкл. тинитус)*, увреждане на слуха (включително до настъпване на глухота), дискомфорт в ушите*
	Редки	Кръвоизлив от ухото, вестибуларен невронит, нарушения на ухото NOS
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърдечна тампонада [#] , кардио-пулмонален арест*, сърдечно мъждене (вкл. предсърдно), сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, аритмия*, тахикардия*, палпитации, стенокардия, перикардит (вкл. перикарден излив)*, кардиомиопатия*, камерна дисфункция*, брадикардия
	Редки	Предсърдно трептене, инфаркт на миокарда*, атриовентрикуларен блок*, сърдечно-съдови нарушения (вкл. кардиогенен шок), torsade de pointes, нестабилна стенокардия, нарушения на сърдечните клапи*, недостатъчност на коронарната артерия, синусов арест
Съдови нарушения	Чести	Хипотония*, ортостатична хипотония, хипертония*
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент [#] , дълбока венозна тромбоза*, хеморагии*, тромбофлебит (вкл. повърхностен), циркулаторен колапс (вкл. хиповолемичен шок), флебит, зачервяване*, хематом (вкл. периренален)*, слабо периферно кръвообращение*, васкулит, хиперемия (вкл. очна)*
	Редки	Периферен емболизъм, лимфедем, бледност, еритромегалгия, вазодилатация, промяна в цвета на вените, венозна недостатъчност
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, епистаксис, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, кашлица*
	Нечести	Белодробен емболизъм, плеврален излив, белодробен оток (вкл. остър), белодробна алвеоларна хеморагия [#] , бронхоспазм, хронична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, запушване на дихателните пътища*, хипоксия, плеврит*, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове
	Редки	Дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектаза, белодробна хипертония, хемоптиза, хипервентиляция, ортопнея, пневмонит, респираторна алкалоза, тахипнея, белодробна фиброза, бронхиално нарушение*, хипокапния*, интерстициална белодробна болест, белодробна инфилтрация, стягане в гърлото, сухота в гърлото, повишена секреция от горните дихателни пътища, дразнене в гърлото, кашличен синдром на горните дихателни пътища



Системо- органични класове	Честота	Нежелани реакции
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, запек
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт (вкл. лигавично)*, диспепсия, стоматит*, подуване на корема, орофарингеална болка*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в далака)*, нарушения на устната кухина*, метеоризъм
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. обструкция на тънките черва, илеус)*, коремен дискомфорт, улцерации на устата*, ентерит*, гастрит*, кървене от венците, гастроезофагеална рефлуксна болест*, колит (вкл. <i>Clostridium difficile</i>)*, исхемичен колит [#] , гастроинтестинално възпаление*, дисфагия, синдром на раздразненото черво, стомашно-чревни нарушения NOS, обложен език, нарушения на стомашно-чревната перисталтика*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хейлит, незадържане на фекалии, атония на аналния сфинктер, фекалом, стомашно-чревна улцерация и перфорация*, хипертрофия на венците, мегаколон, ректална секреция, орофарингеални мехури*, болка в устните, периодонтит, анална фисура, промяна на режима на изхождане, прокталгия, абнормен фецес
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в стойностите на чернодробните ензими*
	Нечести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение), хепатит*, холестаза
	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari, цитомегаловирусен хепатит, чернодробна хеморагия, холелитиаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*, сърбеж*, еритема, суха кожа
	Нечести	Еритема мултиформе, уртикария, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, токсичен кожен обрив, токсична епидермална некролиза [#] , синдром на Stevens-Johnson [#] , дерматит*, нарушения на косата*, петехии, екхимози, кожни лезии, пурпура, кожни възли*, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитална язва [#] , акне*, мехури*, нарушения на пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на Jessner, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, реакция на фоточувствителост, себорея, студена пот, кожни нарушения NOS, еритроза, кожни язви, нарушения на ноктите
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка*
	Чести	Мускулни спазми*, болка в крайниците, мускулна слабост
	Нечести	Мускулни потрепвания, оток на ставите, артрит*, скованост на ставите, миопатии*, усещане за тежест
	Редки	Рабдомиолиза, синдром на темпоромандибуларна става, фистула, ставен излив, болка в челюстта, костни нарушения, инфекции и възпаления на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*, синовиална киста
	Чести	Бъбречно увреждане*



Системо- органични класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност*, инфекция на пикочните пътища*, признаци и симптоми, свързани с пикочните пътища*, хематурия*, ретенция на урина, микционни нарушения*, протеинурия, азотемия, олигурия*, полакиурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушения на тестисите*, простатит, нарушения на гърдите при жени, чувствителност на епидидима, епидидимит, болка в таза, язви по вулвата
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Редки	Аплазия, гастроинтестинални малформации, ихтиоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, болка*, неразположение*
	Нечести	Влошаване на общото физическо състояние*, оток на лицето*, реакция на мястото на инжектиране*, нарушения на лигавицата*, болка в областта на гърдите, нарушения на походката, усещане за студ, екстравазация*, усложнения, свързани с катетъра*, промени в усещането за жажда, дискомфорт в областта на гръдния кош, усещане за промяна на температурата на тялото*, болка на мястото на инжектиране*
	Редки	Смърт (вкл. внезапна), мултиорганна недостатъчност, хеморагия на мястото на инжектиране*, херния (вкл. хиатус)*, забавено зарастване на рани*, възпаление, флебит на мястото на инжектиране*, чувствителност, язва, раздразнителност, некардиологична болка в областта на гръдния кош, болка в областта на катетъра, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Намаляване на теглото
	Нечести	Хипербилирубинемия*, отклонения в изследванията на белтъка*, покачване на тегло, отклонения в кръвните изследвания*, повишаване нивото на С-реактивния протеин
	Редки	отклонения в кръвно-газовия анализ*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължаване на QT-интервала)*, абнормно международно нормализирано съотношение*, понижаване на рН на стомаха, повишена агрегация на тромбоцитите, повишаване нивото на тропонин I, вирусна идентификация и серология*, отклонения в анализа на урината*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Падане, контузия
	Редки	Реакция след трансфузия, фрактури*, скованост*, лицево увреждане, ставно увреждане*, изгаряния, разкъсване, болка при интервенцията, радиационни увреждания*
Хирургически и медицински интервенции	Редки	Активиране на макрофагите



NOS (not otherwise specified) = не е посочено друго

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

Постмаркетингова нежелана реакция, независимо от показанието

Мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Профилът на безопасност на бортезомиб при 240 пациенти с MCL, лекувани с бортезомиб в доза 1,3 mg/m² в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP) в сравнение с 242 пациенти, лекувани с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон [R-CHOP] е сравнително подобен с този, наблюдаван при пациенти с мултиплен миелом с основни разлики, описани по-долу. Допълнителните наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на комбинираната терапия (BR-CAP), са инфекция с хепатит В (< 1 %) и исхемия на миокарда (1,3 %). Сходните честоти на тези събития в двете групи на лечение показват, че тези нежелани лекарствени реакции не се дължат само на бортезомиб. Значителните различия при пациентската популация с MCL в сравнение с пациентите в проучвания за мултиплен миелом са ≥ 5 % по-висока честота на хематологични нежелани лекарствени реакции (неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, лимфопения), периферна сензорна невропатия, хипертония, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения на окосмяването.

Нежеланите лекарствени реакции, определени като такива с честота ≥ 1 %, подобна или по-висока честота в групата на BR-CAP и с поне възможна или вероятна причинно-следствена връзка с компонентите на терапията в групата на BR-CAP, са изброени в Таблица 8 по-долу. Също така са включени нежеланите лекарствени реакции, установени в групата на BR-CAP, които според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб въз основа на анамнестични данни от проучвания за мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Таблица 8 е създадена чрез използването на версия 16 на MedDRA.

Таблица 8: Нежелани реакции при пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с BR-CAP в клинично изпитване

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония*
	Чести	Сепсис (вкл. септичен шок)*, херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), херпесна инфекция*, бактериални инфекции*, инфекция на горните/долните дихателни пътища, гъбична инфекция*, херпес симплекс*
	Нечести	Хепатит В, инфекция*, бронхопневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, фебрилна неутропения, неутропения*, левкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност*
	Нечести	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	Чести	Хипокалиемия*, отклонения в стойностите на кръвната захар*, хипонатриемия*, захарен диабет*, задържане на течности



Системо- органен клас	Честота	Нежелани реакции
	Нечести	Синдром на туморен разпад
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на съня*
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисестезия*, невралгия*
	Чести	Невропатии*, моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), енцефалопатия*, периферна сензомоторна невропатия, замаяност*, дисгеузия*, невропатия на вегетативната нервна система
	Нечести	Дисбаланс на вегетативната нервна система
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Дисакузис (вкл. тинитус)*
	Нечести	Вертиго*, увреждане на слуха (включително до настъпване на глухота)
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечно мъждене (вкл. предсърдно), аритмия*, сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, исхемия на миокарда, камерна дисфункция*
	Нечести	Сърдечно-съдови нарушения (вкл. кардиогенен шок)
Съдови нарушения	Чести	Хипертония*, хипотония*, ортостатична хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, кашлица*, хълцане
	Нечести	Остър респираторен дистрес синдром, белодробен емболизъм, пневмонит, белодробна хипертония, белодробен оток (вкл. остър)
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, стоматит*, запек
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт (вкл. лигавично)*, подуване на корема, диспепсия, орофарингеална болка*, гастрит*, улцерации на устата*, дискомфорт в корема, дисфагия, стомашно-чревно възпаление*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*
	Нечести	Колит (вкл. <i>Clostridium difficile</i>)*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение)
	Нечести	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Нарушения на косата*
	Чести	Пруритус*, дерматит*, обрив*
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми*, мускулно-скелетна болка*, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Инфекция на пикочните пътища*
Общи нарушения и ефекти на	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, реакция на място на приложение*, неразположение*



Системо- органен клас	Честота	Нежелани реакции
мястото на приложение		
Изследвания	Чести	Хипербилирубинемия*, отклонения от нормалните стойности на белтъка*, понижаване на теглото, покачване на теглото

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивиране на вируса на херпес зостер

Мултиплен миелом

Противовирусна профилактика е прилагана при 26 % от пациентите в групата на В+М+Р. Честотата на херпес зостер сред пациентите в групата на лечение с В+М+Р е била 17 % сред пациентите, на които не е приложена противовирусна профилактика, в сравнение с 3 % сред пациентите, на които е приложена противовирусна профилактика.

Мантелноклетъчен лимфом

Противовирусна профилактика е приложена при 137 от 240 пациенти (57 %) в групата на BR-CAP. Честотата на херпес зостер сред пациентите в групата на BR-CAP е била 10,7 % сред пациенти, на които не е приложена противовирусна профилактика, в сравнение с 3,6 % сред пациенти, на които е приложена противовирусна профилактика (вж. точка 4.4).

Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит В (HBV)

Мантелноклетъчен лимфом

Инфекция с HBV с летален изход се наблюдава при 0,8 % (n = 2) от пациентите в групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон; R-CHOP), и 0,4 % (n = 1) от пациентите, получаващи бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизон (BR-CAP). Общата честота на инфекции с хепатит В е подобна при пациентите, лекувани с BR-CAP или с R-CHOP (0,8 % спрямо 1,2 %, съответно).

Периферна невропатия при комбинирани схеми на лечение

Мултиплен миелом

При изпитвания, в които бортезомиб се прилага като индукционно лечение в комбинация с дексаметазон (проучване IFM-2005-01) или дексаметазон-талидомид (проучване MMY-3010), честотата на възникване на периферна невропатия при комбинираните схеми на лечение е представена в таблицата по-долу:

Таблица 9: Честота на възникване на периферна невропатия по време на индукционно лечение, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n = 239)	BDx (n = 239)	TDx (n = 126)	BTdx (n = 130)
Честота на възникване на ПН (%)				
Всички степени на ПН	3	15	12	45
ПН ≥ степен 2	1	10	2	31
ПН ≥ степен 3	< 1	5	0	5
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	< 1	2	1	5

VDDx = винкристин, доксорубин, дексаметазон; BDx = бортезомиб, дексаметазон;

TDx = талидомид, дексаметазон;

BTdx = бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН = периферна невропатия

Бележка: Периферната невропатия включва предпочитаните термини: периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия.



Мантелноклетъчен лимфом

В проучване LYM-3002, при което бортезомиб се прилага с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CAP), честотата на периферна невропатия в комбинирани схеми на лечение е представена в таблицата по-долу:

Таблица 10: Честота на възникване на периферна невропатия в проучване LYM-3002, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	BR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Честота на възникване на ПН (%)		
Всички степени на ПН	30	29
ПН $\geq$ степен 2	18	9
ПН $\geq$ степен 3	8	4
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	2	< 1

BR-CAP = бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон;

R-CHOP = ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон;

ПН = периферна невропатия

Периферната невропатия включва предпочитаните термини: периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, периферна моторна невропатия и периферна сензомоторна невропатия.

Пациенти в старческа възраст с MCL

42,9 % и 10,4 % от пациентите в групата на BR-CAP са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. Въпреки че при пациенти на възраст ≥ 75 години и двете схеми на лечение BR-CAP и R-CHOP се понасят по-тежко, честотата на сериозни нежелани реакции в групата на BR-CAP е 68 % в сравнение с 42 % в групата на R-CHOP.

Значими разлики в профила на безопасност на бортезомиб, приложен подкожно, в сравнение с интравенозно приложение като самостоятелно средство

Във Фаза III на проучването общата честота на възникналите по време на лечение нежелани реакции със степен на токсичност 3 или повече е с 13 % по-ниска при пациентите, приемащи бортезомиб подкожно, в сравнение с интравенозното приложение, а честотата на прекратяване на лечението с бортезомиб е с 5 % по-ниска. Общата честота на възникване на диария, стомашно-чревни и коремни болки, астенични състояния, инфекции на горните дихателни пътища и периферни невропатии е с 12 %-15 % по-ниска в групата на подкожно приложение, отколкото в тази на интравенозно приложение. В допълнение честотата на възникване на периферни невропатии със степен на токсичност 3 или повече е с 10 % по-ниска, а честотата на прекратяване на лечението в резултат на периферни невропатии е с 8 % по-ниска в групата на подкожно приложение в сравнение с групата на интравенозно приложение.

Шест процента от пациентите са изпитали нежелана реакция на мястото на подкожно приложение, най-вече зачервяване. Случаите са отшумели за време с медиана от 6 дни, като при двама пациенти се е наложила промяна на дозата. Двама (1 %) от пациентите са имали тежки реакции; 1 случай на сърбеж и 1 случай на зачервяване.

Честотата на смъртните случаи при лечение е 5 % в групата пациенти на подкожно приложение и 7 % в групата пациенти на интравенозно приложение. Честотата на смърт поради прогресия на заболяването е 18 % в групата на подкожно приложение и 9 % в групата на интравенозно приложение.

Повторно лечение на пациенти с рецидивирал мултиплен миелом

При проучване, в което се прилага повторно лечение с бортезомиб на 130 пациенти, рецидивирал мултиплен миелом, които са показали поне частичен отговор към първоназначен бортезомиб-съдържаща схема на лечение, най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен, наблюдавани при най-малко 25 % от пациентите, са тромбоцитопения (55,9%)



невропатия (40 %), анемия (37 %), диария (35 %) и запек (28 %). Периферна невропатия от всякаква степен и периферна невропатия степен ≥ 3 са наблюдавани съответно при 40 % и 8,5 % от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев” №8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозиране при пациентите с доза, превишаваща препоръчителната повече от два пъти, е свързано с поява на остра симптоматична хипотония и тромбоцитопения с летален изход. За предклинични фармакологични изследвания за сърдечно-съдова безопасност, вижте точка 5.3.

Не е известен специфичен антидот при предозиране с бортезомиб. В случай на предозиране жизнените показатели на пациентите трябва да се проследяват внимателно и да се оказват подходящи грижи за поддържане на кръвното налягане (като вливане на течности, пресорни и/или инотропни средства) и на телесната температура (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG01

Механизъм на действие

Бортезомиб е протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата е голям белтъчен комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Метаболитният път убиквитин-протеаза играе съществена роля в регулирането на обмяната на специфични белтъци, като така се поддържа хомеостазата в клетките. Инхибирането на 26S протеазомата предотвратява тази прицелна протеолиза и засяга множество сигнални каскади в клетките, като накрая води до смърт на туморната клетка.

Бортезомиб притежава висока селективност към протеазомата. В концентрации от 10 μM бортезомиб не инхибира нито един от множеството проучени рецептори и протеази и е повече от 1 500 пъти по-селективен към протеазомата, отколкото към някои от останалите предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е оценена *in vitro* и е показано, че бортезомиб се отделя от протеазомата с $t_{1/2}$ от 20 минути, което показва, че протеазомното инхибиране от бортезомиб е обратимо.

Медираното от бортезомиб протеазомно инхибиране засяга раковите клетки по няколко начина, включително, но не само чрез увреждане на регулаторните протеини, които регулират прогресията по етапите на клетъчния цикъл и активирането на фактора на клетъчния фактор NF- κB (NF- κB). Инхибирането на протеазомата води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. NF- κB е транскрипционен фактор, чиято активация е необходима за много етапи на



туморогенезата, включително клетъчния растеж и преживяване, ангиогенезата, междуклетъчното взаимодействие и метастазите. При миелом бортезомиб засяга способността на миеломните клетки да взаимодействат с микросредата на костния мозък.

Експерименти доказват, че бортезомиб е цитотоксичен за множество видове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни към проапоптозните ефекти на протеазомното инхибиране в сравнение с нормалните клетки. Бортезомиб води до намаляване на туморния растеж *in vivo* в много предклинични туморни модели, включително мултиплен миелом.

Данните от *in vitro*, *ex-vivo* и животински модели с бортезомиб предполагат, че той увеличава диференциацията и активността на остеобластите и инхибира функцията на остеокластите. Тези ефекти са наблюдавани при пациенти с мултиплен миелом с напреднала остеолитична болест и лекувани с бортезомиб.

Клинична ефикасност при нелекуван преди мултиплен миелом:

Проведено е проспективно, международно, рандомизирано (1:1), открито клинично проучване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали лечението с бортезомиб (1,3 mg/m², инжектиран интравенозно) в комбинация с мелфалан (9 mg/m²) и преднизон (60 mg/m²) води до подобряване на времето до прогресия (time to progression, TTP) в сравнение с лечението с мелфалан (9 mg/m²) и преднизон (60 mg/m²) при пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом. Лечението е прилагано за максимална продължителност от 9 цикъла (приблизително 54 седмици) и е прекъснато рано поради прогресия на заболяването или неприемливо ниво на токсичност.

Медианата на възрастта на пациентите в проучването е 71 години, 50 % са мъже, 88 % са от бялата раса и медианата на оценката на функционалния статус по скалата на Karnofsky е 80. Пациентите са имали IgG/IgA/лековерижен миелом в 63 %/25 %/8 % от случаите, медиана на стойността на хемоглобина – 105 g/l и медиана на броя на тромбоцитите – 221,5 x 10⁹ /l. Сходен е и процентът на пациентите с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min (3 % във всяка група).

В периода на предварително планирания междинен анализ първичната крайна точка, времето до настъпване на прогресия, е достигната и на пациентите в групата на мелфалан и преднизон (M+P) е предложено да преминат на лечение с бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон (B+M+P). Медианата на периода на проследяване е 16,3 месеца. Крайното актуализиране на данните за преживяемост е извършено с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца. Наблюдава се статистически значимо подобрение на преживяемостта в групата на лечение с B+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043), въпреки последващи терапевтични курсове, включително схеми, базирани на бортезомиб. Медианата на преживяемостта в групата на лечение с B+M+P е 56,4 месеца в сравнение с 43,1 в групата на лечение с M+P. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 11.

Таблица 11: Резултати за ефикасност след крайното актуализиране на данните за преживяемост в проучването VISTA

Крайна точка за ефикасност	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Време до настъпване на прогресия		
Събития, брой (%)	101 (29)	152 (45)
Медиана ^a [95 % CI]	20,7 месеца [17,6; 24,7]	15,0 месеца [14,1; 17,9]
Коефициент на риска ^b [95 % CI]	0,54 [0,42; 0,70]	
p-стойност ^b	0,000002	
Преживяемост без прогресия		
Събития, брой (%)	135 (39)	140 (41)
Медиана ^a [95 % CI]	18,3 месеца [16,6; 21,7]	14,0 месеца [12,1; 15,0]



Крайна точка за ефикасност	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Коефициент на риска ^б [95 % CI]	0,61 [0,49; 0,76]	
р-стойност ^в	0,00001	
Обща преживяемост*		
Събития (смърт), брой (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Медиана ^а [95 % CI]	56,4 месеца [52,8; 60,9]	43,1 месеца [35,3; 48,3]
Коефициент на риска ^б [95 % CI]	0,695 [0,567; 0,852]	
р-стойност ^в	0,00043	
Степен на повлияване		
Популация ^д n = 668	n = 337	n = 331
CR ^е n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^е n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^е n (%)	238 (71)	115 (35)
р-стойност ^г	< 10 ⁻¹⁰	
Понижение на серумния М-протеин		
Популация* n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90 % n (%)	151 (45)	34 (10)
Време до начало на повлияването при CR + PR		
Медиана	1,4 месеца	4,2 месеца
Медиана ^а на продължителността на повлияването		
CR ^е	24,0 месеца	12,8 месеца
CR+PR ^е	19,9 месеца	13,1 месеца
Време до следваща терапия		
Събития, брой (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Медиана ^а [95 % CI]	27,0 месеца [24,7; 31,1]	19,2 месеца [17,0; 21,0]
Коефициент на риска ^б [95 % CI]	0,557 [0,462; 0,671]	
р-стойност ^в	< 0,000001	

^а Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

^б Коефициентът на риска е изчислен въз основа на модела на Сох за пропорционалност на риска, адаптиран за стратификационни фактори:

β₂-микроглобулин, албумин и район. Коефициент на риска, по-нисък от 1, сочи предимство за VMP

^в Номинална р-стойност на базата на стратифициран логаритмично трансформиран ренков (log-rank) тест, адаптиран за стратификационни фактори:

β₂-микроглобулин, албумин и район

^г р-стойност на степента на повлияване (CR+PR) от Хи-квадрат теста на Cochran-Mantel-Haenszel, адаптиран за стратификационни фактори

^д Популацията с повлияване включва пациентите с измеримо заболяване в началото на проучването

^е CR (complete response) = пълен отговор; PR (partial response) = частичен отговор; критерии на EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation (Европейска група за кръвни и костно-мозъчни трансплантации))

^ж Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

* Данните за преживяемостта са актуализирани с медиана на периода на проучване 60,1 месеца

CI (Confidence Interval) = доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки



Проведени са две рандомизирани открити многоцентрови проучвания Фаза III (IFM-2005-01, ММУ-3010) за доказване на безопасността и ефикасността на бортезомиб в двойни и тройни комбинации с други химиотерапевтични средства като индукционна терапия преди трансплантация на стволови клетки при пациенти с нелекуван преди мултиплен миелом.

В проучване IFM-2005-01 бортезомиб в комбинация с дексаметазон [BDx, n = 240] е сравнен с винкристин-доксорубин-дексаметазон [VDDx, n = 242]. Пациентите в групата на BDx са преминали четири 21-дневни цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m², приложен интравенозно два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11) и перорално приложен дексаметазон (40 mg/ден в дните от 1 до 4 и в дните от 9 до 12 в цикли 1 и 2, както и в дните от 1 до 4 в цикли 3 и 4).

Автоложна трансплантация на стволови клетки е проведена при 198 (82 %) и 208 (87 %) пациенти съответно в групите на лечение с VDDx и BDx; повечето от пациентите са преминали една трансплантационна процедура. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите в проучването е 57 години, 55 % са мъже и 48 % от пациентите са с високорискови цитогенетични маркери. Медианата на продължителността на лечението е 13 седмици за групата на VDDx и 11 седмици за тази на BDx. Медианата на броя на циклите, които са получили двете групи, е 4 цикъла. Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е постиндукционната степен на повлияване (CR+nCR). Наблюдава се статистически значима разлика при пълен отговор+почти пълен отговор (CR+nCR) в полза на групата на лечение с бортезомиб в комбинация с дексаметазон. Вторичните крайни точки за ефикасност включват степен на повлияване след трансплантация (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), преживяемост без прогресия и обща преживяемост (overall survival, OS). Основните резултати за ефикасност са представени в Таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност от проучване IFM-2005-01

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

CI (confidence interval) = доверителен интервал; CR (complete response) = пълен отговор; nCR (near complete response) = почти пълен отговор; ITT = intent to treat; RR (rate response) = степен на повлияване;

B = бортезомиб; BDx = бортезомиб, дексаметазон; VDDx = винкристин, доксорубин, дексаметазон; VGPR (very good partial response) = много добър частичен отговор; PR (partial response) = частичен отговор; OR (odds ratio) = съотношение на шансовете.

* Първична крайна точка

^a Съотношение на шансовете за степента на повлияване на базата на общото съотношение на шансовете, изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Отнася се за степента на повлияване след втора трансплантация при лица, получили втора трансплантация (42/240 [18 %] в групата на BDx и 52/242 [21 %] в групата на VDDx).

Бележка: Съотношение на шансовете > 1 показва предимство за индукционната терапия съдържаща винкристин.

В проучване ММУ-3010 индукционното лечение с бортезомиб в комбинация с талидомид и дексаметазон [BTDx, n = 130] е сравнено с талидомид-дексаметазон [TDx, n = 127]. Пациентите



в групата на BTDx са преминали шест 4-седмични цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m², приложен два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11, последван от 17-дневен период на почивка от ден 12 до ден 28), дексаметазон (40 mg, приложен перорално в дните от 1 до 4 и в дните от 8 до 11) и талидомид (приложен перорално в доза от 50 mg дневно в дните 1-14, увеличена на 100 mg в дните от 15-28, след което на 200 mg дневно).

Една автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 105 (81 %) и 78 (61 %) от пациентите съответно в групите на BTDx и TDx. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите в групите на BTDx и TDx е съответно 57 спрямо 56 години, 99 % спрямо 98 % от пациентите са от бялата раса и 58 % спрямо 54 % са мъже. В групата на BTDx 12 % от пациентите са цитогенетично класифицирани като високорискови спрямо 16 % от пациентите в групата на TDx. Медианата на продължителността на лечението е 24,0 седмици, а медианата на броя преминали цикли на лечение е 6,0 и те са сходни за всички групи на лечение. Първичните крайни точки за ефикасност в проучването са степените на повлияване след индукция и след трансплантация (CR+nCR). Статистически значима разлика при CR+nCR е наблюдавана в полза на групата на бортезомиб в комбинация с дексаметазон и талидомид. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в Таблица 13.

Таблица 13: Резултати за ефикасност от проучване MMY-3010

Крайни точки	BTDx	TDx	OR; 95 % CI; p-стойност ^a
MMY-3010	n = 130 (ITT популация)	n = 127 (ITT популация)	
*RR (след индукция)			
CR+nCR	49,2 [40,4; 58,1]	17,3 [11,2; 25,0]	4,63 [2,61; 8,22]; < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % [95 % CI]	84,6 [77,2; 90,3]	61,4 [52,4; 69,9]	3,46 [1,90; 6,27]; < 0,001 ^a
*RR (след трансплантация)			
CR+nCR	55,4 [46,4; 64,1]	34,6 [26,4; 43,6]	2,34 [1,42; 3,87]; 0,001 ^a
CR+nCR+PR % [95 % CI]	77,7 [69,6; 84,5]	56,7 [47,6; 65,5]	2,66 [1,55; 4,57]; < 0,001 ^a

CI (confidence interval) = доверителен интервал; CR (complete response) = пълен отговор; nCR (near complete response) = почти пълен отговор; ITT = intent to treat; RR (response rate) = степен на повлияване;

B = бортезомиб; BTDx = бортезомиб, талидомид, дексаметазон; TDx = талидомид, дексаметазон; PR (partial response) = частичен отговор;

OR (odds ratio) = съотношение на шансовете

* Първична крайна точка

^a Съотношение на шансовете за степен на повлияване на базата на общото съотношение на шансовете, изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran-Mantel-Haenszel.

Бележка: Съотношение на шансовете > 1 сочи предимство за индукционната терапия, съдържаща бортезомиб.

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб (инжектиран интравенозно) са оценени в 2 проучвания при препоръчителна доза 1,3 mg/m²: в рандомизирано сравнително проучване фаза III (APEX) спрямо дексаметазон при 669 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили 1-3 предишни терапевтични линии, и в едно проучване фаза II с една група при 202 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получили най-малко 2 предишни терапевтични линии и при които заболяването е прогресирало при последното им лечение.

В проучването фаза III лечението с бортезомиб е довело до значително удължаване на времето до прогресия, значително удължаване на преживяемостта и значимо по-висока степен на повлияване в сравнение с лечението с дексаметазон (вж. Таблица 14) при всички пациенти,



както и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Като резултат от предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка от комитета за проследяване на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон, е било предложено лечение с бортезомиб без значение от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване, медианата на времето на проследяване на преживяемостта на пациентите е 8,3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни към последната си терапевтична линия, така и при тези, които не са били рефрактерни, общата преживяемост е била значително по-дълга и степента на повлияване е била значително по-висока в групата на бортезомиб.

От 669 включени пациенти 245 (37 %) са били на възраст 65 години или повече. Параметрите на повлияването, както и ТТР остават значително по-добри за бортезомиб независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β_2 -микроглобулина, всички параметри за ефикасност (време до прогресия и обща преживяемост, както и степента на повлияване) са били значително подобрени при пациентите в групата на бортезомиб.

При популацията рефрактерни пациенти в проучването фаза II повлияването се определя от независим комитет за оценка, а критериите за повлияване са тези на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Медианата на преживяемостта на всички включени пациенти е 17 месеца (диапазон < 1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от медианата на преживяемост от 6 до 9 месеца, очаквана за подобна популация пациенти от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ достигнатата степен на повлияване е независима от типа миелом, функционалния статус, статуса по отношение на делеция на хромозома 13, или броя или вида на предишните лечения. Пациентите, които са получили 2 до 3 предишни терапевтични схеми, имат степен на повлияване от 32 % (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 терапевтични схеми, имат степен на повлияване от 31 % (21/67).

Таблица 14: Обобщение на изхода на заболяването при проучвания Фаза III (APEX) и Фаза II

	Фаза III		Фаза III		Фаза III		Фаза II
	Всички пациенти		1 предишна терапевтична линия		> 1 предишна терапевтична линия		≥ 2 предишни терапевтични линии
Събития, свързани с времето	В n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	В n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	В n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	В n = 202 ^a
ТТР, дни [95 % CI]	189 ^b [148; 211]	106 ^b [86; 128]	212 ^c [188; 267]	169 ^c [105; 191]	148 ^b [129; 192]	87 ^b [84; 107]	210 [154; 281]
Едногодишна преживяемост, % [95 % CI]	80 ^c [74; 85]	66 ^c [59; 72]	89 ^c [82; 95]	72 ^c [62; 83]	73 [64; 82]	62 [53; 71]	60
Най-добър отговор (%)	В n = 315 ^b	Dex n = 312 ^b	В n = 128	Dex n = 110	В n = 187	Dex n = 202	В 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) ^c	29 (26) ^c	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Медиана на продължителността Дни (месеци)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Време до повлияване CR+PR (дни)	43	43	44	46	41		

^a ITT популация



^б р-стойност от стратифициран log-rank тест; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение; $p < 0,0001$

^в Повлиялата се популация включва пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и са получили най-малко 1 доза от изпитвания лекарствен продукт.

^г р-стойности по Хи-квадрат теста на Cochran-Mantel-Haenszel, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение

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

NA (not applicable) = не е приложимо, NE (not estimated) = не е оценено

TTP (time to progression) = време до настъпване на прогресия

CI (confidence interval) = доверителен интервал

B = бортезомиб; Dex = дексаметазон

CR (complete response) = пълен отговор; nCR (near complete response) = почти пълен отговор

PR (partial response) = частичен отговор; MR (minimal response) = минимален отговор

При проучване фаза II пациентите, които не са получили оптимален отговор при самостоятелно лечение с бортезомиб са имали възможност да получат високи дози дексаметазон заедно с бортезомиб. Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор към бортезомиб самостоятелно. На общо 74 подлежащи на оценка пациенти е приложен дексаметазон в комбинация с бортезомиб. Осемнадесет процента от пациентите постигат или имат подобрен отговор [MR (11 %) или PR (7 %)] при комбинираното лечение.

Клинична ефикасност при подкожно приложение на бортезомиб при пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом

Открито рандомизирано проучване Фаза III за доказване на не по-малка ефикасност сравнява ефикасността и безопасността при подкожно приложение на бортезомиб спрямо интравенозно приложение. Това проучване включва 222 пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, които са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 1,3 mg/m² бортезомиб подкожно или интравенозно за 8 цикъла. На пациентите, които не са постигнали оптимален отговор (по-малък то пълен отговор) към лечението с бортезомиб самостоятелно след 4 цикъла, е позволено да получат 20 mg дексаметазон дневно в деня на приложение на бортезомиб и на следващия ден. Пациенти с периферна невропатия степен ≥ 2 при изходно ниво или брой на тромбоцитите $< 50\,000/\mu\text{l}$ не са включени в проучването. Общо 218 пациенти подлежат на оценка по отношение на повлияването.

Това проучване достига основната си цел за не по-малка ефикасност по отношение на степента на повлияване (CR+PR) след 4 цикъла самостоятелно приложение на бортезомиб както подкожно, така и интравенозно, 42 % в двете групи. В допълнение вторичните крайни точки за ефикасност, свързани с повлияването и времето до настъпване на събитието, показват сходни резултати при подкожно и интравенозно приложение (Таблица 15).

Таблица 15: Обобщение на анализите на ефикасност, сравняващи подкожно и интравенозно приложение на бортезомиб

	Група с интравенозно приложение на бортезомиб	Група с подкожно приложение на бортезомиб
Популация, подлежаща на оценка на повлияването	n = 73	n = 145
Степен на повлияване при 4 цикъла, n (%)		
Обща степен на повлияване (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
р-стойност ^а	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	16 (11)
PR n (%)	25 (34)	36 (25)
nCR n (%)	4 (5)	6 (4)



	Група с интравенозно приложение на бортезомиб	Група с подкожно приложение на бортезомиб
Степен на повлияване при 8 цикъла, n (%)		
Обща степен на повлияване (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-стойност ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
ITT популация^b	n = 74	n = 148
TTP, месеци	9,4	10,4
[95 % CI]	[7,6; 10,6]	[8,5; 11,7]
Коефициент на риска [95 % CI] ^b	0,839 [0,564; 1,249]	
p-стойност ^c	0,38657	
Преживяемост без прогресия, месеци	8,0	10,2
[95 % CI]	[6,7; 9,8]	[8,1; 10,8]
Коефициент на риска [95 % CI] ^b	0,824 [0,574; 1,183]	
p-стойност ^c	0,295	
Обща едногодишна преживяемост (%)^d	76,7	72,6
[95 % CI]	[64,1; 85,4]	[63,1; 80,0]

^a p-стойността се отнася до хипотезата за не по-малка ефикасност, съгласно която групата на подкожно приложение поддържа най-малко 60 % от степента на повлияване в групата на интравенозно приложение.

^b 222 пациенти са включени за участие в проучването; 221 пациенти са лекувани с бортезомиб

^b Коефициентът на риска е изчислен на базата на модела на Сох, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по Международната стадираща система (ISS) и брой предишни терапевтични линии

^c Логаритмично трансформиран ранков тест (log rank test), адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по ISS и брой предишни терапевтични линии.

^d Медианата на продължителността на периода на проследяване е 11,8 месеца

Комбинирано лечение с бортезомиб и пегилирана липозомна форма на доксорубицин (проучване DOXIL-MMY-3001)

При 646 пациенти е проведено рандомизирано, с паралелни групи, открито многоцентрово проучване фаза III за сравнение на безопасността и ефикасността на бортезомиб, прилаган в комбинация с пегилирана липозомна форма на доксорубицин в сравнение с бортезомиб като монотерапия при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко едно предшестващо лечение и заболяването им не е прогресирало, докато са получавали антрациклин-базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е TTP, докато вторичните крайни точки за ефикасност са OS и ORR (CR+PR), базирайки се на критериите на Европейската група за кръвни и костно-мозъчни трансплантации.

Определен според протокола междинен анализ (базиран на 249 TTP случая) предизвиква преждевременното приключване на проучването по отношение на ефикасността. Този междинен анализ показва TTP намаляване на риска с 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) при пациенти, лекувани с комбинирана терапия с бортезомиб и пегилирана липозомна форма на доксорубицин. Медианата на TTP е била 6,5 месеца при пациентите, лекувани с бортезомиб като монотерапия, в сравнение с 9,3 месеца при пациенти на комбинирана терапия с бортезомиб и пегилирана липозомна форма на доксорубицин. Тези резултати, макар и предварителни, представляват окончателния анализ, определен според протокола.



Окончателният анализ за OS, извършен след периода на проследяване с медиана 8,6 години, не показва значителна разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е била 30,8 месеца (95 % CI; 25,2-36,5 месеца) за пациентите на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95 % CI; 28,9-37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с бортезомиб и пегилирана липозомна форма на доксорубицин.

Комбинирано лечение с бортезомиб и дексаметазон

Поради липсата на пряко сравнение между бортезомиб и бортезомиб в комбинация с дексаметазон при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом е проведен статистически подвойков анализ с цел да се сравнят резултатите от групата без рандомизация на бортезомиб в комбинация с дексаметазон (открито проучване Фаза II MMY-2045) спрямо резултатите, получени от групите с монотерапия с бортезомиб при различни рандомизирани проучвания фаза III (M34101-039 [APEX] и DOXIL MMY-3001) при същото показание.

Подвойковият анализ е статистически метод, при който пациентите в групата на лечение (напр. бортезомиб в комбинация с дексаметазон) и пациентите в контролната група (напр. бортезомиб) са сравними по отношение на влияещи фактори, като това е постигнато чрез подбор на подходящи двойки участници в клиничното проучване. Това свежда до минимум ефектите от наблюдаваните изходни несъответствия при оценка на ефектите от лечението, използвайки методи на нерандомизирани данни.

Сто двадесет и седем двойки от пациенти със сходни характеристики са били идентифицирани. Анализът показва подобрена ORR (CR+PR) (съотношение на риска 3,769; 95 % CI 2,045-6,947, $p < 0,001$), PFS (коефициент на риска 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (коефициент на риска 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) за бортезомиб в комбинация с дексаметазон спрямо бортезомиб като монотерапия.

Налична е ограничена информация за повторно лечение с бортезомиб при пациенти с рецидивирал мултиплен миелом.

Проведено е открито проучване Фаза II MMY-2036 (RETRIEVE) с една група за оценка на ефикасността и безопасността на повторното лечение с бортезомиб. Сто и тридесет пациенти (≥ 18 години) с мултиплен миелом, които преди са постигнали поне частичен отговор към бортезомиб-съдържаща схема, са лекувани повторно при прогресия. Лечението с бортезомиб е започнато най-малко 6 месеца след края на предходната терапия с последната поносима доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) или $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) и се прилага в дни 1, 4, 8 и 11 на всеки 3 седмици за най-много 8 цикъла като самостоятелно средство или в комбинация с дексаметазон в съответствие със стандарта на лечение. Дексаметазон е приложен в комбинация с бортезомиб при 83 пациенти в Цикъл 1, като още 11 пациенти са получили дексаметазон през всички цикли на повторно лечение с бортезомиб.

Първичната крайна точка е най-добрият потвърден отговор към повторното лечение, оценен съгласно критериите на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Общата най-добра степен на повлияване (CR+PR) към повторно лечение при 130 пациенти е 38,5 % [95 % CI: 30,1; 47,4].

Клинична ефикасност при нелекуван преди мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Проучване LYM-3002 е фаза III рандомизирано открито проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP; $n = 243$) с тези на ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP; $n = 244$) при възрастни пациенти с нелекуван преди MCL (Стадий II, III или IV). Пациентите в групата на лечение с BR-CAP са получавали бортезомиб ($1,3 \text{ mg/m}^2$ на ден 1, 4, 8, 11, дни без приложение от 12 до 21), 375 mg/m^2 ритуксимаб i.v. на ден 1; 750 mg/m^2 циклофосфамид i.v. на ден 1; 50 mg/m^2 доксорубицин i.v. на ден 1 и 100 mg/m^2 преднизон перорално от ден 1 до ден 5 по време на 21-дневния цикъл на лечение с бортезомиб. При пациенти с повлияване, документирано за първи път на цикъл 6,



приложени два допълнителни цикъла на лечение. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия на базата на оценка от Комисията за независим преглед (Independent Review Committee, IRC). Вторичните крайни точки включват времето до настъпване на прогресия (time to progression, TTP), времето до следващо лечение срещу лимфом (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), продължителност на период без лечение (duration of treatment free interval, TFI), обща степен на повлияване (overall response rate, ORR) и степен на пълен отговор (complete response, CR/CRu), общата преживяемост (overall survival, OS) и продължителност на повлияването.

Демографските и изходните характеристики на заболяването обикновено са добре балансирани между двете групи на лечение: медианата на възрастта на пациентите е 66 години, 74 % са мъже, 66 % са от бялата раса и 32 % са азиатци, 69 % от пациентите са имали положителен костно-мозъчен аспират и/или положителна костно-мозъчна биопсия за MCL, 54 % от пациентите са имали резултат за Международен прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI) ≥ 3 , а 76 % са имали заболяване в стадий IV. Продължителността на лечението (медиана = 17 седмици) и продължителността на периода на проследяване (медиана = 40 месеца) са сравними в двете групи на лечение. Проведено е лечение с медиана от 6 цикъла при пациентите и в двете групи на лечение, като 14 % от пациентите в групата на BR-CAP и 17 % от пациентите в групата на R-CHOP са получили 2 допълнителни цикъла. По-голямата част от пациентите в двете групи са завършили лечението, 80 % в групата на BR-CAP и 82 % в групата на R-CHOP. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 16.

Таблица 16: Резултати за ефикасност в проучване LYM-3002

Крайна точка за ефикасност	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT пациенти	243	244	
Преживяемост без прогресия (IRC) ^a			
Събития n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	Коефициент на риска ^b [95 % CI] = 0,63 [0,50; 0,79] p-стойност ^c < 0,001
Медиана ^b [95 % CI] (месеци)	24,7 [19,8; 31,8]	14,4 [12; 16,9]	
Степен на повлияване			
n: пациенти, оценени по отношение на повлияването	229	228	
Общ пълен отговор (CR+CRu) ^e n (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^d [95 % CI] = 1,688 [1,148; 2,481] p-стойност ^ж = 0,007
Общ отговор (CR+CRu+PR) ^з n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^ж [95 % CI] = 1,428 [0,749; 2,722] p-стойност ^ж = 0,275

^a Въз основа на оценката от Комисията за независим преглед (IRC) (само радиологични данни).

^b Оценката на коефициента на риска се основава на модел на Cox, стратифицирана по IPI риск и стадий на заболяването. Коефициент на риска < 1 показва предимство за BR-CAP.

^c Въз основа на оценки по Kaplan-Meier за степента на преживяемост при продукта

^d Въз основа на логаритмично трансформиран ранков тест (log rank test), стратифициран с IPI риск и стадий на заболяването.

^e Използвано е изчисление по Mantel-Haenszel на общото съотношение на шансовете за стратифицирани таблици, с IPI риск и стадий на заболяването като стратификационни фактори. Съотношение на риска (OR) > 1 показва предимство за BR-CAP.

^f Включва всички CR + CRu, според IRC, костен мозък и LDH.

^{*} p-стойност от Хи-квадрат теста на Cochran Mantel-Haenszel, с IPI и стадий на заболяването като стратификационни фактори.

³ Включва всички радиологични CR+CRu+PR според IRC, независимо дали е потвърдено от костен мозък и LDH.

CR (Complete Response) = пълен отговор; CRu (Complete response unconfirmed) = непотвърден пълен отговор; PR (Partial Response) = частичен отговор; CI (Confidence Interval) = доверителен интервал,

HR (Hazard Ratio) = коефициент на риска; OR (Odds Ratio) = съотношение на шансовете; ITT (Intent to Treat) = група на включване на терапия



Медианата на преживяемостта без прогресия според оценката на изследователя е 30,7 месеца в групата на BR-CAP и 16,1 месеца в групата на R-CHOP (коефициент на риска [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Статистически значимо подобрение ($p < 0,001$) в полза на групата на лечение с BR-CAP в сравнение с групата на R-CHOP е наблюдавано по отношение на TTP (медиана 30,5 спрямо 16,1 месеца), TNT (медиана 44,5 спрямо 24,8 месеца) и TFI (медиана 40,6 спрямо 20,5 месеца). Медианата на продължителността на пълен отговор е 42,1 месеца в групата на BR-CAP в сравнение с 18 месеца в групата на R-CHOP. Продължителността на пълния отговор е с 21,4 месеца по-дълга в групата на BR-CAP (медиана 36,5 месеца спрямо 15,1 месеца в групата на R-CHOP). Окончателният анализ на OS е направен след период на проследяване с медиана от 82 месеца. Медианата на OS е 90,7 месеца за групата на BR-CAP в сравнение с 55,7 месеца за групата на R-CHOP (HR = 0,66; $p = 0,001$). Наблюдаваната крайна медиана на разликата в OS между двете групи на лечение е 35 месеца.

Пациенти с лекувана преди лековерижна амилоидоза

Проведено е открито нерандомизирано проучване Фаза I/II за определяне на безопасността и ефикасността на бортезомиб при пациенти, лекувани преди това за лековерижна амилоидоза. По време на проучването не са наблюдавани нови съображения по отношение на безопасността, по-специално бортезомиб не е обострил увреждането на таргетните органи (сърце, бъбреци и черен дроб). При експлораторен анализ на ефикасността се съобщава степен на повлияване от 67,3 % (включително 28,6 % пълен отговор), измерен според хематологичния отговор (M-протеин) при 49 подлежащи на оценка пациенти, лекувани с максимално допустимите дози от 1,6 mg/m² веднъж седмично и 1,3 mg/m² два пъти седмично. За кохортите на тези дози степента на комбинираната едногодишна преживяемост е 88,1 %.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ бортезомиб, във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом и при мантелноклетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Проучване фаза II с една група за активност, безопасност и фармакокинетика, проведено от групата по детска онкология (Children's Oncology Group), оценява активността при добавяне на бортезомиб към реиндукционна полихимиотерапия при педиатрични и млади възрастни пациенти с лимфоидни злокачествени заболявания (прекурсорна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (acute lymphoblastic leukemia, ALL) с Т-клетъчна ALL и Т-клетъчен лимфобластен лимфом (lymphoblastic lymphoma, LL)). Ефективна схема на реиндукционна полихимиотерапия се прилага в 3 курса. Бортезомиб се прилага само при Курс 1 и 2, за да се избегнат потенциални припокриващи се токсичности с едновременно приложените лекарствени продукти от Курс 3.

Пълният отговор (Complete response, CR) е оценен в края на Курс 1. При В-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18 месеца от диагностицирането ($n = 27$) степента на CR е 67 % (95 % CI: 46, 84); степента на 4-месечна преживяемост без настъпване на събитие е 44 % (95 % CI: 26, 62). При В-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18-36 месеца от диагностицирането ($n = 33$) степента на CR е 79 % (95 % CI: 61, 91) и степента на 4-месечна преживяемост без настъпване на събитие е 73 % (95 % CI: 54, 85). Степента на CR при пациенти с първи рецидив при Т-клетъчна ALL ($n = 22$) е 68 % (95 % CI: 45, 86) и степента на 4-месечна преживяемост без настъпване на събитие е 67 % (95 % CI: 42, 83). Съобщените данни за ефикасност се считат за неубедителни (вж. точка 4.2).

140 пациенти с ALL или LL са включени и оценени за безопасност; медианата на продължителността на лечението е 10 години (диапазон от 1 до 26). Не са наблюдавани нови съображения по отношение на безопасността при добавянето на бортезомиб към основната стандартна химиотерапия при педиатрична прекурсорна В-клетъчна ALL. Следните нежелани лекарствени реакции



(Степен ≥ 3) се наблюдават с по-висока честота при терапевтична схема, включваща бортезомиб, в сравнение с ретроспективно контролно проучване, при което основната схема се прилага самостоятелно: в Курс 1 периферна сензорна невропатия (3 % спрямо 0 %); илеус (2,1 % спрямо 0 %); хипоксия (8 % спрямо 2 %). Няма информация за възможни последствия или за степента на възстановяване от периферна невропатия в това проучване. Наблюдавана е по-висока честота на инфекции с неутропения Степен ≥ 3 (24 % спрямо 19 % при Курс 1 и 22 % спрямо 11 % при Курс 2), повишена АлАТ (17 % спрямо 8 % при Курс 2), хипокалиемия (18 % спрямо 6 % при Курс 1 и 21 % спрямо 12 % при Курс 2) и хипонатриемия (12 % спрямо 5 % при Курс 1 и 4 % спрямо 0 при Курс 2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно болус приложение на дози от $1,0 \text{ mg/m}^2$ и $1,3 \text{ mg/m}^2$ при 11 пациенти с мултиплен миелом и стойности на креатининовия клирънс, по-високи от 50 ml/min , средните максимални плазмени концентрации след първата доза бортезомиб са били съответно 57 и 112 ng/ml . При последващи дози, наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от $1,0 \text{ mg/m}^2$ и от 89 до 120 ng/ml за доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$.

При приложение на интравенозна болус или подкожна инжекция от $1,3 \text{ mg/m}^2$ при пациенти с мултиплен миелом ($n = 14$ в групата на интравенозно приложение, $n = 17$ в групата на подкожно приложение), общата системна експозиция след многократно приложение (AUC_{last}) е еднаква при подкожното и интравенозното приложение. След подкожно приложение C_{max} ($20,4 \text{ ng/ml}$) е по-ниска от тази при интравенозно приложение (223 ng/ml). Средногеометричната стойност на AUC_{last} е 0,99, а 90 % доверителни интервали са в границите 80,18 % - 122,80 %.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на бортезомиб варира от 1 659 l до 3 294 l след еднократно или многократно интравенозно приложение в доза $1,0 \text{ mg/m}^2$ или $1,3 \text{ mg/m}^2$ при пациенти с мултиплен миелом. Това означава, че бортезомиб има широко разпределение в периферните тъкани. При концентрации на бортезомиб над диапазона 0,01 до $1,0 \text{ }\mu\text{g/ml}$ свързването с плазмените протеини *in vitro* е средно 82,9 % за човешка плазма. Фракцията на бортезомиб, свързана с плазмените протеини, не е зависима от концентрацията.

Биотрансформация

Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми и човешки сДНК-експресирани изоензими от групата на цитохром Р450 показват, че бортезомиб се метаболизира главно чрез окисление чрез ензими от групата на цитохром Р450, 3А4, 2С19 и 1А2. Основният метаболитен път е деборонизация до образуване на два деборонизирани метаболита, които в последствие претърпяват хидроксилиране до няколко метаболита. Деборонизираните метаболити на бортезомиб са неактивни като 26S протеозомни инхибитори.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бортезомиб след многократно приложение варира от 40 до 193 часа. Бортезомиб се елиминира по-бързо след първата доза в сравнение със следващите дози. Средният общ телесен клирънс е 102 и 112 l/час след прилагане на първа доза при дози съответно $1,0 \text{ mg/m}^2$ и $1,3 \text{ mg/m}^2$ и варира от 15 до 32 l/час и от 18 до 32 l/час след последващо прилагане на дози съответно $1,0 \text{ mg/m}^2$ и $1,3 \text{ mg/m}^2$.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на бортезомиб е оценен в проучване Фаза I по време на първия цикъл на лечение, включващо 61 пациенти, предимно със солидни тумори и различна степен на чернодробно увреждане, при дози бортезомиб между $0,5$ до $1,3 \text{ mg/m}^2$.



В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, леката степен на чернодробно увреждане не променя дозонормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това, средните стойности на дозонормализираната AUC са се повишили с около 60 % при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Препоръчва се по-ниска начална доза при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, като тези пациенти трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.2, Таблица 6).

Бъбречно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с различни степени на бъбречно увреждане, които се класифицират съобразно техните стойности на креатининовия клирънс (CrCL) в следните групи: нормална функция ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$), лека степен на чернодробно увреждане ($\text{CrCL} = 40\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$), умерена степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCL} = 20\text{-}39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$) и тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). Група пациенти на диализа, на които е приложена доза след диализа, също е включена в проучването ($n = 8$). На пациентите интравенозно са прилагани дози от 0,7 до $1,3 \text{ mg/m}^2$ бортезомиб два пъти седмично. Експозицията на бортезомиб (дозонормализирани AUC и C_{max}) е сравнима във всички групи (вж. точка 4.2)

Възраст

Фармакокинетиката на бортезомиб се определя след болус интравенозно приложение два пъти седмично в дози по $1,3 \text{ mg/m}^2$ на 104 педиатрични пациенти (на възраст 2-16 години) с остра лимфобластна левкемия (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) или остра миелоидна левкемия (acute myeloid leukaemia, AML). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на бортезомиб се повишава с увеличаване площта на телесната повърхност (body surface area, BSA). Средногеометричната стойност на клирънса (% CV) е 7,79 (25 %) l/час/m^2 , обемът на разпределение в стационарно състояние е 834 (39 %) l/m^2 и елиминационният полуживот е 100 (44 %) часа. След коригиране на ефекта на площта на телесната повърхност, други демографски характеристики като възраст, телесно тегло и пол нямат клинично значими ефекти върху клирънса на бортезомиб. BSA-коригираният клирънс на бортезомиб при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бортезомиб демонстрира кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* тест за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) при концентрации от едва $3,125 \text{ }\mu\text{g/ml}$, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е генотоксичен при *in vitro* тест за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микроядрен тест при мишки.

Проучвания за токсичност на развитието при плъхове и зайци са показали ембрио-фетална смъртност при дози, токсични за майката, но липса на директна ембрио-фетална токсичност при дози под токсичните за майката. Проучвания за фертилитет не са провеждани, но е извършена оценка на репродуктивните тъкани в проучванията за обща токсичност. Наблюдавани са дегенеративни ефекти върху тестисите и яйчниците при 6-месечно проучване при плъхове. Поради това е възможно бортезомиб да има потенциални ефекти както върху мъжкия, така и върху женския фертилитет. Не са провеждани проучвания на пери- и постнаталното развитие.

При мултициклични проучвания за обща токсичност, проведени с плъхове и маймуни, основните прицелни органи включват стомашно-чревен тракт, което води до повръщане и/или диария; хемопоетична и лимфна тъкани, водещо до цитопении в периферната кръв; лимфоидната тъкан и хипоцелуларност в хемопоетичния костен мозък; периферна невропатия (наблюдавана при маймуни, мишки и кучета), засягаща аксоните на сензорните нерви, и леки промени в бъбреците. Всички тези таргетни органи са показали частично до изцяло възстановяване след преустановяване на лечението.



На базата на проучвания при животни, ако има някакво преминаване на бортезомиб през кръвно-мозъчната бариера, то изглежда е ограничено, и значимостта му при хората е неизвестна.

Фармакологични проучвания за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система, проведени при маймуни и кучета, показват, че интравенозни дози, превишаващи приблизително два до три пъти препоръчителната клинична доза в mg/m^2 , са свързани с повишаване на сърдечната честота, понижаване на контрактилитета, хипотония и смърт. При кучета понижаването на сърдечния контрактилитет и хипотонията се повлияват от интензивно лечение с положителни инотропни или пресорни агенти. Освен това, при изследванията при кучета е било наблюдавано слабо увеличаване на коригирания QT-интервал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

Стабилност в периода на употреба:

Химическата и физическата стабилност в периода на употреба след първоначалното отваряне и/или разреждане са доказани в продължение на:

- 28 дни при съхранение при температура $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ и на защитено от светлина място
- 28 дни при съхранение при температура $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и на защитено от светлина място
- 24 часа при съхранение при температура $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и нормално стайно осветление в оригиналния флакон и/или полипропиленова спринцовка.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да се използва веднага, освен ако начинът на отваряне и/или разтваряне изключва риска от микробно замърсяване. В случай, че не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Не е необходимо да предпазвате лекарствения продукт от светлина по време на подготовката за приложение и по време на самото приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне и/или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло (тип 1) със запушалка от бромобутилова гума с флуорополимерно покритие и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче.

Видове опаковки

1 флакон x 1 ml (2,5 mg/1 ml)
5 флакона x 1 ml (2,5 mg/1 ml)
1 флакон x 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)
5 флакона x 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Бортезомиб е цитотоксичен. Затова по време на работа с Бортезомиб EVER Pharma и при приготвянето му са необходими предпазни мерки. Препоръчва се употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

Бременни жени, които са част от персонала, не трябва да работят с този лекарствен продукт.

По време на работа с Бортезомиб EVER Pharma трябва стриктно да се спазва **асептична техника**, тъй като той не съдържа консервант.

Има случаи с летален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб EVER Pharma е предназначен за подкожно приложение, а след разреждане – и за интравенозно приложение. Бортезомиб EVER Pharma не трябва да се прилага интратекално.

Указания за приготвяне и приложение

Бортезомиб EVER Pharma трябва да се приготви от медицински специалист.

Всеки флакон съдържа допълнителен обем от 0,2 ml.

Интравенозна инжекция

Всеки флакон Бортезомиб EVER Pharma от 1 ml трябва внимателно да се разреди с 1,8 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за интравенозна инжекция, *като се използва спринцовка с подходящ размер без да се отстранява запушалката на флакона.*

ИЛИ

Всеки флакон Бортезомиб EVER Pharma от 1,4 ml трябва внимателно да се разреди с 2,4 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за интравенозна инжекция, *като се използва спринцовка с подходящ размер без да се отстранява запушалката на флакона.*

След разреждане всеки милилитър разтвор съдържа 1 mg бортезомиб. Разреденият разтвор е бистър и безцветен до светложълт, с крайно pH от 4 до 7. Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава промяна в цвета или видими частици, разреденият разтвор трябва да се изхвърли.

Подкожно приложение

Всеки флакон с Бортезомиб EVER Pharma е готов за употреба като подкожна инжекция. Всеки милилитър от развора съдържа 2,5 mg бортезомиб. Разтворът е бистър и безцветен до светложълт с pH от 4,0 до 5,5. Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за



промяна в цвета или видими частици. Ако се наблюдава промяна в цвета или видими частици, разтворът трябва да се изхвърли.

Изхвърляне

Бортезомиб EVER Pharma е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични вещества.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20230024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

