

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕНОТО
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
РЕГЛАЦИЯ
20150270
BG/MK/Mb-47205
20-08-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
Bortezomib Actavis 3,5 mg powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3,5 mg бортезомиб (*bortezomib*) (като манитол боронов естер).

След разтваряне, 1 ml разтвор за подкожна инжекция съдържа 2,5 mg бортезомиб.

След разтваряне, 1 ml разтвор за интравенозна инжекция съдържа 1 mg бортезомиб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бяла до почти бяла компактна маса или прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бортезомиб Актавис като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресиращ мултиплен миелом, които са получили поне 1 предишна терапия или вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Бортезомиб Актавис в комбинация с мелфалан и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които не са подходящи за високодозна химиотерапия с трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

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

Бортезомиб Актавис в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом, които не са подходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се провежда под наблюдението на квалифициран лекар, който има опит в употребата на химиотерапевтични средства. Разтворът на Бортезомиб Актавис трябва да се приготви от медицински специалист.

Дозировка за лечение на прогресиращ мултиплен миелом (пациенти, които са получили поне една предишна терапия)

Монотерапия

DK/H/2395/001/IA/007



Бортезомиб Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици в ден 1, 4, 8 и 11 от 21-дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Препоръчително е пациентите да получават 2 цикъла от Бортезомиб Актавис след потвърждение за пълен отговор. Препоръчително е също така пациентите с отговор към лечението, които не постигат пълна ремисия, да получат общо 8 лечебни цикъла с Бортезомиб Актавис. Необходимо е да има поне 72 часа интервал между две последователни дози Бортезомиб Актавис.

Корекция на дозата по време на лечение и повторно въвеждане на лечението при монотерапия
Лечението с Бортезомиб Актавис трябва да бъде прекратено при настъпване на степен 3 нехематологични или степен 4 хематологични токсичности, с изключение на невропатия, както е описано по-долу (вижте също точка 4.4). След отзвучаване на симптомите на токсичност, лечението трябва да бъде възобновено при 25% намалена доза (1,3 mg/m² се намалява на 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² се намалява на 0,7 mg/m²). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при най-ниската доза, трябва да се обмисли прекратяването на Бортезомиб Актавис, освен в случаите, когато ползата от лечението очевидно надвишава риска.

Невропатична болка и/или периферна невропатия

Пациенти, които имат невропатична болка, свързана с бортезомиб, и/или периферна невропатия, трябва да бъдат лекувани както е показано на таблица 1 (вж. точка 4.4). Пациенти със съществуваща тежка невропатия могат да бъдат лекувани с Бортезомиб Актавис само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

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

Тежест на невропатията	Модифициране 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; ограничава извършването на инструментални ежедневни дейности (ADL)**)	Намаление на дозата Бортезомиб Актавис на 1,0 mg/m ² или промяна на схемата на лечение с Бортезомиб Актавис на 1,2 mg/m ² веднъж седмично
Степен 2 с болка или степен 3 (тежки симптоми; ограничава извършването на ежедневните дейности по самообслужване ADL***)	Спиране на лечението с Бортезомиб Актавис до отзвучаване на симптомите на токсичност. Когато токсичността отзвучи, лечението с Бортезомиб Актавис се въвежда отново и дозата се намалява на 0,7 mg/m ² веднъж седмично.
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка автономна невропатия	Прекратяване на лечението с Бортезомиб Актавис

* На базата на модифициране на дозировката в проучвания Фаза II и Фаза III на мултиплен миелом и постмаркетингов опит. Степенуването е в съответствие с Общите критерии и терминология на нежеланите събития (CTCAE) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ, версия 4.0.

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

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

Комбинирана терапия с пегилиран липозомен доксорубицин

Бортезомиб 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици в ден 1, 4, 8 и 11 от 21-дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Необходимо е да има поне 72 часа интервал между последователни дози бортезомиб.



Пегилираният липозомен доксорубицин се прилага в доза 30 mg/m^2 на ден 4 от лечебния цикъл с бортезомиб като 1-часова интравенозна инфузия, прилагана след инжекцията с бортезомиб. До 8 цикъла от тази комбинирана терапия могат да се прилагат докато няма прогресия на заболяването и пациентите понасят лечението. Пациентите, които постигат пълен отговор, могат да продължат лечението с още поне 2 цикъла след първото доказателство за пълен отговор, даже ако това налага лечението да продължи повече от 8 цикъла. Пациенти, при които нивата на парапротеин продължават да намаляват след 8 цикъла, също могат да продължат докато понасят лечението и те продължават да реагират на него. За допълнителна информация относно пегилирания липозомен доксорубицин, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

Комбинация с дексаметазон

Бортезомиб $3,5 \text{ mg}$ прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици в ден 1, 4, 8 и 11 от 21-дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Необходимо е да има поне 72 часа интервал между две последователни дози бортезомиб.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 20 mg в ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, и 12 от лечебния цикъл с бортезомиб.

Пациентите, които постигат отговор или стабилизиране на заболяването след 4 цикъла от тази комбинирана терапия, могат да продължат да получават същата комбинация за максимум 4 допълнителни цикъла.

За допълнителна информация относно дексаметазон, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

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

За корекция на дозата бортезомиб при комбинирана терапия, следвайте указанията за модифициране на дозата, описани по-горе при монотерапия.

Дозировка при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Бортезомиб $3,5 \text{ mg}$ прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в комбинация с перорален мелфалан и перорален преднизон, както е показано на таблица 2. 6-седмичният период се счита за лечебен цикъл. В цикли 1-4 бортезомиб се прилага два пъти седмично в дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32. В цикли 5-9 бортезомиб се прилага веднъж седмично в дни 1, 8, 22 и 29. Необходимо е да изминат поне 72 часа между две последователни дози бортезомиб.

Мелфалан и преднизон трябва да се прилагат перорално в дни 1, 2, 3 и 4 от първата седмица на всеки цикъл от лечението с бортезомиб.

Прилагат се девет лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Таблица 2: Препоръчителна дозировка за бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон

Бортезомиб два пъти седмично (цикли 1-4)												
Седмица	1			2		3	4		5		6	
Vz ($1,3 \text{ mg/m}^2$)	Ден 1	--	--	Ден 4	Ден 8	Ден 11	Период на почивка	Ден 22	Ден 25	Ден 29	Ден 32	Период на почивка
M (9 mg/m^2)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--	--	Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка
P (60 mg/m^2)												



Бортезомиб веднъж седмично (цикли 5-9)										
Седмича	1				2	3	4	5	6	
Vz (1,3 mg/m ²)	Ден 1	--	--	--	Ден 8	Период на почивка	Ден 22	Ден 29	Период на почивка	
M (9 mg/m ²)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--	Период на почивка	--		Период на почивка	
P (60 mg/m ²)										

Vz=бортезомиб, M=мелфалан, P=преднизон

Корекции на дозата по време на лечение и повторно въвеждане на лечение с комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Преди началото на нов цикъл от терапията:

- Броят на тромбоцитите трябва да бъде $\geq 70 \times 10^9/l$, а абсолютният брой на неутрофилите трябва да бъде $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Нехематологичната токсичност трябва да бъде възстановена до степен 1 или до изходна стойност

Таблица 3: Модифициране на дозировката по време на последователни цикли от терапия с бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон

Токсичност	Модифициране или забавяне на дозата
Хематологична токсичност по време на един цикъл <ul style="list-style-type: none"> - Ако в предишния цикъл се наблюдава продължителна степен 4 неутропения или тромбоцитопения, или тромбоцитопения с кървене 	Да се обмисли възможността за намаляване на дозата мелфалан с 25% в следващия цикъл.
<ul style="list-style-type: none"> - 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 (различен от ден 1) 	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати
<ul style="list-style-type: none"> - Ако са пропуснати няколко дози бортезомиб в един цикъл (≥ 3 дози по време на приложението два пъти седмично или ≥ 2 дози по време на приложение веднъж седмично) 	Дозата на бортезомиб трябва да се намали с 1 дозово ниво (от 1,3 mg/m ² на 1 mg/m ² , или от 1 mg/m ² на 0,7 mg/m ²)
Нехематологични токсичности степен ≥ 3	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати докато симптомите на токсичност бъдат възстановени до степен 1 или изходна стойност. След това лечението с бортезомиб може да бъде въведено повторно с намаляване на дозата с едно дозово ниво (от 1,3 mg/m ² на 1 mg/m ² , или от 1 mg/m ² на 0,7 mg/m ²). При свързана с бортезомиб невропатична болка и/или периферна невропатия, трябва да се прекрати и/или модифицира дозата на бортезомиб, както е описано в таблица 1.

За допълнителна информация относно мелфалан и преднизон, вижте съответната кратка характеристика на продукта.



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

Комбинирана терапия с дексаметазон

Бортезомиб 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици в ден 1, 4, 8 и 11 от 21-дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Необходимо е да има поне 72 часа интервал между две последователни дози бортезомиб.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от лечебния цикъл с бортезомиб.

Прилагат се четири цикъла с тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид

Бортезомиб 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици в ден 1, 4, 8 и 11 от 28-дневен лечебен цикъл. Този 4-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Необходимо е да има поне 72 часа интервал между две последователни дози бортезомиб.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от лечебния цикъл с бортезомиб.

Талидомид се прилага перорално в доза от 50 mg дневно в дни 1-14, и при добра поносимост, дозата се увеличава на 100 mg в дни 15-28, а след това може да се увеличи до 200 mg дневно от цикъл 2 (вж. Таблица 4).

Прилагат се четири цикъла на лечение с тази комбинация. Препоръчително е пациентите с поне частичен отговор, да получават 2 допълнителни цикъла на лечение.

Таблица 4: Дозировка при комбинирана терапия с бортезомиб при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Vz+Dx	Цикли 1 до 4			
	Седмица	1	2	3
	Vz (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка
Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	

Vz+Dx+T	Цикъл 1				
	Седмица	1	2	3	4
	Vz (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка
	T 50 mg	Ежедневно	Ежедневно	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Ежедневно	Ежедневно
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-
	Цикли 2 до 4 ^b				
Vz (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка	
T 200 mg ^a	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	
Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-	

Vz=бортезомиб; Dx=дексаметазон; T=талидомид

a дозата на талидомид се увеличава на 100 mg от седмица 3 на Цикъл 1 само, ако има поносимост към 50 mg, и на 200 mg от цикъл 2 нататък, ако има поносимост към 100 mg.

b До 6 цикъла на лечение могат да се дават на пациенти, които постигат поне частичен отговор след 4 цикъла

Корекция на дозировката при подходящи за трансплантация пациенти

За корекция на дозата бортезомиб трябва да се следват препоръките за промяна на дозата, описани за монотерапия..



Освен това, когато бортезомиб се прилага в комбинация с други химиотерапевтици, трябва да се обмисли съответното намаление на дозите на тези продукти в случай на токсичности, в съответствие с препоръките в кратките характеристики на тези продукти.

Дозировка при пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)

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

Бортезомиб Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза 1,3 mg/m² телесна повърхност, два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11, последвани от 10-дневен период на почивка от ден 12 до 21. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Препоръчват се шест цикъла с бортезомиб, въпреки че за пациенти с документиран отговор за първи път на цикъл 6, могат да бъдат дадени два допълнителни цикъла бортезомиб. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози бортезомиб.

Следните лекарствени продукти се прилагат на ден 1 на всеки триседмичен лечебен цикъл с бортезомиб 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 при 100 mg/m² в ден 1, 2, 3, 4 и 5 на всеки цикъл на лечение с бортезомиб.

Корекции на дозата по време на лечението на пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом

Преди да се започне нов цикъл на лечение:

- Броят на тромбоцитите трябва да е $\geq 100\ 000$ клетки/ μ l, а абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да е $\geq 1\ 500$ клетки/ μ l
- Броят на тромбоцитите трябва да бъде $\geq 75\ 000$ клетки/ μ l при пациенти с костномозъчна инфилтрация или секвестриране в далака
- Хемоглобин ≥ 8 g/dl
- Нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до степен 1 или до изходно ниво.

Лечението с Бортезомиб Актавис трябва да бъде преустановено при поява на нехематологична токсичност ≥ 3 степен, свързана с бортезомиб (с изключение на невропатия) или хематологична токсичност \geq степен 3 (вж. също точка 4.4). За адаптиране на дозата, вж. таблица 5 по-долу.

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

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

Токсичност	Промяна или отлагане на дозата
<i>Хематологична токсичност</i>	
- неутропения от степен ≥ 3 с повишена температура, неутропения от степен 4 с продължителност повече от 7 дни, брой тромбоцити $< 10\ 000$ клетки/ μ l	Терапията с бортезомиб трябва да се преустанови за до 2 седмици докато пациентът достигне ANC ≥ 750 клетки/ μ l и брой на тромбоцитите $\geq 25\ 000$ клетки/ μ l. <ul style="list-style-type: none"> - Ако след преустановяване на бортезомиб, токсичността не отзвуча, когато терапията с бортезомиб трябва да прекрати. - Ако токсичността отзвуча, т.е. пациентът



	има ANC ≥ 750 клетки/ μl брой на тромбоцитите $\geq 25\ 000$ клетки/ μl , терапията с бортезомиб може да се възобнови при доза с едно ниво по-малко (от $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ до $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ или от $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ до $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$).
- Ако броят на тромбоцитите е $< 25\ 000$ клетки/ μl или ANC е < 750 клетки/ μl в деня на прилагане на бортезомиб (различен от ден 1 на всеки цикъл)	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати
Нехематологична токсичност от степен ≥ 3 , за която се счита, че е свързана с бортезомиб	Терапията с бортезомиб 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 с едно ниво по-малко (от $1,3\ \text{mg}/\text{m}^2$ до $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ или от $1\ \text{mg}/\text{m}^2$ до $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$). При невропатична болка свързана с употребата на бортезомиб и/или периферна невропатия, прекратете или променете дозата бортезомиб, както е посочено в таблица 1.

В допълнение, когато бортезомиб 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 данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти над 65-годишна възраст с мултиплен миелом или с мантелноклетъчен лимфом.

Не са провеждани проучвания за употребата на бортезомиб при пациенти в старческа възраст с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Затова при тази популация не могат да се правят препоръки за дозировката.

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

Чернодробно увреждане

Пациенти с леко чернодробно увреждане не се нуждаят от корекция на дозата и те трябва да се лекуват с препоръчителната доза. Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с Бортезомиб Актавис с намалена доза от $0,7\ \text{mg}/\text{m}^2$ на инжекция през първия цикъл на лечение, като може да се обмисли последващо повишение на дозата до $1,0\ \text{mg}/\text{m}^2$ или допълнително намаление на дозата на $0,5\ \text{mg}/\text{m}^2$ в зависимост от поносимостта на пациента (вж. Таблица 6 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 6: Препоръчително модифициране на началната доза бортезомиб при пациенти с чернодробно увреждане

Степен на чернодробно увреждане*	Ниво на билирубин	Ниво на SGOT (AST)	Модифициране на началната доза
Леко	$\leq 1,0$ x ГГН	$>$ ГГН	

DK/H/2395/001/IA/007



	> 1,0 x – 1,5 x ГН	Всяко	Не
Умерено	> 1,5 x – 3 x ГН	Всяко	Намаляване дозата на бортезомиб до 0,7 mg/m ² в първия цикъл на лечение. Обмисля се повишаване на дозата до 1,0 mg/m ² или по-нататъшно намаляване на дозата до 0,5 mg/m ² в последващите цикли въз основа на поносимостта на пациента.
Тежко	> 3 x ГН	Всяко	

Съкращения: SGOT=серумна глутамат оксалацетат трансминаза;

AST=аспартат аминотрансфераза; ГН=горна граница на нормата.

* На базата на класификация на работната група за органна дисфункция на Националния онкологичен институт/NCI за категоризиране на чернодробното увреждане (леко, умерено, тежко).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на бортезомиб не се повлиява при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²); затова при тези пациенти не е необходимо да се прави корекция на дозата. Не е известно дали фармакокинетиката на бортезомиб се повлиява при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са на диализа (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Тъй като диализата може да понижи концентрацията на бортезомиб, Бортезомиб Актавис трябва да се прилага след процедурата на диализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на бортезомиб при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точки 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 Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се предлага за интравенозно или подкожно приложение.

Бортезомиб Актавис не трябва да се прилага по други начини. Интратекалното приложение води до смърт.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Интравенозна инжекция

Бортезомиб Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър за 3-5 секунди, последвана от промивка с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Най-малко 72 часа трябва да изминат между две последователни дози Бортезомиб Актавис.

Подкожна инжекция

Бортезомиб Актавис 3,5 mg разтвор се прилага подкожно в бедрото (дясно или ляво) или в корема (дясната или лява част). Разтворът трябва да се прилага подкожно, под ъгъл от 45-90°. Мястото на инжекцията трябва да се сменя последователно.

Ако след подкожната инжекция на Бортезомиб Актавис настъпят локални реакции на мястото на инжекцията, може да се приложи подкожно или разтвор на Бортезомиб Актавис с по-ниска концентрация (Бортезомиб Актавис 3,5 mg се разтваря в съотношение 1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва прилагане на интравенозна инжекция.

Когато Бортезомиб Актавис се прилага в комбинация с други лекарствени продукти вижте кратката характеристика на тези продукти за инструкции 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 белия дроб и перикарда.

Когато Бортезомиб Актавис се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте кратките характеристики на тези продукти за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Бортезомиб Актавис се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, необходимо е да се направи справка с кратките характеристики на тези лекарствени продукти преди започване на лечението с Бортезомиб Актавис. Когато се използва талидомид, трябва да се обърне специално внимание на изследванията по време на бременност и преантивните мерки (вж. точка 4.6).

Инtrateкално приложение

Съобщава се за случаи с фатален изход при непреднамерено инtrateкално приложение на бортезомиб. Бортезомиб 1 mg прах за инжекционен разтвор е само за интравенозно приложение, докато бортезомиб 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб Актавис не трябва да се прилага инtrateкално.

Стомашно-чревна токсичност

Стомашно-чревната токсичност, включително гадене, диария, повръщане и запек се наблюдават много често при лечение с бортезомиб. Има нечести съобщения за случаи на илеус (вж. точка 4.8). Затова пациентите със запек трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Хематологична токсичност

Лечението с бортезомиб често се свързва 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 (BzR-CAP), един от най-често срещаните видове хематологична токсичност е преходна тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите е бил най-нисък в ден 11 от всеки цикъл на лечението 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 приблизително 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 свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на броя на тромбоцитите < 75,000/ μ l, 90 % от 21 пациенти са имали брой \leq 25,000/ μ l по време на проучването, включително 14 % < 10,000/ μ l; за разлика от него, при брой на тромбоцитите на изходно ниво > 75,000/ μ l, само 14 % от 309 пациенти са имали брой \leq 25 000/ μ l по време на проучването.

При пациенти с MCL (проучване LYM - 3002), тромбоцитопения от степен \geq 3 е била с по-висока честота (56,7% спрямо 5,8%) при групата на лечение с бортезомиб (BzR -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 кървене от всички степени (6,3% при групата на BzR -CAP и 5,0% при групата на R-CHOP), както и кървене от Степен 3 и по-висока (BzR -CAP: 4 пациент и [1,7%]; R-CHOP: 3 пациенти [1,2%]). В групата на BzR-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 хеморагия. По тази причина е необходимо да се следи броя на тромбоцитите преди всяка доза бортезомиб.



Лечението с бортезомиб трябва да бъде прекратено, когато броят на тромбоцитите е $< 25,000/\mu\text{l}$ или в комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е $< 30,000/\mu\text{l}$ (вж. точка 4.2). Необходимо е да се направи оценка на съотношението между потенциалната полза от лечението и рисковете, особено в случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рисковите фактори за кървене.

През цялото време на лечение с бортезомиб трябва често да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене, включително броя 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 данни за кумулативна неутропения. Неутрофилите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановават до изходното ниво до следващия цикъл. В проучване LYM-3002, колония стимулиращи фактори за подпомагане са дадени на 78% от пациентите от рамото VzR -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-колония стимулиращи фактори може да се прилагат за хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колония стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението (вж. точка 4.2).

Реактивиране на вируса херпес зостер

При пациенти, лекувани с Бортезомиб Актавис, се препоръчва антивирусна профилактика. В проучване фаза III при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, общата честота на реактивирането на херпес зостер е била по-честа при пациенти, лекувани с бортезомиб + мелфалан + преднизон отколкото при комбинацията мелфалан + преднизон (14% в сравнение с 4% съответно).

При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), честотата на инфекция с херпес зостер е била 6,7% при рамото VzR -CAP и 1,2% в групата на R-CHOP (вж. 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.

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. Трябва да се обмисли антивирусна профилактика. Вижте кратката характеристика на продукта ритуксимаб за повече информация.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Има съобщения за много редки случаи с неизвестна причинно-следствена връзка, на вирусна инфекция на John Cunningham (JC), която води до ПМЛ и смърт, при пациенти лекувани с бортезомиб. Пациентите с диагноза ПМЛ, са имали предшестваща или едновременно провеждана имunosупресивна терапия. Повечето случаи на ПМЛ са диагностицирани до 12 месеца от първата доза бортезомиб. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, които могат да бъдат показателни за ПМЛ като част от диференциална диагноза за проблеми на ЦНС. Ако се подозира диагноза ПМЛ, пациентите трябва да бъдат насочени към специалист по ПМЛ и да бъдат предприети подходящи диагностични мерки за ПМЛ. Ако се диагностицира ПМЛ, лечението с Бортезомиб Актавис трябва да бъде прекратено.

Периферна невропатия

Лечението с бортезомиб много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна. Съобщават се, обаче, и случаи на тежка моторна невропатия със или без сензорна периферна невропатия. Честотата на случаите на периферна невропатия се увеличавя с началото на лечението и достига пик по време на цикъл 5.



Препоръчително е пациентите да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на невропатия като парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт, невропатична болка или слабост.

В проучване фаза III, което сравнява интравенозното и подкожното приложение на бортезомиб, честотата на случаите на периферна невропатия степен ≥ 2 е била 24% в групата на подкожно инжектиране и 41% в групата на интравенозно инжектиране ($p = 0,0124$). Периферна невропатия степен ≥ 3 е настъпила при 6% от пациенти в групата на подкожно приложение, в сравнение с 16% в групата на интравенозно приложение ($p = 0,0264$). Честотата на периферна невропатия от всички степени при интравенозно приложение на бортезомиб е била по-ниска в исторически проучвания с бортезомиб прилаган интравенозно отколкото в проучване ММУ-3021.

Пациенти с новонастъпила или влошаваща се периферна невропатия, трябва да бъдат подложени на неврологична оценка и може да се наложи промяна в дозата, схемата на лечение или пътя на въвеждане на лекарството – подкожно приложение (вж. точка 4.2). Невропатията се лекува с помощни и други терапии.

Необходимо е ранно и редовно проследяване на симптомите на свързана с лечението невропатия, с неврологична оценка, при пациенти, получаващи Бортезомиб Актавис в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с невропатия (напр. талидомид), като трябва да се обсъди и възможността за подходящо намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

В допълнение към периферната невропатия, автономната невропатия може да има принос за настъпването на някои нежелани реакции като постурална хипотония и тежка констипация с илеус. Информацията за автономната невропатия и нейния принос за тези нежелани ефекти, е ограничена.

Гърчове

Има нечести съобщения за настъпване на гърчове, без предшестваща анамнеза за гърчове или епилепсия. Необходимо е специално внимание при лечение на пациенти с рискови фактори за гърчове.

Хипотония

Лечението с бортезомиб често се свързва с ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по своето естество и се наблюдават през цялото време на лечението. Пациентите, които развиват ортостатична хипотония вследствие бортезомиб (инжектиран интравенозно) не са показали данни за ортостатична хипотония преди лечението с бортезомиб. Повечето пациенти са имали нужда от лечение на ортостатичната хипотония. Една малка част от пациентите с ортостатична хипотония са имали синкопни събития. Ортостатичната/постурална хипотония не е тясно свързана с болус инфузия на бортезомиб. Механизмът на това събитие не е известен, макар че някой компонент може да се дължи на автономна невропатия. Автономната невропатия може да е свързана с бортезомиб или бортезомиб може да влоши основно заболяване като диабетна или амилоидна невропатия. Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за синкоп, които получават лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с хипотония; или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатична/постурална хипотония може да включва адаптиране на антихипертензивни лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарски съвет ако имат симптоми на замаяване, световъртеж или примаяване.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES)



Има съобщения за *PRES* при пациенти получаващи бортезомиб. *PRES* е рядко, често обратимо, бързо развиващо се неврологично заболяване, което може да се прояви с гърч, хипертония, главоболие, летаргия, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения. Използва се образна диагностика на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) за потвърждаване на диагнозата. При пациенти, които развиват *PRES*, приложението на Бортезомиб Актавис трябва да бъде прекратено.

Сърдечна недостатъчност

При лечение с бортезомиб има съобщения за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност и/или нова поява на намаляване фракцията на изтласкване на лявата камера. Задръжката на течности може да бъде предразполагащ фактор за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. Пациентите с рискови фактори или със съществуващо сърдечно заболяване трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Електрокардиографски изследвания

Има изолирани случаи на удължаване на QT интервала при клинични изпитвания, но не е 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 синдром на остър респираторен дистрес (ОРДС) при пациенти получаващи бортезомиб (вж. точка 4.8). Някои от тези събития са имали фатален изход. Препоръчва се радиография на гръдния кош преди лечението, която да служи за изходно ниво за потенциални белодробни промени след лечението.

В случай на нови или влошаващи се белодробни симптоми (напр. кашлица, диспнея), трябва веднага да се направи диагностична оценка и пациентите да получат подходящо лечение. Преди да бъде продължена терапията с Бортезомиб Актавис, трябва да се вземе под внимание съотношението полза/риск.

При клинично изпитване, двама пациенти (от 2), на които е прилаган високодозов цитарабин (2 g/m^2 дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа с даунорубицин и бортезомиб за рецидив за остра миелогенна левкемия, са починали от ОРДС в началния етап на терапията, и проучването е било прекратено. Затова този специфичен режим с едновременно приложение на висока доза цитарабин (2 g/m^2 дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа не се препоръчва.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Бортезомиб се метаболизира от чернодробните ензими. Експозицията на бортезомиб се повишава при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане; тези пациенти трябва да бъдат лекувани с намалени дози Бортезомиб Актавис и да бъдат внимателно наблюдавани за поява на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробни реакции

Съобщава се за редки случаи на чернодробна недостатъчност при пациенти, получаващи бортезомиб и съпътстващи лекарствени продукти, и които имат сериозни основни заболявания. Други чернодробни реакции, за които се съобщава, включват повишени чернодробни ензими, хипербилирубинемия и хепатит. Тези промени могат да бъдат обратими при спиране приема на бортезомиб (вж. точка 4.8).

Синдром на туморен разпад



Тъй като бортезомиб е цитотоксичен агент и бързо може да убие злокачествени плазмени клетки и MCL клетки, възможно е да настъпят усложнения като синдром на туморния разпад. Пациентите с риск за синдром на туморен разпад са онези с висок туморен товар преди лечението. Тези пациенти трябва внимателно да бъдат проследявани и да се вземат подходящи предпазни мерки.

Съпътстващи лекарствени продукти

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато бортезомиб се прилага в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори. Необходимо е повишено внимание, когато бортезомиб се комбинира с CYP3A4 или CYP2C19 субстрати (вж. точка 4.5).

Необходимо е да се потвърди нормалната чернодробна функция и да се подхожда с повишено внимание към пациенти, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Потенциално имунокомплекс-медирирани реакции

Има нечести съобщения за потенциално имунокомплекс-медирирани реакции като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Ако настъпят сериозни реакции, приложението на бортезомиб трябва да бъде прекратено.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания *in vitro* сочат, че бортезомиб е слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. На база на ограничения принос (7%) на CYP2D6 за метаболизма на бортезомиб, не се очаква фенотипът на слабите CYP2D6 метаболитизатори да повлияе цялостното поведение на бортезомиб.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на кетоназол, мощен CYP3A4 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно повишение на AUC на бортезомиб от 35 % ($CI_{90\%}$ [1,032 до 1,772]) въз основа на данни от 12 пациенти. Затова пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани, когато бортезомиб се прилага в комбинация с мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол, ритонавир).

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на омепразол, мощен CYP2C19 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не показва значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб въз основа на данни от 17 пациенти.

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

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

Проучване за лекарствени 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 пациенти. Счита се, че това няма клинична значимост.



По време на клинични изпитвания се съобщава за нечести и чести случаи на хипогликемия и хипергликемия при диабетици получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти. При пациенти на перорални противодиабетни средства, получаващи Бортезомиб Актавис, може да се наложи да се проследяват внимателно нивата на кръвната захар и да се адаптира дозата на техните противодиабетни лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Мъже и жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки по време на лечението и до 3 месеца след него.

Бременност

Няма клинични данни за бортезомиб по отношение на експозицията по време на бременност. Тератогенният потенциал на бортезомиб не е напълно проучен.

При неклинични проучвания, бортезомиб не оказва ефект върху ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци в най-високите поносими за майките дози. Не са провеждани проучвания при животни за установяване на ефектите на бортезомиб върху раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Бортезомиб Актавис не трябва да се използва по време на бременност освен в случаите, когато клиничното състояние на жената налага лечение с Бортезомиб Актавис. Ако Бортезомиб Актавис се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато получава този лекарствен продукт, пациентката трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Талидомид е добре познато активно вещество, което е тератогенно за хората и причинява тежки, животогастрашаващи вродени дефекти. Употребата на талидомид е противопоказана по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен в случаите, когато са изпълнени всички изисквания по превантивната програма за употреба на талидомид по време на бременност. Пациенти, получаващи Бортезомиб Актавис в комбинация с талидомид, трябва да спазват програмата за превенция на бременност при лечение с талидомид. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на талидомид.

Кърмене

Не е известно дали бортезомиб се излъчва в кърмата. Поради възможни сериозни нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с Бортезомиб Актавис.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитет с бортезомиб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бортезомиб може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Бортезомиб може да бъде свързан много често с умора, често със замаяване, нечесто със синкоп и ортостатична/постурална хипотония и често със замъглено виждане. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нечестите сериозни нежелани реакции, съобщавани по време на лечение с бортезомиб, включват сърдечна недостатъчност, синдром на туморен разпад, белодробна хипертония, синдром на постериорна обратима енцефалопатия, остри дифузни инфилтративни белодробни нарушения и в редки случаи, автономна невропатия. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с бортезомиб са гадене, диария, запек, повръщане, умора



пирексия, тромбоцитопения, анемия, неутропения, периферна невропатия (включително сензорна), главоболие, парестезия, намален апетит, диспнея, обрив, херпес зостер и миалгия.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Мултиплен миелом

За нежеланите ефекти в таблица 7 изследователите са приели, че имат поне възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб. Тези нежелани реакции се основават на обобщени данни от 5 476 пациенти, от които 3 996 са лекувани с бортезомиб в доза 1,3 mg/m² и са включени в таблица 7. Като цяло, бортезомиб е прилаган за лечение на мултиплен миелом при 3 974 пациенти.

Нежеланите реакции са описани по-долу по системо-органи класове и по честота. Честотата се определя като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по тяхната сериозност. Таблица 7 е създадена с помощта на версия 14.1 на MedDRA. Постмаркетинговите нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични изпитвания, също са включени.

Таблица 7. Нежелани лекарствени реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб в клинични изпитвания и всички постмаркетингови нежелани реакции, независимо от показанието[#]

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), пневмония*, херпес симплекс*, гъбична инфекция*
	Нечести	Инфекция*, бактериални инфекции*, вирусни инфекции*, сепсис (вкл. септичен шок)*, бронхопневмония, херпес вирусна инфекция*, херпесен менингоенцефалит*, бактериемия (вкл. стафилококова), хордеолум, грип, целулит, инфекция от медицинско изделие, кожна инфекция*, ушна инфекция*, стафилококова инфекция*, зъбна инфекция*
	Редки	Менингит (вкл. бактериален), инфекция с вируса на Epstein-Barr, генитален херпес, тонзилит, мастоидит, синдром на поствирусна умора
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Злокачествени неоплазми, плазмоцитна левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, бучки, фунгоидна микоза, доброкачествени неоплазми*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, неутропения*, анемия*
	Чести	Левкопения*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*, фебрилна неутропения, коагулопатия*, левкоцитоза*, лимфаденопатия, хемолитична анемия*
	Редки	Дисеминирана интравазална коагулация, тромбоцитоза*, хипервискозитетен синдром, нарушения на тромбоцитите – NOS, тромбоцитна микроангиопатия (вкл. тромбоцитопенична микроангиопатия), нарушения на кръвта – NOS, хеморагична дисеминирана левкоцитоза, лимфоцитна инфилтрация
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедем#, свръхчувствителност*
	Редки	Анафилактичен шок, амилоидоза, грип-Н



		имунокомплекс-медиирана реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на Cushing*, хипертиреозидизъм*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
	Редки	Хипотиреозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижен апетит
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, отклонения в стойностите на кръвната захар*, хипокалциемия*, абнормни нива на чернодробните ензими*
	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 витамин В комплекс, дефицит на витамин В12, подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохол
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 церебралната координация и равновесието*, загуба на паметта (с изкл. на деменция)*, енцефалопатия*, синдром на постериорна обратима енцефалопатия*, невротоксичност, припадъци*, постхерпетична невралгия, нарушение в говора*, синдром на неспокойните крака*, мигрена, ишиас, нарушено внимание, абнормни рефлексии*, паросмия
	Редки	Церебрална хеморагия*, интракраниална хеморагия (вкл. субарахноидална)*, мозъчен оток, преходна исхемична атака, 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, компресия на гръбначния мозък, когнитивни разстройства – NOS, двигателна дисфункция, разстройства на нервната система – NOS, радикулит, лигавене, хипертония
Нарушения на окото	Чести	Подуване на очите*, зрителни нарушения, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача, конюнктивит*, блефарит*, очно възпаление*, диплопия, судорога



		очно дразнене*, болка в очите, повишено сълъзене, очна секреция
	Редки	Корнеална лезия*, екзофталм, ретинит, скотома, очни нарушения (вкл. клепачите) – NOS, придобит дакриoadенит, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия#, различна степен на зрително увреждане (до слепота) *
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж*
	Нечести	Дисакузис (вкл. тинитус) *, увреждане на слуха (до и вкл. глухота), дискомфорт в ушите*
	Редки	Ушна хеморагия, вестибуларен невронит, нарушения на ухото – NOS
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърдечна тампонада*, кардио-пулмонален арест*, сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна) *, аритмия*, тахикардия*, палпитации, ангина пекторис, перикардит (вкл. перикарден излив) *, кардиомиопатия*, камерна дисфункция*, брадикардия
	Редки	Предсърдно трептене, миокарден инфаркт*, атриовентрикуларен блок*, кардиоваскуларни 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. перинатален) *, слаба периферна циркулация*, васкулит, хиперемия (вкл. очна) *
	Редки	Периферен емболизъм, лимфедем, бледност, еритромелалгия, вазодилатация, промяна в цвета на вените, венозна недостатъчност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, епистаксис, инфекция на горните/долни дихателни пътища*, кашлица*
	Нечести	Белодробен емболизъм, плеврален излив, белодробен оток (вкл. остър), белодробен алвеоларен кръвоизлив#, бронхоспазъм, хранична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, конгестия на дихателния тракт*, хипоксия*, плеврит*, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове
	Редки	Дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектазис, 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 на горните дихателни пътища, дразнене в гърлото, кашличен синдром на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, запек*
	Чести	Гастроинтестинална хеморагия (вкл. лигавична), диспепсия, стоматит*, подуване на корема,



		орофарингеална болка*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката) *, нарушения на устната кухина*, флатуленция
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. обструкция на тънките черва, илеус)*, коремен дискомфорт, улцерации в устата*, ентерит*, гастрит*, кървене от венците, гастроезофагеален рефлукс*, колит (вкл. <i>Clostridium difficile</i>)*, исхемичен колит#, гастроинтестинално възпаление*, дисфагия, синдром на раздразненото черво, гастроинтестинални нарушения – NOS, обложен език, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хейлит, незадържане на фекалии, атония на аналния сфинктер, фекалома, гастроинтестинална улцерация и перфорация*, гингивална хипертрофия, 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 бучки, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитални язви#, акне*, мехури, нарушения в пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на Jessner, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, фоточувствителна реакция, 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, подуване на ставите, артрит*, скованост на ставите, миопатии*, усещане за тежест
	Редки	Рабдомиолиза, синдром на темпоромандибуларната става, фистула, ставен излив, болка в челюстите, костни нарушения, инфекции и възпаления на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан, синовиална киста
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане*
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна



		недостатъчност*, инфекция на пикочните пътища*, признаци и симптоми, свързани с пикочните пътища*, хематурия*, задържане на урина, микционни нарушения*, протеинурия, азотемия, олигурия*, полакиурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушение 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	Общо влошаване на физическото здраве*, оток на лицето*, реакция на мястото на приложение*, нарушения на лигавицата*, гръдна болка, нарушения на походката, усещане за студ, екстравазация*, усложнения, свързани с катетъра*, променлива 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) *, грудно 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 анализа на белтък*, покачване на теглото, абнормни резултати от кръвни изследвания*, повишено ниво на С-реактивния протеин
	Редки	Абнормни кръвни газове*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължен QT интервал) *, абнормно международно нормализирано съотношение*, понижено рН на стомаха, повишена тромбоцитна агрегация, повишено ниво на тропонин I, вирусна идентификация и серология*, отклонения в анализа на урина*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция	Нечести	Падане, контузия
	Редки	Трансфузионна реакция, фрактури*, скованост*, лицево увреждане, ставно увреждане*, изгаряния*, разкъсване, болка при медицински процедури, нараняване от облъчване*
Хирургически и медицински интервенции	Редки	Активиране на макрофагите

NOS = неспецифицирано по друг начин

* Групиране на 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 1,3 mg/m² бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизон (BzR - CAP) в сравнение с 242 пациенти, лекувани с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон [R-CHOP] е сравнително подобен с този, наблюдаван при пациенти с мултиплен миелом с основни разлики, описани по-долу. Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на комбинираната терапия (BzR -CAP) са инфекция с хепатит В (<1%) и исхемия на миокарда (1,3%). Сходната честота на тези събития в двете терапевтични рамена, показват, че тези нежелани лекарствени реакции не могат да се дължат само на бортезомиб. Значителните различия при MCL пациентската популация в сравнение с пациентите в проучвания за мултиплен миелом са в ≥5% по-високата честота на хематологични нежелани лекарствени реакции (неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, лимфопения), периферна сензорна невропатия, хипертония, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения на косата.

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

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органични класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥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 BzR-CAP в клинично изпитване

Системно органични класове	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония*
	Чести	Сепсис (вкл. септичен шок)*, херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), херпесна инфекция*, бактериална инфекция*, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, гъбична инфекция*, херпес симплекс*
	Нечести	Инфекция с хепатит В*, бронхопневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чного 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	Понижаване на апетита
	Чести	Хипокалемия*, отклонения в кръвната захар*, хипонатриемия*, захарен диабет*, задържане на течности
	Нечести	Синдром на туморен разпад
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на съня*
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисестезия*
	Чести	Невропатии*, моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), енцефалопатия*, периферна сензорна 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 (силно намаляване, вкл. глухота)
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), аритмия*, сърдечна недостатъчност (вкл. ляво и дясно камерна)*, миокардна исхемия, камерна дисфункция *
	Нечести	Сърдечно-съдови нарушения (вкл. кардиогенен шок)
Съдови нарушения	Чести	Хипертония*, хипотония*, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, кашлица*, хълцане
	Нечести	Остър респираторен дистрес синдром, белодробна емболия, пневмония, белодробна хипертония, белодробен оток (вкл. остър)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, стоматит*, запек
	Чести	Стомашно-чревна хеморагия (вкл. лигавична)*, подуване на корема, диспепсия, орофарингеална болка*, гастрит*, улцерации на устата*, коремен дискомфорт, 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	Сърбеж*, 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 мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, реакция на мястото на приложение*, неразположение*
Изследвания	Чести	Хипербилирубинемия*, отклонения на белтъка от нормалните стойности*, намаляване на телло, покачване на телло

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA.

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивиране на херпес зостер вирус

Мултиплен миелом

Антивирусна профилактика е прилагана при 26% от пациентите в рамките на VZ+M+P. Честотата на херпес зостер сред пациентите в терапевтичната група VZ +M+P е била 17% сред пациентите, на които не е била прилагана антивирусна профилактика в сравнение с 2% сред пациентите, на които е била прилагана антивирусна профилактика.



Мантелноклетъчен лимфом

Антивирусна профилактика е приложена при 137 от 240 пациенти (57%) в рамото VzR-CAP. Честотата на херпес зостер сред пациентите в рамото VzR-CAP е била 10,7% при пациенти, които не са приемали антивирусна профилактика в сравнение с 3,6% при пациенти, приемали антивирусна профилактика (вж.точка 4.4).

Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит В (HBV)

Мантелноклетъчен лимфом

HBV инфекция с фатален 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 (VzR-CAP). Общата честота на инфекции с хепатит В е подобна при пациентите, лекувани с VzR-CAP или с R-CHOP (съответно 0,8% спрямо 1,2%).

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) и дексаметазон-талидомид (проучване MMY-3010), честотата на периферна невропатия при комбинирани режими 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)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Честота на ПН (%)				
Всички степени на ПН	3	15	12	45
≥ Степен 2 ПН	1	10	2	31
≥ Степен 3 ПН	< 1	5	0	5
Преустановяване на лечението поради ПН	< 1	2	1	5

VDDx=винкристин, доксорубин, дексаметазон; BzDx=бортезомиб, дексаметазон; TDx= талидомид, дексаметазон; BzTDx= 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 циклофосфамид, доксорубин и преднизон (R-CAP), честотата на периферна невропатия в комбинирани схеми 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

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Честота на възникване на ПН (%)		
Всички степени на ПН	30	29
≥ ПН степен 2	18	9
≥ ПН степен 3	8	8
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	2	2



VzR-CAP=Бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон; R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; ПН=периферна невропатия
Бележка: Периферна 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 рамото VzR-CAP са във възраст в диапазона съответно 65-74 години и ≥ 75 години. Въпреки че при пациенти на възраст ≥ 75 години, и двете схеми на лечение VzR-CAP и R-CHOP се понасят по-тежко, сериозните нежелани реакции в групата VzR-CAP е 68%, в сравнение с 42% в групата R-CHOP.

Значими различия в профила на безопасност между бортезомиб прилаган подкожно и интравенозно като монотерапия

При фаза III проучване, пациентите получаващи бортезомиб подкожно в сравнение с интравенозното приложение, са имали 13% по-ниска честота на свързани с лечението нежелани реакции степен 3 или повече на токсичност, и с 5% по-ниска честота на прекратяване лечението с бортезомиб. Като цяло, честотата на диария, гастроинтестинална и коремна болка, астенични състояния, инфекции на горните дихателни пътища и периферни невропатии, е била с 12%-15% по-ниска в групата на подкожно приложение отколкото в групата на интравенозно приложение. Освен това честотата на периферни невропатии степен 3 или повече е била с 10% по-ниска, а честотата на прекратяване на лечението поради периферни невропатии е била с 8% по-ниска в групата на подкожно приложение в сравнение с групата на интравенозно приложение.

Шест процента от пациентите са имали нежелани локални реакции към подкожното приложение, особено зачервяване на кожата. Реакциите са отшумели средно за 6 дни, а модифициране на дозата е било необходимо при двама пациенти. Двама (1%) от пациентите са имали тежки реакции; 1 случай на сърбеж и 1 случай на зачервяване.

Честотата на смъртни случаи от лечението е била 5% в групата на подкожно приложение и 7% в групата на интравенозно приложение. Честотата на смъртни случаи от „прогресивно заболяване“ е била 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 при 130 пациенти с рецидивирал мултиплен миелом, които са показали поне частичен отговор към предходна бортезомиб-съдържаща терапевтична схема, най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен, наблюдавани при най-малко 25% от пациентите, са тромбоцитопения (55%) 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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозиране с повече от два пъти препоръчителната доза, се свързва с появата на остри симптоматична хипотония и тромбоцитопения с фатален изход. Относно сърдечно-съдовите предклинични фармакологични проучвания за безопасност, вижте точка 5.3.

Не е известен специфичен антидот при предозиране на бортезомиб. В случай на предозиране трябва внимателно да се следят жизнените показатели на пациента и да се оказват поддържащи



грижи за поддържане на нормално кръвно налягане (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: L01XX32.

Механизъм на действие

Бортезомиб е протеазомин инхибитор. Той е създаден с цел да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата представлява голям протеинов комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Пътят убиквитин-протеаза играе съществена роля в регулирането на кръговрата на специфични протеини, като по този начин се поддържа хомеостазата в клетките. Инхибирането на 26S протеазомата предотвратява тази таргетна протеолиза и засяга голям брой сигнализиращи каскади в клетките, като накрая води до смърт на раковата клетка.

Бортезомиб е високо селективен за протеазомата. В концентрация 10 μM бортезомиб не инхибира нито един от редица проучени рецептори и протеази, и е повече от 1 500 пъти по-селективен за протеазомата отколкото някои от следните предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е проучвана *in vitro* и е показано, че бортезомиб се отделя от протеазомата с $t_{1/2}$ 20 минути, което показва, че протеазомното инхибиране от бортезомиб е обратимо.

Медираната от бортезомиб протеазомна инхибиция засяга раковите клетки по много пътища, включително, но не само, чрез увреждане на регулаторните протеини, които регулират прогресията по етапите на клетъчния цикъл и активирането на нуклеарния клетъчен фактор капа-В (NF- κB). Инхибирането на протеазомата води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Нуклеарният фактор NF- κB е фактор на транскрипция, чиято активация се изисква за много етапи на туморогенезата, включително клетъчния растеж и преживяване, ангиогенезата, взаимодействието клетка/клетка и метастазите. При миелом бортезомиб засяга способността на миеломните клетки да взаимодействат с микросредата на костния мозък.

Проведени опити показват, че бортезомиб е цитотоксичен за редица видове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни към проагнозни ефекти на протеазомната инхибиция 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 мултиплен миелом

Проведено е проспективно, международно, рандомизирано (1:1), отворено клинично изпитване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали терапията 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 (ВДП) в сравнение с терапията с мелфалан (9 mg/m²) и преднизон (60 mg/m²) при пациенти с нелекуван мултиплен миелом. Лечението е прилагано за максимална продължителност от 9 цикъла (приблизително 54 седмици) и е прекъснато рано поради прогресиране на болестта или поради нежелателно ниво на токсичност. Средната възраст на пациентите участващи в проучването е 65 години, 50% са мъже, 88% са от бялата раса, а средната оценка на качеството на живот на пациентите



по скалата на Karnofsky е 80. Пациентите са имали IgG/IgA/лековерижен миелом в 63 %/25 %/8 % от случаите, средна стойност на хемоглобина 105 g/l, и среден брой на тромбоцитите $221,5 \times 10^9/l$. Сходен е и процентът на пациентите с креатининов клирънс $\leq 30 \text{ ml/min}$ (3 % във всяка група).

В периода на предварително планирания междинен анализ, първичната крайна точка, времето до прогресия, е спазено, и на пациентите в групата на M+P е предложено лечение с Vz+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. Наблюдавано е статистически значимо подобрение на преживяемостта в групата на лечение с Vz+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) въпреки последващи терапии включващи режими на базата на бортезомиб. Медианата на преживяемост при групата на лечение с Vz+M+P е 56,4 месеца в сравнение с 43,1 в групата на лечение с M+P. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 11.

Таблица 11: Резултати за ефикасност след окончателното осъвременяване на данните за преживяемост от проучване VISTA

Крайна точка за ефикасност	Vz+M+P n=344	M+P n=338
Време до прогресия		
Събития n (%)	101 (29)	152 (45)
Медиана ^a (95% CI)	20,7 mo (17,6, 24,7)	15,0 mo (14,1, 17,9)
Коефициент на риска ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-стойност ^c	0,000002	
Преживяемост без прогресия		
Събития n (%)	135 (39)	190 (56)
Медиана ^a (95% CI)	18,3 mo (16,6, 21,7)	14,0 mo (11,1, 15,0)
Коефициент на риска ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-стойност ^c	0,00001	
Обща преживяемост*		
Събития (смърт) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Медиана ^a (95% CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Коефициент на риска ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-стойност ^c	0,00043	
Степен на повлияване популация^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-стойност ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Намаляване на серумен M-протеин популация^e n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Време до първо повлияване при CR + PR		
Медиана	1,4 mo	
Медиана^a на продълж. на повлияването		
CR ^f	24,0 mo	
CR+PR ^f	19,9 mo	

DK/H/2395/001/IA/007



Крайна точка за ефикасност	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Време до следваща терапия Събития бр (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Медиана ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Коефициент на риска ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-стойност ^c	< 0,000001	

a Изчислена по метода на Kaplan-Meier .

b Коефициентът на риск е изчислен на базата на пропорционално-рисковия модел на Cox адаптиран за стратификационни фактори: β_2 -микроглобулин, албумин и район. Коефициент на риска по-малък от 1 показва предимство за VMР

c Номинална p-стойност на базата на стратифициран логаритмично трансформиран ренков тест (log-rank test), адаптиран за стратификационни фактори: β_2 -микроглобулин, албумин и район

d p-стойност на честотата на отговор (CR+PR) от Хи-квадрат (chi-square) теста на Cochran-Mantel-Haenszel , адаптиран за стратификационни фактори

e Популацията с отговор включва пациентите с измеримо заболяване в началото на проучването

f CR=Пълен отговор; PR=Частичен отговор. Критерии на EBMT (Европейска група за кръвни и костномозъчни трансплантации)

g Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

* Данните за преживяемост са актуализирани с медиана на периода на проследяване 60.1 месеца

mo: месеци

CI=доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проведени са две рандомизирани, отворени, многоцентрови фаза III изпитвания (IFM-2005-01, ММУ-3010), за да демонстрират безопасността и ефикасността на бортезомиб в двойна и тройна комбинация с други химиотерапевтични средства като индукционна терапия преди трансплантация на стволови клетки при пациенти с нелекуван мултиплен миелом.

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

Автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 198 (82 %) пациенти и 208 (87 %) пациенти в групите на лечение с VDDx и BzDx съответно, по-голямата част от пациентите са преминали една трансплантационна процедура. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. 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 групата на BzDx . Медианата на броя на циклите, които са получили двете групи, е 4 цикъла. Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е постиндукционната честота на отговор (CR+nCR). Наблюдава се статистически значима разлика при CR+nCR в полза на групата на лечение с бортезомиб в комбинация с дексаметазон. Вторичните крайни точки за ефикасност включват степен на повлияване (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 12.

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

Крайни точки	BzDx	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 (1,48, 4,48) 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,48, 3,24) 0,001



% (95% CI)			
RR (след трансплантация) ^b	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
CR+nCR+VGPR+PR			
% (95% CI)			

CI=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ИТТ=с намерения за лечение; RR=степен на повлияване; Vz=bortezomib; VzDx= bortezomib, dexamethasone; VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете.

* Първична крайна точка

а Съотношение на шансовете за честота на отговора на базата на общото съотношение на шансовете, изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel .

б Отнася се за честота на отговор (степен на повлияване) след втора трансплантация при пациенти, получили втора трансплантация (42/240 [18 %] в групата на VzDx и 52/242 [21 %] в групата на VDDx).

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

В проучване ММУ-3010 индукционното лечение с бортезомиб в комбинация с талидомид и дексаметазон [VzTDx, n=130] се сравнява с талидомид-дексаметазон [TDx, n=127]. Пациентите в групата на VzTDx са получили шест 4-седмични цикъла на лечение, всеки от които се състои от бортезомиб (1,3 mg/m² приложен два пъти седмично в дни 1, 4, 8, и 11, последван от 17-дневен период на почивка от ден 12 до ден 28), дексаметазон (40 mg приложен перорално в дни 1 до 4 и дни 8 до 11), и талидомид (приложен перорално в доза от 50 mg дневно в дни 1-14, увеличена на 100 mg в дни 15-28 и след това на 200 mg дневно).

Една автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 105 (81 %) пациенти и 78 (61 %) пациенти в групите на VzTDx и TDx, съответно. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в групите на лечение.

Пациентите в групите на VzTDx и TDx съответно имат медиана на възрастта съответно 57 спрямо 56 years, 99 % спрямо 98 % пациенти са от бялата раса, и 58 % спрямо 54 % са мъже. В групата на VzTDx 12 % от пациентите са цитогенетично класифицирани като високорискови спрямо 16 % от пациентите в групата на TDx. Медианата на продължителност на лечението е 24,0 седмици, а медианата на броя на преминалите цикли на лечение е 6,0, като тя е сходна за всички терапевтични групи. Първичните крайни точки за ефикасност в проучването са степен 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 ММУ-3010

Крайни точки	VzTDx	TDx	OR; 95% CI; P стойност ^a
ММУ-3010	N=130 (ИТТ популация)	N=127 (ИТТ 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=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ИТТ=с намерение за лечение; RR=степен на повлияване; Vz=bortezomib; VzTDx= bortezomib, thalidomide, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете

* Първична крайна точка

а Съотношение на шансовете за степен на повлияване въз основа на общото съотношение на шансовете, изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

Бележка: OR > 1 показва предимство за индукционната терапия съдържаща Vz



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: фаза III рандомизирано, сравнително проучване (APEX), спрямо дексаметазон (Dex) при 669 пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали преди това 1-3 линии на терапия, и фаза II еднораменно проучване с 202 пациенти с рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом които са получили преди това поне 2 терапевтични линии и при които заболяването е прогресирало при последната им терапия.

В проучването фаза III, лечението с бортезомиб е довело до значимо удължаване на времето до прогресия, значимо 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, получили 1 предишна терапевтична линия. В резултат на предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка на комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон, е предложен бортезомиб независимо от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване на бортезомиб, средната продължителност на проследяване за преживяемост на пациентите е 8,3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни на последната си терапия, 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 в проучването пациенти, 245 (37 %) са били на възраст 65 години или повече. Параметрите на отговора, както и ТТР остават значително по-добри за бортезомиб независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β_2 -микроглобулин, всички параметри на ефикасността (време до прогресия и и обща преживяемост, както и степен на повлияване) са били значително подобрени в групата на лечение с бортезомиб.

При рефрактерната популация в проучването фаза II, отговорите се определят от независим комитет за оценка, а критериите за отговор са тези на Европейската група за костномозъчна трансплантация. Средната преживяемост на всички включени пациенти е 17 месеца (диапазон < 1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от средната шест до девет месеца преживяемост, очаквана за подобна популация от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ получената степен на повлияване е независима от типа на миелома, здравословния статус, статуса на делеция на хромозома 13 или броя или типа на предишните терапии. Пациентите, които са получили 2 до 3 предишни терапевтични режима, имат степен на повлияване 32 % (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 предишни терапевтични режима имат степен на повлияване 31 % (21/67).

Таблица 14: Обобщение на изхода от 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 линии
Събития, свързани с времето	Vz n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Vz n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Vz n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Vz n=202 ^a
ТТР, дни [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Преживяемост 1 година, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	
Най-добър отговор (%)	Vz n=315 ^c	Dex n=312 ^c	Vz n=128	Dex n=110	Vz n=187	Dex n=202 ^c	Vz n=202 ^c
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0	



CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
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 отговор CR+PR (дни)	43	43	44	46	41	27	38*

a Популация ИТГ – с намерение за лечение

b p-стойност от стратифициран log-rank тест; анализът по терапевтични линии изключва стратификация за историята на лечение; p < 0.0001

c популация на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и са получили поне 1 доза от изпитвания лекарствен продукт.

d p-стойност от теста Cochran-Mantel-Haenszel Хи-квадрат (chi-square) тест, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по терапевтични линии изключва стратификация за история на лечението

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

NA=не е приложимо, NE=не е оценявано

TTP-време до прогресия

CI=доверителен интервал

Bz=бортезомиб; Dex=дексаметазон

CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор

PR=частичен отговор; MR=минимален отговор

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

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

Едно отворено, рандомизирано, фаза III проучване сравнява ефикасността и безопасността на подкожното приложение на бортезомиб спрямо интравенозното приложение. Това проучване включва 222 пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 1,3 mg/m² бортезомиб подкожно или интравенозно в 8 цикъла на лечение. На пациентите, които не са постигнали оптимален отговор (по-малко от пълен отговор [CR]) към терапията с бортезомиб самостоятелно след 4 цикъла, е било позволено да получават дексаметазон 20 mg дневно в деня на приложение на бортезомиб и след него. Пациенти с периферна невропатия степен ≥ 2 на или с брой на тромбоцитите < 50 000/ μl са изключвани. Общо 218 пациенти са подложени на оценка за отговор.

Това проучване отговаря на основната си цел за съпоставимост по отношение на степента на повлияване (CR+PR) след 4 цикъла на бортезомиб приложен самостоятелно подкожно или интравенозно, 42 % в двете групи. Освен това, вторичните крайни точки за ефикасност, свързани с отговора и времето до събитието показват сходни резултати при подкожно и интравенозно приложение (таблица 15).

Таблица 15: Обобщение на анализите за ефикасност, които сравняват подкожното и интравенозното приложение на бортезомиб

	Група на интравенозно приложение на бортезомиб	Група на подкожно приложение на бортезомиб
Популация с оценен отговор	n=73	n=145
Степен на повлияване при 4		
DK/N/2395/001/IA/007		



цикъла n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
p-value ^a		0,00201	
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Степен на повлияване при 8			
цикъла n (%)			
ORR (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)
Популация с намерение за лечение^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) ^c		0,839 (0,564, 1,249)	
p-стойност ^d		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) ^c		0,824 (0,574, 1,183)	
p-стойност ^d		0,295	
1-година обща преживяемост (%)^e	76,7		72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

a p-стойността е за хипотезата за съоставимост, че групата на подкожно приложение запазва поне 60 % от степента на отговор в групата на интравенозно приложение.

b 222 пациенти са записани в проучването; 221 пациенти са лекувани с бортезомиб

c Коефициентът на риск се изчислява по модела на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: ISS (международна система за определяне на стадия) и брой на предишни терапевтични линии.

d Log rank тест адаптиран за стратификационни фактори: ISS за определяне на стадия и брой на предишни терапевтични линии.

e Средна продължителност на проследяването: 11,8 месеца

Комбинирано лечение бортезомиб с пегилиран липозомен доксорубицин (проучване DOXIL-MMY-3001)

Фаза III рандомизирано, паралелно, отворено, многоцентрово проучване е проведено при 646 пациенти за сравнение на безопасността и ефикасността на бортезомиб плюс пегилиран липозомен доксорубицин, в сравнение с бортезомиб като монотерапия при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко 1 предшестваща терапия и не са прогресирали докато са получавали антрациклин –базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е TTP, а вторичните крайни точки за ефикасност са OS и ORR (CR+PR), на базата на критериите на Европейската група за кръвни и костномозъчни трансплантации (EBMT). Междинен анализ, определен по протокол (на база 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 бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Средното TTP е 6,5 месеца при пациентите, лекувани с бортезомиб монотерапия, в сравнение с 9,3 месеца при пациенти на комбинирана терапия бортезомиб плюс пегилиран липозомен доксорубицин. Тези резултати, макар и непълни, представляват окончателния анализ дефиниран по протокол.

Крайният анализ на OS, проведен за медиана на проследяване от 8,6 години, не показва значима разлика в OS между двете рамена на лечение. Медианата на OS е 30,8 месеца (95% CI; 25,2-36,5 месеца) за пациенти на монотерапия с бортезомиб и 33,0 месеца (95% CI; 28,5-37,5 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с бортезомиб плюс пегилиран липозомен доксорубицин.



Комбинирана терапия бортезомиб с дексаметазон

В отсъствието на пряко сравнение между бортезомиб и бортезомиб в комбинация с дексаметазон при пациенти с прогресивен мултиплен миелом, е проведен статистически анализ по двойки с цел да се сравнят резултатите от рамото без рандомизация на бортезомиб в комбинация с дексаметазон (фаза II отворено проучване ММУ-2045), спрямо резултатите, получени от рамената с монотерапия бортезомиб при различни рандомизирани проучвания фаза III (M34101-039 [APEX] и DOXIL ММУ-3001) при същата индикация.

Анализът по двойки 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 чрез подбор на подходящи двойки участници в проучването. Това свежда до минимум ефектите от наблюдаваните несъответствия при оценка на ефектите от лечението, използвайки нерандомизирани данни.

Сто двадесет и седем двойки от подобни пациенти са 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.

Има ограничена информация относно повторно лечение с бортезомиб при пациенти с рецидивирал мултиплен миелом.

Фаза II проучване ММУ-2036 (RETRIEVE), с едно рамо, открито, е проведено за оценка на ефикасността и безопасността на повторното лечение с бортезомиб. Сто и тридесет пациенти (≥ 18 години) с мултиплен миелом, които са постигнали преди поне частичен отговор към бортезомиб-съдържащ режим, са лекувани повторно при прогресия. Най-малко 6 месеца след предходната терапия, лечението с бортезомиб започва с последната поносима доза от 1,3 mg/m² ($n = 93$) или $\leq 1,0$ mg/m² ($n = 37$) и се прилага в дни 1, 4, 8 и 11 на всеки 3 седмици в продължение на максимум 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 с допълнително 11 пациенти, получили дексаметазон през всички цикли на повторно лечение с бортезомиб. Първичната крайна точка е най-добрият потвърден отговор към повторно лечение, оценен по критериите на EBMT. 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 мантилоктъчен лимфом (MCL)

Проучване LYM-3002 е фаза III, рандомизирано, отворено проучване сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизон (BzR-CAP; $n=243$) с тези на ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон (R-CHOP; $n=244$) при възрастни пациенти с нелекуван MCL (стадий II, III или IV). Пациентите в терапевтично рамо с BzR-CAP са получавали бортезомиб (1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8, 11, дни без приложение от 12 до 21), ритуксимаб 375 mg/m² IV на ден 1; циклофосфамид 750 mg/m² IV на ден 1; доксорубин 50 mg/m² IV на ден 1 и преднизон 100 mg/m² перорално от ден 1 до ден 5 по време на 21-дневния цикъл на лечение с бортезомиб. На пациенти с отговор документиран за първи път на цикъл 6 са дадени 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 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 пълен отговор (complete response, CR/CRu), общата преживяемост (overall survival OS) и продължителност на отговор.

Демографските и изходните характеристики на болестта обикновено са добре балансирани между двете групи на лечение: средната възраст на пациентите е 66 години, 74% са мъже, 66% са от бялата раса и 32% са азиатци, 69% от пациентите са имали положителен костномозъчен



аспират и/или положителна костномозъчна биопсия за MCL, 54% от пациентите са имали Международен Прогностичен Индекс (International Prognostic Index, IPI) с резултат ≥ 3 , а 76% са имали заболяване в стадий IV. Продължителността на лечението (средно=17 седмици) и продължителността на проследяване (средно=40 месеца) са сравними в двете терапевтични рамена. Средно 6 цикъла са проведени на пациентите и в двете рамена на лечение, като 14% от пациентите в групата на VzR-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 VzR-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	VzR-CAP	R-CHOP	
n: ITT пациенти	243	244	
Преживяемост без прогресия (IRC)^a			
Събития n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Средно ^c (95% CI) (months)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-стойност ^d < 0,001
Степен на отговор			
n: оценени пациенти по отговор	229	228	
Общ пълен отговор (CR+CRu) ^f n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-стойност ^e =0,007
Общ отговор (CR+CRu+PR) ^g n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-стойност ^e =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 риск < 1 сочи предимство за VzR-CAP.

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

г Въз основа на Log rank тест, стратифициран с IPI риск и стадий на заболяването.

д Използват се стратифицирани таблици на Mantel-Haenszel за оценка на общото съотношение на риска, с IPI риск и стадия на заболяването, като стратификационни фактори. Съотношение на риск (OR)>1 сочи предимство за VzR-CAP.

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

ж P-стойност от хи-квадрат теста на Cochran Mantel-Haenszel, с IPI и стадия на заболяването, като стратификационни фактори.

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

CR=Пълен отговор; CRu=Пълен отговор, непотвърден; PR=Частичен отговор; CI= Доверителен интервал,

HR=Коефициент на риск; OR= Съотношение на шансовете; ITT= Група на включване на терапия

Медианата на преживяемост без прогресия по преценка на изследователя е 30,7 месеца в групата на VzR-CAP и 16,1 месеца в групата на R-CHOP (коефициент на риск [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Статистически значимо подобрение ($p < 0,001$) в полза на групата на лечение с VzR-CAP в сравнение с групата на R-CHOP е наблюдавано в продължение на TTP (средно 30,5 спрямо 16,1 месеца), TNT (средно 44,5 спрямо 24,8 месеца) и TFI (средно 40,6 спрямо 20,5 месеца). Средната продължителност на пълен отговор е 42,1 месеца в групата на VzR-CAP в сравнение с 18 месеца в групата на R-CHOP. Продължителността на пълния отговор е 21,4 месеца по-дълга в групата на VzR-CAP (средно 36,5 месеца спрямо 15,1 месеца в групата на R-CHOP). Средната продължителност на проследяване от 40 месеца, като средната OS (56,3 месеца при R-CHOP групата и не е достигната при групата на VzR-CAP) е в полза на групата на VzR-CAP (HR=0,80; $p=0,173$). Има тенденция към по-продължителна обща преживяемост при групата на VzR-CAP; очакваният 4-годишен процент на оцеляване е 53,9% при групата на R-CHOP и 64,4% при групата на VzR-CAP.



Пациенти, лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги

Едно отворено, нерандомизирано фаза I/II проучване е проведено за определяне на безопасността и ефикасността на бортезомиб при пациенти лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги. Не са наблюдавани нови проблеми във връзка с безопасността по време на проучването, по-специално бортезомиб не обостря уврежданията на таргетните органи (сърце, бъбреци и черен дроб). При изследователски анализ за ефикасност се съобщава за 67,3 % степен на повлияване (включително 28,6 % пълен отговор) измерен по хематологичен отговор (M-протеин) при 49 оценени пациенти, лекувани с максимално допустимите дози от 1,6 mg/m² седмично и 1,3 mg/m² два пъти седмично. За кохортите на тези дози, комбинираната 1-годишна преживяемост е 88,1 %.

Педиатрична популация

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

Проучване фаза II, с едно рамо, за активност, безопасност и фармакокинетика, проведено от Children's Oncology Group, оценява активността при добавяне на бортезомиб към реиндукционна полихимиотерапия при педиатрични и млади възрастни пациенти с лимфоидни злокачествени заболявания (прекурсорна B-клетъчна остра лимфобластна левкемия [acute lymphoblastic leukemia, ALL] с T-клетъчна ALL и T-клетъчен лимфобластен лимфом [lymphoblastic lymphoma, LL]). Ефективна схема на реиндукционна полихимиотерапия се прилага в 3 Блока. Бортезомиб се прилага само при Блок 1 и 2, за да се избегнат потенциални припокриващи се токсичности с едновременно приложените лекарства от Блок 3.

Пълният отговор (CR) е оценен в края на Блок 1. При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18 месеца от диагностицирането (n = 27) процентът на CR е 67% (95% CI: 46, 84); 4-месечната преживяемост без събитие е 44% (95% CI: 26, 62). При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18-36 месеца от диагностицирането (n = 33) процентът на CR е 79% (95% CI: 61, 91) и 4-месечната преживяемост без събитие е 73% (95% CI: 54, 85). Процентът на CR при пациенти с първи рецидив при T-клетъчна ALL (n = 22) е 68% (95% CI: 45, 86) и 4-месечната преживяемост без събитие е 67% (95% CI: 42, 83). Отчетените данни за ефикасност се считат за неубедителни (вж. точка 4.2).

140 пациенти с ALL или LL са включени и оценени за безопасност; средната възраст е 10 години (от 1 до 26). Не са наблюдавани нови сигнали по отношение на безопасността при добавянето на бортезомиб към основната стандартна химиотерапия при педиатрична прекурсорна B-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 Блок 1: периферна сензорна невропатия (3% спрямо 0%); илеус (2,1% спрямо 0%); хипоксия 69 (8% спрямо 2%). Няма информация за възможни последствия или за темповете на развитие на периферна невропатия в това проучване. Наблюдавана е по-висока честота на инфекции със Степен ≥ 3 неутропения (24% спрямо 19% при Блок 1 и 22% спрямо 11% при Блок 2), повишена ALT (17% спрямо 8% при Блок 2), хипокалиемия (18% спрямо 6% при Блок 1 и 21% спрямо 12% при Блок 2) и хипонатриемия (12% спрямо 5% при Блок 1 и 4% спрямо 0 при Блок 2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно болус приложение на дози от 1,0 mg/m² и 1,3 mg/m² на 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 съответно 106 и 110 ng/ml. При последващи дози, наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от 1,0 mg/m² и от 89 до 120 ng/ml за доза от 1,3 mg/m².



След приложение на интравенозна болус или подкожна инжекция с доза $1,3 \text{ mg/m}^2$ на пациенти с мултиплен миелом ($n=14$ в групата на интравенозно приложение, $n=17$ в групата на подкожно приложение), общата системна експозиция след многократно дозиране (AUC_{last}) е еднаква при подкожно и интравенозно приложение. C_{max} след подкожно приложение ($20,4 \text{ ng/ml}$) е по-ниско отколкото след интравенозно (223 ng/ml). Геометричното средно съотношение на AUC_{last} е $0,99$, а 90% доверителните интервали са $80,18\% - 122,80\%$.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на бортезомиб варира от $1,659 \text{ l}$ до $3,294 \text{ l}$ след еднократно или многократно интравенозно приложение на доза $1,0 \text{ mg/m}^2$ или $1,3 \text{ mg/m}^2$ при пациенти с мултиплен миелом. Това означава, че бортезомиб се разпределя широко към периферните тъкани. При концентрация на бортезомиб в диапазона от $0,01$ до $1,0 \text{ }\mu\text{g/ml}$, свързването *in vitro* с плазмените протеини 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 микрозоми и човешки сДНК-експресирани цитохром Р450 изоензими показват, че бортезомиб се метаболизира главно оксидативно чрез цитохром Р450 ензими, 3А4, 2С19, и 1А2. Основният метаболитен път е деборонизация и формиране на два деборонизирани метаболита, които впоследствие са подложени на хидроксилиране до няколко метаболита. Деборонизираните метаболити на бортезомиб са неактивни като 26S протеазомни инхибитори.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бортезомиб след многократно дозиране варира от $40-193$ часа. Бортезомиб се елиминира по-бързо след първата доза в сравнение със следващите дози. Средният тотален телесен клирънс е 102 и 112 l/час след прилагане на първата 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 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 първи цикъл на лечение, като са включени 61 пациенти, главно със солидни тумори и различни степени на чернодробно увреждане, при дози на бортезомиб от $0,5$ до $1,3 \text{ mg/m}^2$.

В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, лекото чернодробно увреждане не променя дозо-нормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това средните стойности на дозо-нормализираната AUC са се повишили с около 60% при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, и тези пациенти трябва внимателно да бъдат наблюдавани (вж. точка 4.2 Таблица б).

Бъбречно увреждане

Проведено е фармакокинетично проучване при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, които се класифицират според стойностите на креатининовия клирънс (CrCL) в следните групи: нормално ($\text{CrCL} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 12$), леко ($\text{CrCL} = 40-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 10$), умерено ($\text{CrCL} = 20-39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 9$) и тежко ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 3$). Група пациенти на диализа, които са дозирани след диализа също е включена в проучването ($n = 8$). На пациентите са прилагани интравенозни дози от $0,7$ до $1,3 \text{ mg/m}^2$ бортезомиб два пъти седмично. Експозицията на бортезомиб (дозо-нормализираната AUC и C_{max}) е сравнима във всички групи (вж. точка 4.2).

Възраст

DK/N/2395/001/IA/007



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 (2-16 години) с остра лимфобластна левкемия (ALL) или остра миелоидна левкемия (AML). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на бортезомиб се повишава с увеличаване площта на телесната повърхност (BSA). Средния геометричен (% CV) клирънс е $7,79 (25\%) \text{ l/hr/m}^2$, обемът на разпределение при стационарно състояние е $834 (39\%) \text{ l/m}^2$ и елиминационният полуживот е $100 (44\%)$ часа. След коригиране на BSA ефекта, други демографски данни, 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 е положителен за кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* изследване за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) при концентрации от порядъка на $3,125 \text{ }\mu\text{g/ml}$, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е генотоксичен при *in vitro* изследване за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Проучвания за токсичност при развитието на плъхове и зайци показват ембрио-фетална смъртност при токсични за майката дози, но няма директна ембрио-фетална токсичност под токсични за майката дози. Не са провеждани проучвания за фертилитет, но е извършена оценка на репродуктивни тъкани в рамките на проучвания за обща токсичност. При 6-месечно проучване при плъхове са наблюдавани дегенеративни ефекти върху тестисите и яйчниците. Затова е вероятно бортезомиб да има потенциални ефекти върху мъжкия и женския фертилитет. Не са провеждани проучвания за пери- и постнаталното развитие.

При мултициклични проучвания за обща токсичност, проведени при плъхове и маймуни, основните таргетни органи включват стомашно-чревния тракт, което води до повръщане и/или диария, хемопоеични и лимфни тъкани, което води до цитопении в периферната кръв, атрофия на лимфоидната тъкан и хипоцелуларност в хемопоеичния костен мозък; периферна невропатия (наблюдавана при маймуни, мишки и кучета), която засяга аксоните на сензорния нерв; и леки промени в бъбреците. Всички тези таргетни органи са показали частично до пълно възстановяване след спиране на лечението.

Въз основа на проучвания с животни, проникването на бортезомиб през кръвно-мозъчната бариера изглежда ограничено, ако изобщо има такава, и значимостта му при хора не е известна.

Фармакологични сърдечно-съдови проучвания за безопасност, проведени при маймуни и кучета показват, че интравенозни дози около два до три пъти по-високи от препоръчителната клинична доза на база mg/m^2 се свързват с повишаване на сърдечната честота, понижаване на контрактилитета, хипотония и смърт. При кучета, понижаването на сърдечния контрактилитет и хипотония са свързани с остро въвеждане на положителни инотропни или пресорни агенти. Освен това, при проучвания с кучета се наблюдава леко увеличаване на коригирания QT интервал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)



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

Неотворен флакон

2 години

След разтваряне

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор е доказана за 8 часа при 25°C, при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага, освен ако методът на разтваряне изключва риска от микробна контаминация. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за предпазване от светлина.

Да се съхранява под 30°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml флакон от безцветно стъкло тип I с бромбутилова запушалка и алуминиева метална обкатка с полипропиленов диск, съдържащ 3,5 mg бортезомиб. Флаконът е обвит със защитно покритие.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Бортезомиб е цитотоксичен агент. Затова е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на Бортезомиб Актавис. Препоръчва се употреба на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

Необходимо е стриктно да се спазва асептична техника по време на работа с Бортезомиб Актавис, тъй като той не съдържа консервант.

Има случаи с фатален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб 1 mg прах за инжекционен разтвор е само за интравенозно приложение, а Бортезомиб Актавис 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб Актавис не трябва да се прилага интратекално.

Инструкции за приготвяне на разтвора

Бортезомиб Актавис трябва да се разтваря от медицински специалист.

Интравенозна инжекция

Всеки 10 ml флакон Бортезомиб Актавис трябва да се разтвори с 3,5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от



2 минути. След приготвяне, всеки ml разтвор съдържа 1 mg бортезомиб. Пригответният разтвор е бистър и безцветен, с крайно рН от 4 до 7. Преди приложение пригответният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на малки частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава промяна в цвета или наличие на частици, пригответният разтвор трябва да се изхвърли.

Подкожна инжекция

Всеки 10 ml флакон Бортезомиб Актавис трябва да се разтвори с 1,4 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути. След разтваряне, всеки ml разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб. Пригответният разтвор е бистър и безцветен, с крайно рН от 4 до 7. Преди приложение пригответният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на малки частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава промяна в цвета или наличие на частици, пригответният разтвор трябва да се изхвърли.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150270

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

Дата на първо разрешаване: 06.08.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.04.2019

