

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

БЕЛГАН ЕНЦИКЛОПЕДИЯТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20180109
BG/HH/HH-547 13
31.05.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
Bortezomib Sandoz 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) (as mannitol boronic ester).

След разтваряне, 1 ml от разтвора за подкожно приложение съдържа 2,5 mg бортезомиб.
След разтваряне, 1 ml от разтвора за интравенозно приложение 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 Сандоз като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон е показан за лечение на прогресиращ мултиплен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне един вид предходно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

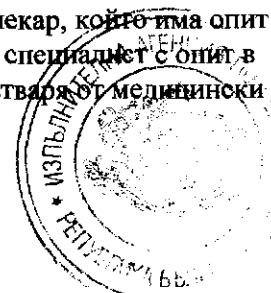
Бортезомиб Сандоз в комбинация с мелфалан и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са неподходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Сандоз 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 високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Сандоз 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 хемопоетични стволови клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с бортезомиб трябва да бъде започнато под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на раково-болни пациенти, като може да бъде приложен и от специалист с опит в употребата на химиотерапевтични продукти. Бортезомиб трябва да се разтваря от медицински специалист (виж точка 6.6).



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

Монотерапия

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

Адаптиране на дозата по време на лечението и повторно въвеждане на лечение при монотерапия

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

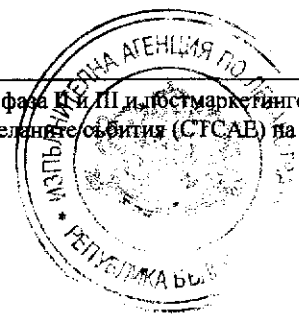
Невропатна болка и/или периферна невропатия

Пациентите, които имат свързана с бортезомиб невропатна болка и/или периферна невропатия следва да бъдат третирани както е показано в Таблица 1 (вж. точка 4.4). Пациентите с предшестваща тежка невропатия трябва да бъдат лекувани с бортезомиб само след внимателна оценка риск/полза.

Таблица 1: Препоръчително* модифициране 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 инструменталните ежедневни дейности (ADL)**)	Намаление на дозата на бортезомиб до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или Промяна на схемата на лечение на бортезомиб на $1,3 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично
Степен 2 с болка или степен 3 (тежки симптоми; ограничава ежедневните дейности по самообслужване ADL***)	Спиране на лечението с бортезомиб, докато симптомите на токсичност не отзвучават. Когато токсичността отзвучи, повторно въвеждане на лечение с Бортезомиб Сандоз $3,5 \text{ mg}$ прах за инжекционен разтвор и намаляване на дозата до $0,7 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка автономна невропатия	Прекратяване на терапията с бортезомиб

* Основана се на модифициране на дозата при проучвания за мултиплен миелом, фаза II и III и постмаркетинговия опит. Степенуването е в съответствие с Общите критерии и терминология на нежеланите събития (CTCAE) на Националния онкологичен институт (NCI), версия 4.0.



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

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

Комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин

Бортезомиб Сандоз 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 в 21-дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози бортезомиб.

Пегилираният липозомен доксорубицин се прилага в доза 30 mg/m² на ден 4 от лечебния цикъл с бортезомиб като 1-часова интравенозна инфузия след приложението на бортезомиб инжекция.

Може да се приложат до 8 цикъла комбинирано лечение, стига заболяването да не прогресира и пациентите да понасят лечението. Пациентите, постигнали пълен отговор, може да продължат с още поне 2 цикъла след първите данни за пълен отговор, дори ако това налага повече от 8 цикъла. Пациентите, чиито нива на парапротеин продължават да се понижават след 8 цикъла, също може да продължат, стига да понасят лечението и да продължават да имат отговор.

За допълнителна информация относно пегилирания липозомен доксорубицин, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Комбинация с дексаметазон

Бортезомиб Сандоз 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 в 21-дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Сандоз.

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

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

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

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

За коригиране на дозата бортезомиб при комбинирана терапия, следвайте указанията, описани в монотерапия по-горе.

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

Комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в комбинация с перорално приложени мелфалан и преднизон, както е показано в Таблица 2. Един 6-седмичен период се счита за лечебен цикъл. В цикли 1-4 бортезомиб се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32. В цикли 5-9, бортезомиб се прилага веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози бортезомиб.

Мелфалан и преднизон трябва да се прилагат перорално на ден 1, 2, 3 и 4 през първата седмица на всеки лечебен цикъл с бортезомиб.

Прилагат се девет лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.



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

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

Бортезомиб веднъж седмично (цикли 5-9)												
Седмица	1				2		3	4		5		6
В (1,3 mg/m ²)	Ден 1	--	--	--	Ден 8		период на почивка	Ден 22		Ден 29		период на почивка
М (9 mg/m ²) Р (60 mg/m ²)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--		период на почивка	--				период на почивка

В=бортезомиб; М=мелфалан, Р=преднизон

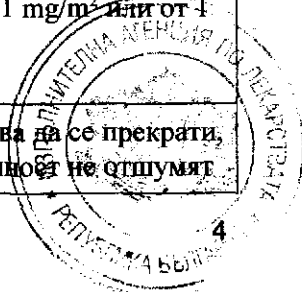
Адаптиране на дозата по време на лечение и повторно лечение с комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:

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

Таблица 3: Промяна на дозите по време на последователни цикли на терапията с бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон

Токсичност	Промяна или отлагане на дозата
Хематологична токсичност по време на един цикъл • Ако в предходния цикъл се наблюдава продължителна неутропения степен 4 или тромбоцитопения или тромбоцитопения с кървене	Да се предвиди намаляване на дозата на мелфалан с 25% в следващия цикъл.
• 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
• Ако са пропуснати няколко дози бортезомиб в един цикъл (≥ 3 дози при приложение два пъти седмично или ≥ 2 дози при приложение веднъж седмично)	Дозата бортезомиб трябва да се намали 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)
Нехематологична токсичност степен ≥ 3	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не отшумят



	до степен 1 или до изходно ниво. Тогава може да се възобнови приложението на бортезомиб с едно редуцирано 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 невропатна болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или периферна невропатия, прекратете и/или променете дозата на бортезомиб, както е посочено в Таблица 1.
--	--

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

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

Комбинирана терапия с дексаметазон

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

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

Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид

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

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

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

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

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

В+ Dx	Цикли 1 до 4			
	Седмица	1	2	3
	В (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	-
В+Dx+T	Цикъл 1			
	Седмица	1	2	3
	В (1,3 mg/m ²)	Ден 1, 4	Ден 8, 11	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				
B (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	-	-

B=бортезомиб; Dx=дексаметазон; T=талидомид

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

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

Адаптиране на дозата за пациенти, подходящи за трансплантация

За адаптиране на дозата на бортезомиб, трябва да се следват инструкциите за модифициране на дозата, описани за монотерапия.

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

Дозировка при пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)

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

Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза 1,3 mg/m² телесна повърхност, два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11, последвано от 10-дневен период на почивка от ден 12 до 21. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Препоръчват се шест цикли с бортезомиб, въпреки че при 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 3-седмичен 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.

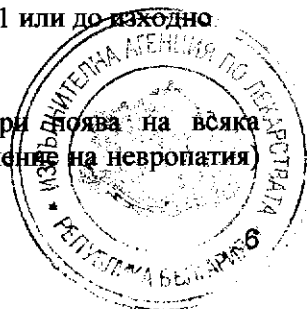
Преднизон се прилага перорално в доза 100 mg/m² на ден 1, 2, 3, 4 и 5 на всеки лечебен цикъл с бортезомиб.

Адаптиране на дозата по време на лечение при пациенти с нелекуван до сега мантелноклетъчен лимфом

Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:

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

Лечението с бортезомиб трябва да бъде временно преустановено при поява на всяка нехематологична токсичност степен ≥ 3 , свързана с бортезомиб (с изключение на невропатия)



или хематологична токсичност степен ≥ 3 (вж. също точка 4.4). За адаптиране на дозата, вж. таблица 5 по-долу.

Гранулоцит-колониостимулиращи фактори може да се прилагат при хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колониостимулиращи фактори следва да се 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: Промяна на дозите по време на лечение при пациенти с нелекуван мантиленоклетъчен лимфом

Токсичност	Промяна или отлагане на дозировката
Хематологична токсичност	
• $\geq$ неутропения степен 3 с повишена температура, неутропения от степен 4 с продължителност повече от 7 дни, брой тромбоцити $< 10\,000$ клетки/μl	Терапията с бортезомиб трябва да се преустанови за до 2 седмици, докато пациентът достигне $\text{ANC} \geq 750$ клетки/μl и брой на тромбоцитите $\geq 25\,000$ клетки/μl. • Ако след преустановяване на бортезомиб, токсичността не отшуми, както е определено по-горе, тогава терапията с бортезомиб трябва да се прекрати. • Ако токсичността отшуми, т.е. пациентът има $\text{ANC} \geq 750$ клетки/μl и брой на тромбоцитите $\geq 25\,000$ клетки/μl, терапията с бортезомиб може да се възобнови с едно редуцирано дозово ниво (от $1,3\text{ mg/m}^2$ на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на $0,7\text{ mg/m}^2$).
• Ако броят на тромбоцитите е $< 25\,000$ клетки/μl или $\text{ANC} < 750$ клетки/μl в деня за прилагане на дозата бортезомиб (различен от Ден 1 на всеки цикъл)	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати
Нехематологична токсичност Степен ≥ 3 , за която се счита, че е свързана с бортезомиб	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не отшумят до степен 2 или по-добре. Тогава може да се възобнови приложението на бортезомиб с едно редуцирано дозово ниво (от $1,3\text{ mg/m}^2$ на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на $0,7\text{ mg/m}^2$). При невропатна болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или периферна невропатия, прекратете и/или променете дозата бортезомиб, както е посочено в Таблица 1.

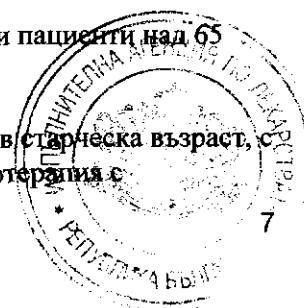
В допълнение, когато бортезомиб се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, подходящо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти трябва да се обмисли в случай на токсичност, в съответствие с препоръките в съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти над 65 години с мултиплен миелом или с мантиленоклетъчен лимфом.

Не са провеждани проучвания за употребата на бортезомиб при пациенти в старческа възраст, с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за вискодозова химиотерапия с



трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Следователно не могат да се направят препоръки за дозировката при тази популация.

В проучване при пациенти с нелекуван преди това мантилохлетъчен 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, BR-CAP и R-CHOP, се понасят по-тежко (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се нуждаят от коригиране на дозата и трябва да се лекуват съгласно препоръчителната доза. Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да започнат с намалена доза бортезомиб от $0,7 \text{ mg/m}^2$ на инжектиране по време на първия терапевтичен цикъл, като повишаване на дозата до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или по-нататъшно намаляване на дозата до $0,5 \text{ mg/m}^2$ могат да бъдат обсъдени на базата на 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 начална доза
Леко	$\leq 1,0 \times \text{ГГН}$	$> \text{ГГН}$	Не
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ГГН}$	Всяко	Не
Умерено	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Всяко	Намаляване на бортезомиб до $0,7 \text{ mg/m}^2$ в първия цикъл на лечение. Обсъждане на повишаване на дозата до $1,0 \text{ mg/m}^2$ или по-нататъшно намаляване до $0,5 \text{ mg/m}^2$ в следващите цикли, на базата на поносимостта на пациента.
Тежко	$> 3 \times \text{ГГН}$	Всяко	

Съкращения: SGOT=сeрyмнa глyтамaт-оксaлaцeтaт тpaнcaминaзa;

AST=aспapтaт aминoтpaнcфepaзa; ГГН=гopнa гpaницa нa нopмaтa.

* На базата на класификация на работната група за органна дисфункция на 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 $[\text{CrCL}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); затова не е необходимо адаптиране на дозата при тези пациенти. Не е известно дали фармакокинетиката на бортезомиб се повлиява при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са подложени на диализа ($\text{CrCL} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Тъй като диализата може да понижи концентрациите на бортезомиб, бортезомиб трябва да се прилага след диализната процедура (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 Сандоз $3,5 \text{ mg}$ прах за инжекционен разтвор се предлага за интравенозно и подкожно приложение.

Бортезомиб Сандоз не трябва да се прилага по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.



Интравенозна инжекция

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

Подкожна инжекция

Приготвеният разтвор на Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага подкожно в областта на бедрата (дясно или ляво) или корема (отдясно или отляво). Разтворът трябва да се инжектира подкожно, под ъгъл от 45-90°. Местата на инжектиране трябва да се редуват при всяка следваща инжекция.

Ако след подкожно инжектиране на Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се появят реакции на мястото на инжектиране, може да се приложи подкожно по-малко концентриран разтвор на бортезомиб (Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор да се разтвори до 1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозна инжекция.

Когато Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте кратката характеристика на продуктите за инструкции за употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към бор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра дифузна инфилтративна болест на белите дробове и перикарда.

Когато бортезомиб се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, направете справка с техните кратки характеристики за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато бортезомиб се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с Кратките характеристики на тези други лекарствени продукти, преди започване на лечението с бортезомиб. При употребата на талидомид трябва да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция (вж. точка 4.6).

Инtrateкално приложение

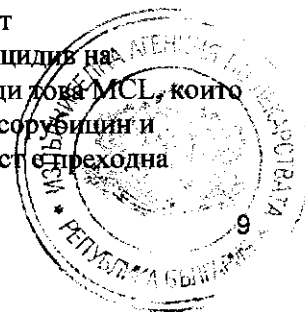
Има случаи с фатален изход при непреднамерено инtrateкално приложение на бортезомиб. Бортезомиб 1 mg прах за инжекционен разтвор е само за интравенозно приложение, докато бортезомиб 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно и подкожно приложение. Бортезомиб не трябва да се прилага инtrateкално.

Стомашно-чревна токсичност

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

Хематологична токсичност

Лечението с бортезомиб много често е свързано с хематологична токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия). В проучвания при пациенти с рецидив на мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб и при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са лекувани с бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP), една от най-често срещаната хематологична токсичност е преходна



тромбоцитопения. Тромбоцитите са най-ниски на 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 изчислен приблизително на 40% от изходното ниво при проучвания с монотерапия на множествен миелом и на 50% при проучване за MCL. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на тромбоцитите $< 75\,000/\mu\text{l}$, 90% от 21 пациенти са имали брой $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ по време на проучването, включително 14% $< 10\,000/\mu\text{l}$; за разлика от тези с изходно ниво $> 75\,000/\mu\text{l}$, при които само 14% от 309 пациенти са имали брой $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ по време на проучването.

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

При лечение с бортезомиб се съобщава за стомашно-чревен и интрацеребрален кръвоизлив. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява преди всяка доза бортезомиб. Лечението с бортезомиб трябва да се преустанови, когато броят на тромбоцитите е $< 25\,000/\mu\text{l}$, или в случай на комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е $\leq 30\,000/\mu\text{l}$ (вж. точка 4.2). Потенциалната полза спрямо риска от лечението трябва да се прецени внимателно и, в частност, при случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рискови фактори за кървене.

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

При пациенти с MCL се наблюдава преходна неутропения, която е обратима между циклите, без данни за кумулативна неутропения. Неутрофилите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановяват до изходното ниво до следващия цикъл. В проучване LYM-3002, колонио стимулиращи фактори за подпомагане са дадени на 78% от пациентите от рамото на BR-CAP и на 61% от пациентите в групата на R-CHOP. Тъй като пациентите с неутропения са с повишен риск от инфекции, те трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват своевременно. Гранулоцит-колонио стимулиращи фактори може да се прилагат за хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колонио стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението (виж точка 4.2).

Реактивиране на херпес зостер

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

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



Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит В (HBV)

Скрининг за HBV трябва винаги да се извършва при пациенти с риск от инфекция с HBV преди започване на лечението, когато ритуксимаб се използва в комбинация с бортезомиб.

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)

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

Периферна невропатия

Лечението с бортезомиб много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна. Съобщава се, обаче, за случаи на тежка моторна невропатия със или без сензорна периферна невропатия. Честотата на периферната невропатия се увеличава в ранния етап на лечението и по време на цикъл 5 се наблюдава пик.

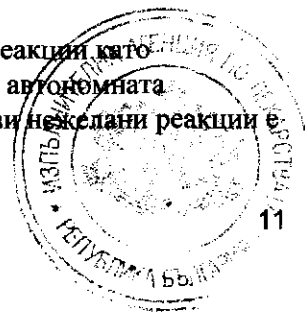
Препоръчително е пациентите да бъдат внимателно проследявани за симптоми на невропатия, като усещане за парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт, невропатна болка или слабост.

В проучване фаза III, сравняващо бортезомиб, приложен интравенозно и подкожно, честотата на възникване на инциденти с периферна невропатия от степен ≥ 2 е 24% за групата на подкожни инжекции и 41% за групата на интравенозни инжекции ($p=0,0124$). Периферна невропатия степен ≥ 3 е възникнала при 6% от пациентите в групата на подкожно приложение, в сравнение с 16% в групата на интравенозно приложение ($p=0,0264$). Честотата на периферната невропатия във всички степени, при интравенозно приложение на бортезомиб, в проучване за интравенозно приложение на бортезомиб, е по-ниска в минали проучвания в сравнение с проучване MMU-3021.

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

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

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



Гърчове

Има редки съобщения за гърчове при пациенти без предишна анамнеза за епилепсия и гърчове. Лечението на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове изисква специално внимание.

Хипотония

Лечението с бортезомиб често се асоциира с ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и се наблюдават по време на лечението. Пациенти, които са развили ортостатична хипотония с бортезомиб (инжектиран интравенозно) не са имали предшестващи лечението данни за ортостатична хипотония. При повечето пациенти се е наложило лечение за тяхната ортостатична хипотония. Малка част от пациентите с ортостатична хипотония са имали синкопни събития. Ортостатичната/постуралната хипотония не е била пряко свързана с болус инфузия на бортезомиб. Механизмът на тази реакция не е известен, въпреки че отчасти причина може да бъде автономна невропатия. Автономната невропатия може да е свързана с бортезомиб или бортезомиб може да влоши основното заболяване, като диабетна или амилоидна невропатия. Препоръчва се внимание, когато се лекуват пациенти с анамнеза за синкоп, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с хипотония; или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатичната/постурална хипотония може да включва адаптиране на антихипертензивните лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарски съвет, ако имат симптоми като замаяване, световъртеж или загуба на говора.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES)

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

Сърдечна недостатъчност

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

Електрокардиографски изследвания

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

Белодробни нарушения

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

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



При клинично проучване двама пациенти (от 2), получаващи висока доза цитарабин (2 g/m^2 дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа с даунорубицин и бортезомиб за остра рецидивираща миелоидна левкемия, са починали от ОРДС в началото на терапията и проучването е прекратено. Поради тази причина, тази специфична схема с едновременно прилагане 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 проследявани (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 се лекуват с намалени дози бортезомиб при строго проследяване за токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробни реакции

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

Тумор-лизис синдром

Тъй като бортезомиб е цитотоксичен агент и бързо убива злокачествените плазматични клетки и MCL клетките, могат да възникнат усложнения на . Пациентите с висок туморен товар преди лечението са с риск за развитие на тумор-лизис синдром. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат взети подходящи предпазни мерки.

Съпътстващи лекарствени продукти

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

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

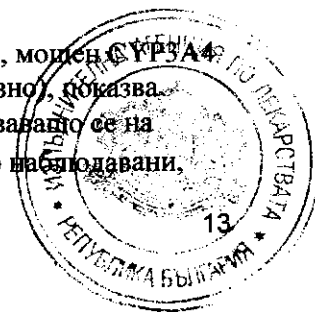
Потенциални имунокомплекс-медирирани реакции

Има нечести съобщения за потенциални имунокомплекс-медирирани реакции, като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Приемът на бортезомиб трябва да бъде преустановен, ако се наблюдават сериозни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на кетоназол, мощен CYP3A4 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно покачване на AUC на бортезомиб с 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 до 1,772]) основащо се на данни от 12 пациенти. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.



когато им се прилага бортезомиб в комбинация с мощни СУРЗА4-инхибитори (например кетоконазол, ритонавир).

При проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на омепразол, мощен СУР2С19-инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данните от 17 пациенти.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта от рифампицин, мощен индуктор на СУРЗА4, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва редукция на АUC на бортезомиб средно с 45%, въз основа на данните от 6 пациенти. Поради това, едновременната употреба на бортезомиб със силни индуктори на СУРЗА4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион) не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде намалена.

При същото проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на дексаметазон, по-слаб индуктор на СУРЗА4, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), няма значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данни от 7 пациенти.

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

По време на клиничните проучвания са съобщени нечесто и често хипогликемия и хипергликемия при диабетици, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти. При пациенти, приемащи перорални антидиабетни лекарствени продукти и същевременно лекувани с бортезомиб може да се наложи внимателно проследяване на нивата на кръвната захар и адаптиране на дозата на техните антидиабетни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

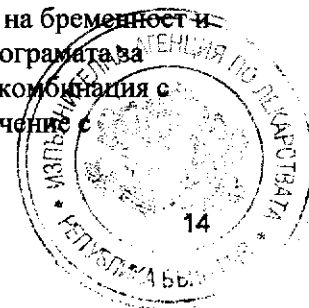
Мъже и жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни мерки за контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечението.

Бременност

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

В неклинични проучвания, бортезомиб не е имал ефекти върху ембрио/феталното развитие на плъхове и зайци при най-високите поносими дози от майката. Не са провеждани проучвания с животни за изследване на влиянието на бортезомиб върху раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Бортезомиб не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената изисква лечение с бортезомиб. Ако бортезомиб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

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



талидомид. За допълнителна информация вижте Кратка характеристика на продукта на талидомид.

Кърмене

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

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета с бортезомиб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бортезомиб може да има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Бортезомиб може да бъде свързан много често с умора, често със замайване, нечесто със синкоп и често с ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Поради това, пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, ако проявяват тези симптоми (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нечесто съобщавани сериозни нежелани реакции по време на лечение с бортезомиб включват сърдечна недостатъчност, тумор-лизис синдром, белодробна хипертония, синдром на постериорна обратима енцефалопатия, остра дифузна инфилтративна белодробна болест и рядко автономна невропатия. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с бортезомиб са гадене, диария, запек, повръщане, умора, пирексия, тромбоцитопения, анемия, неутропения, периферна невропатия (включително сетивна), главоболие, парестезия, намален апетит, диспнея, обрив, херпес зостер и миалгия.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Мултиплен миелом

Нежеланите реакции в Таблица 7 според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб. Тези нежелани реакции се основават на интегриран набор от данни от 5 476 пациенти, от които 3 996 пациенти са лекувани с бортезомиб 1,3 mg/m² и са включени в Таблица 7.

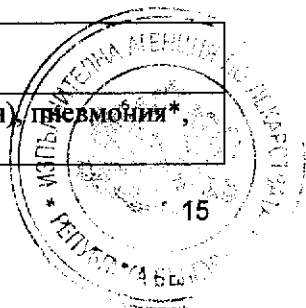
Като цяло бортезомиб е приложен при 3 974 пациенти за лечение на мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органи класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест. Таблица 7 е създадена, чрез използването на Версия 14.1 на MedDRA.

Постмаркетинговите нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, също са включени.

*Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб в клинични изпитвания и всички постмаркетингови нежелани реакции, независимо от показанието**

Системо-органен клас	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, херпесна инфекция*, херпетичен менингоенцефалит#, бактериемия (вкл. стафилококова), хордеолум, грип, целулит, инфекция, свързана с изделие, кожна инфекция*, ушна инфекция*, стафилококова инфекция, зъбна инфекция*
	Редки	Менингит (вкл. бактериален), инфекция 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 мукоза, 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, тромбоцитопенична пурпура, нарушения на кръвта NOS, хеморагична диатеза, лимфоцитна инфилтрация, тромботична микроангиопатия (вкл. тромбоцитопенична пурпура)#
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедем#, свръхчувствителност*
	Редки	Анафилактичен шок, амилоидоза, тип III имунокомплекс-медирана реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на Cushing*, хипертироидизъм*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
	Редки	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, отклонения в кръвната захар*, хипокалциемия*, отклонение в ензимите*
	Нечести	Тумор-лизис синдром, забавен растеж*, хипомагнезиемия*, хипофосфатемия*, хиперкалиемия*, хиперкалциемия*, хипернатриемия*, отклонения в пикочната киселина*, захарен диабет*, задръжка на течности
	Редки	Хипермагнезиемия*, ацидоза, електролитен дисбаланс*, претоварване с течности, хипохлоремия*, хиповолемия, хиперхлоремия*, хиперфосфатемия*, метаболитно нарушение, витамин В комплексен дефицит, дефицит на витамин B12, подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохола
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на настроението*, тревожно разстройство*, нарушения и разстройства на съня*
	Нечести	Психично разстройство*, халюцинации*, психотично разстройство*, объркване*, безпокойство
	Редки	Суицидна идеация*, адаптивни разстройства, делириум, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатии*, периферна сензорна невропатия, дизестезия*, невралгия*

	Чести	Моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), замаяност*, дисгеузия*, летаргия, главоболие*
	Нечести	Тремор, периферна сензомоторна невропатия, дискинезия*, нарушение на церебралната координация и равновесието*, загуба на паметта (без деменция)*, енцефалопатия*, синдром на постериорна обратима енцефалопатия#, невротоксичност, припадъци*, пост херпетична невралгия, нарушение в говора*, синдром на неспокойните крака, мигрена, ишиас, нарушение на вниманието, отклонения в рефлексите*, 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, разстройство на нервната система NOS, радикулит, лигавене, хипотония, Синдром на Guillain Barré, демиелинизираща полиневропатия
Нарушения на очите	Чести	Подуване на очите*, зрителни нарушения*, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача*, възпаление на очите*, диплопия, сухота в окото*, очно дразнене*, болка в очите, повишено сълзене, очна секреция, халацион#, блефарит#
	Редки	Корнеална лезия*, екзофталм, ретинит, скотома, очни нарушения (вкл. клепача) NOS, придобити дакриoadенити, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия#, различна степен на зрително увреждане (до слепота)*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго*
	Нечести	Дисакузос (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	Мозъчно-съдов инцидент#, дълбока венозна тромбоза*, хеморагии*, тромбофлебит (вкл. повърхностен), циркулаторен колапс (вкл. хиповолемичен шок),

		флебит, зачервяване*, хематом (вкл. периренален)*, слаба периферна циркулация*, васкулит, хиперемия (вкл. очна)*
	Редки	Периферен емболизъм, лимфедем, бледност, еритромегалгия, вазодилатация, промяна в цвета на вените, венозна недостатъчност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, епистаксис, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, кашлица*
	Нечести	Белодробен емболизъм, плеврален излив, белодробен оток (вкл. остър), белодробна алвеоларна хеморагия#, бронхоспазм, хронична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, конгестия на дихателния тракт*, хипоксия, плеврит*, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове
	Редки	Дихателната недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектази, 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 болка и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*, флатуленция
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. малки нарушения на червата, илеус)*, коремен дискомфорт, улцерации на устата*, ентерит*, гастрит*, кървене от венците, гастроезофагеална рефлуксна болест*, колит (вкл. <i>clostridium difficile</i>)*, исхемичен колит*, гастроинтестинално възпаление*, дисфагия, синдром на раздразненото черво, гастроинтестинални нарушения NOS, обложен език, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хеилит, 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	Чести	Обрив*, сърбеж*, еритем, суха кожа



кожата и подкожната тъкан	Нечести	Еритема мултиформе, уртикария, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, токсичен кожен обрив, токсична епидермална некролиза [#] , синдром на Stevens-Johnson [#] , дерматит*, нарушения на структурата на косата*, петехии, екхимози, кожни лезии, пурпура, кожни бучки*, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитална язва [#] , акне*, мехури*, нарушения на пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на Jessner, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, 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 темпоромандибуларна става, фистула, ставен излив, болка в челюстта, 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*, ретенция на урина, микционни нарушения*, протеинурия, азотемия, олигурия*, полакнурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушения на тестисите*, простатит, нарушения на гърдите при жени, чувствителност на епидидима, епидидимит, болка в таза, язви по вулвата
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Редки	Аплазия, гастро-интестинални 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 инжектиране*, 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)*, забавено заздравяване 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 теллото
	Нечести	Хипербилирубинемия*, отклонения в анализа на белтъка*, повишаване на телло, абнормни кръвни изследвания*, повишаване нивото на С-реактивния протеин
	Редки	Абнормни кръвни газове*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължаване на QT-интервала)*, абнормно INR*, понижаване на pH на стомаха, повишена агрегация на тромбоцитите, повишаване на нивото на Troponin I, вирусна идентификация и серология*, отклонения в анализа на урината*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Падане, контузия
	Редки	Реакция след трансфузия, фрактури*, скованост*, лицево увреждане, ставно увреждане*, изгаряния, разкъсване, болка при интервенцията, радиационно увреждане*
Хирургически и медицински интервенции	Редки	Активиране на макрофагите

NOS=не е посочено друго

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA.

Постмаркетингова нежелана реакция независимо от показанието

Мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Профилът на безопасност на бортезомиб при 240 пациенти с MCL, лекувани с бортезомиб с доза 1,3 mg/m² в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP) в сравнение с 242 пациенти, лекувани с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон [R-CHOP] е сравнително подобен с този, наблюдаван при пациенти с мултиплен миелом с основни разлики, описани по-долу. Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на комбинираната терапия (BR-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 на бортезомиб, използван самостоятелно. Значителните различия при MCL пациентската популация в сравнение с пациентите в проучвания за мултиплен миелом са отразени в $\geq 5\%$ по-висока честота на хематологични нежелани лекарствени реакции (неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, лимфопения), периферна сензорна невропатия, хипертония, пирексия, пневмония, стоматит и нарушения в структурата на косата.

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

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органи класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота,

нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест. Таблица 8 е създадена, чрез използването на версия 16 на MedDRA.

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония*
	Чести	Сепсис (вкл. септичен шок)*, хеспрес зостер (вкл. дисеминиран и очен), инфекция с херпес вирус*, бактериални инфекции*, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, гъбична инфекция*, херпес симплекс*
	Нечести	Инфекция с хепатит В*, бронхопневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, фебрилна неутропения, неутропения*, левкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност*
	Нечести	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Хипокалиемия*, отклонения в кръвната захар*, хипонатриемия*, захарен диабет*, задръжка на течности
	Нечести	Тумор-лизис синдром
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на съня*
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сензорна невропатия, дизестезия*, невралгия*
	Чести	Невропатии*, моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), енцефалопатия*, периферна сензомоторна невропатия, замаяност*, дисгеузия*, невропатия на вегетативната нервна система
	Нечести	Дисбаланс на вегетативната нервна система
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Дисакузис (вкл. тинитус)*
	Нечести	Вертиго*, увреждане на слуха (до и вкл. глухота)
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), аритмия*, сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, миокардна исхемия, вентрикуларна дисфункция*
	Нечести	Кардиоваскуларни 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 болка и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*
	Нечести	Колит (вкл. <i>clostridium difficile</i>)*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушения)
	Нечести	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Нарушения на структурата 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 инжектиране*, неразположение*
Изследвания	Чести	Хипербилирубинемия*, отклонения на белтъка от нормалните стойности*, понижаване на теглото, покачване на теглото

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA.

Описание на избрани нежелани реакции

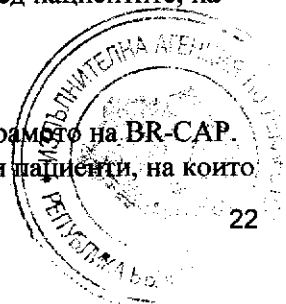
Реактивиране на херпес зостер вирус

Мултиплен миелом

Антивирусна профилактика е прилагана на 26% от пациентите в рамото на В+М+Р. Честотата на херпес зостер за пациентите в терапевтичната група В+М+Р е била 17%, сред пациентите, на които не е била прилагана антивирусна профилактика, в сравнение с 3% сред пациентите, на които е била прилагана антивирусна профилактика.

Мантелноклетъчен лимфом

Антивирусна профилактика е приложена при 137 от 240 пациенти (57%) в рамото на BR-CAP. Честотата на херпес зостер сред пациентите в рамото на BR-CAP 10,7% при пациенти, на които



не е била прилагана антивирусна профилактика в сравнение с 3,6% при пациенти, на които е била прилагана 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, доксорубицин, винкристин и преднизон; R-CHOP) и 0,4% (n=1) от пациентите, получаващи бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP). Общата честота на инфекции с хепатит В е подобна при пациентите, лекувани с BR-CAP или с R-CHOP (0,8% срещу 1,2%, съответно).

Периферна невропатия при комбинирани схеми на лечение

Мултиплен миелом

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

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

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

VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; BDx=бортезомиб, дексаметазон; TDx=талидомид, дексаметазон; BTdx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН=периферна невропатия

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

Мантелноклетъчен лимфом

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

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

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Честота на възникване на ПН (%)		
Всички степени на ПН	30	29
≥ ПН степен 2	18	9
≥ ПН степен 3	8	4
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	2	

BR-CAP=бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон; R-CHOP=бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; ПН=периферна невропатия

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

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

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

Нежелана реакция на мястото на подкожно приложение, предимно зачервяване, се съобщава при 6% от пациентите. Случаите са преминали средно за 6 дни, като при двама пациенти се е наложила промяна на дозата. Двама (1%) от пациентите са имали тежки реакции; 1 случай на сърбеж и 1 случай на зачервяване.

Честотата на смъртните случаи при лечение е 5% в групата пациенти на подкожно лечение и 7% в групата пациенти на интравенозно лечение. Честотата на смърт от “прогресиращо заболяване” е 18% в групата на подкожно приложение и 9% в групата на интравенозно приложение.

Повторно лечение на пациенти с рецидивирал мултиплен миелом

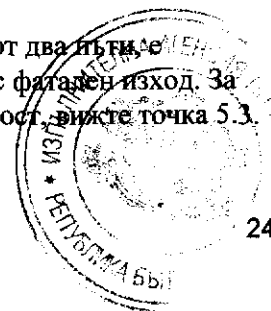
При проучване, в което се прилага повторно лечение с бортезомиб на 130 пациенти с рецидивирал мултиплен миелом, които са показали поне частичен отговор към предходна бортезомиб-съдържаща терапевтична схема, най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен, наблюдавани при минимум 25% от пациентите, 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 национална система за съобщаване: Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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



Не е известен специфичен антидот при предозиране на бортезомиб. В случай на предозиране жизнените показатели на пациентите трябва да се мониторират внимателно и да се оказват подходящи грижи за поддържане на кръвното налягане (като вливане на течности, пресорни и/или инотропни агенти) 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 протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата е голям протеинен комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Пътят убиквитин-протеаза играе съществена роля в регулирането на кръговрата на специфични протеини и така се поддържа хомеостазата в клетките. Инхибирането на 26S протеазомата предотвратява тази прицелна протеолиза и засяга множество сигнализиращи каскади в клетките, като накрая води до смърт на раковата клетка.

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

Медираната от бортезомиб протеазомна инхибиция засяга раковите клетки по много пътища, включително, но неограничаващо се само до 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.

Експерименти показват, че бортезомиб е цитотоксичен за множество типове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни към проапоптозни 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 проучване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали терапията с бортезомиб (1,3 mg/m^2 инжектиран интравенозно) в комбинация с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) води до подобряване на времето до прогресия (ВДП) в сравнение с терапията с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) 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 недопустимо ниво на токсичност.

Средната възраст на пациентите в проучването е 71 години, 50% са мъже, 88% са от бялата раса и средната оценка на качеството на живот на пациентите по скалата на Karnofsky е 80. Пациентите са имали IgG/IgA/лековерижен миелом при 63%/25%/8% от случаите, средна стойност на хемоглобина – 105 g/l и среден брой на тромбоцитите – 221,5 x 10⁹/l. Сходен е и процентът на пациентите с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min (3% във всяко рамо).

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

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

Крайна точка на ефикасност	B+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 риск ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-стойност ^b	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 риск ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-стойност ^b	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 риск ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-стойност ^b	0,00043	
Степен на отговор популация ^a n=668	n=337	n=331
CR ^c n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^c n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^c n (%)	238 (71)	115 (35)
p-стойност ^c	< 10 ⁻¹⁰	
Намаляване на серумен М-протеин популация* n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Време до начало на повлияване при CR + PR		
Медиана	1,4 mo	4,2 mo
Медиана ^a на продължителност на		

повлияване		
CR ^c	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^c	19,9 mo	13,1 mo
Време до следваща терапия	224 (65,1)	260 (76,9)
Събития п (%)		
Медиана ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7, 31,1)	19,2 mo (17,0, 21,0)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
р-стойност ^b	< 0,000001	

^a Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

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

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

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

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

^f CR=пълнен отговор; PR=частичен отговор. Критерии на EBMT (Европейска група за кръвни и костно-мозъчни трансплантации)

^g Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

^h Данните за преживяемостта са актуализирани с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца
mo: месеца

CI=доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки

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

В проучване IFM-2005-01 бортезомиб в комбинация с дексаметазон [BDx, n=240] е сравнен с винкристин-доксорубин-дексаметазон [VDDx, n=242]. Пациентите в групата на BDx са преминали четири 21-дневни цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m², приложен венозно два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11) и перорално приложен дексаметазон (40 mg/ден в дните от 1 до 4 и в дните от 9 до 12 в цикли 1 и 2, както и в дните от 1 до 4 в цикли 3 и 4). Автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 198 (82%) и 208 (87%) пациенти съответно в групите на лечение с VDDx и BDx; болшинството 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 тази на BDx. Медианата на броя на циклите, които са получили двете групи, е 4 цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е постиндукционната честота на отговор (CR+nCR). Наблюдава се статистически значима разлика при пълна ремисия+почти пълна ремисия (CR+nCR) в полза на групата на лечение с бортезомиб в комбинация с дексаметазон. Вторичните крайни точки за ефикасност включват честота на отговор след трансплантация (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

Крайна точка	BDx	VDDx	OR; 95% CI; р-стойност ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT популация)	N=242 (ITT популация)	
RR (след индукция)	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,88 (1,37, 4,85); 0,003

*CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
RR (след трансплантация) ^б CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

CI=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT= intent to treat; RR=степен на отговор; B=бортезомиб; BDX=бортезомиб, дексаметазон; VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете.

* Първична крайна точка

^а Съотношение на шансовете за честоти 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 след втора трансплантация при пациенти, получили втора трансплантация (42/240 [18%] в групата на BDX и 52/242 [21%] в групата на VDDx).

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

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

Една автоложна трансплантация на стволови клетки е приложена на 105 (81%) и 78 (61%) от пациентите съответно в групите на BTDx и TDx. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. Медианата на възрастта на пациентите в групите на BTDx и TDx е съответно 57 спрямо 56 години, 99% спрямо 98% са от бялата раса и 58% спрямо 54% са мъже. В групата на BTDx 12% от пациентите са цитогенетично класифицирани като високорискови спрямо 16% от пациентите в групата на TDx. Медианата на продължителността на лечението е 24,0 седмици, а медианата на броя преминати цикли на лечение е 6,0 и те са сходни за всички терапевтични групи.

Първичните крайни точки за ефикасност в проучването са степените на повлияване след индукция и след трансплантация (CR+nCR). Статистически значима разлика при CR+nCR е наблюдавана в полза на групата на бортезомиб в комбинация с дексаметазон и талидомид. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 13.

Таблица 13: Резултати за ефикасност от проучване MMY-3010

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

CI=доверителен интервал; CR=пълнен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT= intent to treat; RR=степен на отговор; B=бортезомиб; BTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; TDx=талидомид, дексаметазон; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете

* Първична крайна точка

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

Бележка: Съотношение на шансовете > 1 показва предимство на индукционната терапия, съдържаща бортезомиб

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом

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

В проучването фаза III лечението с бортезомиб води до значимо удължаване времето до прогресия, значимо удължаване на преживяемостта и значимо по-висока степен на отговор в сравнение с лечението с дексаметазон (вж. таблица 14) при всички пациенти, както и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Като резултат от предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка от комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон е бил предложен бортезомиб независимо от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване, средната продължителност на проследяване за преживяемост на пациентите е 8,3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни на последната си терапевтична линия, така и при тези, които не са били рефрактерни, общата преживяемост е била значително по-дълга и степента на отговор е била значимо по-висока при групата на бортезомиб.

От 669 включени пациенти 245 (37%) са на възраст 65 години и по-възрастни. Параметрите на отговора както и ТТР остават значително по-добри за бортезомиб независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β_2 -микроглобулина, всички параметри на ефикасността (време до прогресията и общата преживяемост, както и степента на отговор) са значително подобрени при пациентите, лекувани с бортезомиб.

При популацията рефрактерни пациенти в проучването фаза II отговорите се определят от независим комитет за оценка, а критериите за отговор са тези на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Средната преживяемост на всички включени пациенти е 17 месеца (< 1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от средната 6 до 9-месечна преживяемост, очаквана за подобна популация пациенти от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ получената степен на отговор е независима от типа миелом, статуса на изява, 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 отговор от 32% (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 терапевтични режима имат степен на отговор от 31% (21/67).

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

	Фаза III		Фаза III		Фаза III		Фаза II
	Всички пациенти		1 предишна терапевтична линия		> 1 предишна терапевтична линия		≥ 2 предишни линии
Събития, свързани с времето	B n=333 ^a	Dex n=336 ^a	B n=132 ^a	Dex n=119 ^a	B n=200 ^a	Dex n=217 ^a	B n=202 ^a
ТТР, дни [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^c [188, 267]	169 ^c [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 ^b [154, 281]
1 година преживяемост, % [95% CI]	80 ^c [74,85]	66 ^c [59,72]	89 ^c [82,95]	72 ^c [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60 ^c

Най-добър отговор (%)	B n=315 ^a	Dex n=312 ^a	B n=128	Dex n=110	B n=187	Dex n=202	B n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^c	29 (26) ^c	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Медиана на продължителност 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 Intent to Treat популация (ITT)

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

^a популация на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и са получили най-малко 1 доза от изпитвания лекарствен продукт.

^c p-стойност от Хи-квадрат на теста Cochran-Mantel-Haenszel, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение

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

NA=не е приложимо, NE=не е оценявано

TTP-време до прогресия

CI=доверителен интервал

B=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 имат възможност да получат високи дози дексаметазон съвместно с бортезомиб. Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор на бортезомиб самостоятелно. Общо на 74 пациенти е прилаган дексаметазон в комбинация с бортезомиб. 18% от пациентите постигат или имат подобрен отговор [MR (11%) или PR (7%)] с комбинираното лечение.

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

Безопасността и ефикасността на бортезомиб са оценени в открито, рандомизирано, фаза III проучване за съпоставимост на бортезомиб, приложен подкожно в сравнение с интравенозно приложение. В проучването са взели участие 222 пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 1,3 mg/m² бортезомиб по подкожен или интравенозен път на приложение за 8 цикъла. На пациентите, които не са получили оптимален отговор (по-малко от пълен отговор [CR]) на терапията с бортезомиб след 4 цикъла, е позволено да получават дексаметазон 20 mg дневно в деня на приложение на бортезомиб и на следващия ден. Пациентите с изходна периферна невропатия степен ≥ 2 или брой на тромбоцитите < 50 000/μl са изключени. Общо 218 пациенти подлежат на оценка на отговора.

Проучването е постигнало основната си цел за съпоставимост на общия отговор (CR+PR) след 4 цикъла на терапия с бортезомиб като самостоятелно средство с подкожен и интравенозен път на приложение, 42% и в двете групи. В допълнение, резултатите от ефикасността, свързана с вторичния отговор и с времето до събитие, показват съвместими резултати за подкожно и интравенозно приложение (Таблица 15).

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

	Рамо на интравенозно	Рамо на подкожно
--	----------------------	------------------

	приложен бортезомиб	приложен бортезомиб
Популация, подлежаща на оценка на отговора	N=73	n=145
Честота на отговорите при 4 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-стойност ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Степен на отговор при 8 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-стойност ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
ITT популация^b	n=74	n=148
Време до прогресия (TTP), месеци	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,839 (0,564, 1,249)	
p-стойност ^c	0,38657	
Преживяемост без прогресия, месеци	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,824 (0,574, 1,183)	
p-стойност ^c	0,295	
1-годишна обща преживяемост (%)^d	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-стойността се отнася до хипотезата за съпоставимост (non-inferiority), съгласно която рамото на подкожно приложение поддържа минимум 60% от честотата на отговорите в рамото на интравенозно приложение.

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

^c Коефициентът на риск е изчислен на базата на модела на Сох, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по Международната стадираща система (ISS) и брой на предишните терапевтични линии.

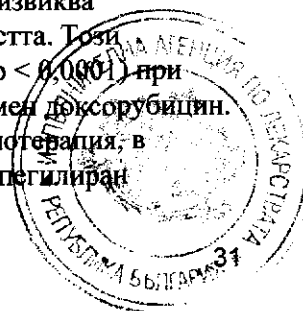
^d Логаритмично трансформиран ранков тест, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по ISS и брой на предишните терапевтични линии.

^e Средната продължителност на проследяване е 11,8 месеца

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

При 646 пациенти е проведено рандомизирано проучване фаза III, с паралелни групи, отворено, многоцентрово проучване за сравнение на безопасността и ефикасността на бортезомиб, прилаган в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин, в сравнение с бортезомиб монотерапия при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко едно предшествващо лечение и не са прогресирали, докато са получавали антрациклин базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е TTP, докато вторичните крайни точки за ефикасност са OS и ORR (CR+PR), базирайки се на критериите на Европейската група за кръвни и костномозъчни трансплантации (EBMT).

Междиен анализ, определен по протокол (базиран на 249 TTP случая) предизвиква преждевременното приключване на проучването по отношение на ефикасността. Този междиен 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 било 6,5 месеца при пациентите, лекувани с бортезомиб монотерапия, в сравнение с 9,3 месеца при пациенти на комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран



липозомен доксорубицин. Тези резултати, макар и непълни, представляват окончателния анализ, дефиниран по протокол.

Крайният анализ на OS, проведен след медиана на проследяване 8,6 години, не показва значима разлика в OS между двете групи 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; 28,9–37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с бортезомиб плюс пегилиран липозомен доксорубицин.

Комбинирана терапия на бортезомиб с дексаметазон

Поради липсата на пряко сравнение между бортезомиб и бортезомиб в комбинация с дексаметазон при пациенти с прогресиращ 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 открито проучване MMY-2045), спрямо резултатите, получени от рамената с монотерапия бортезомиб при различни рандомизирани проучвания фаза III (M34101-039 [APEX] и DOXIL MMY-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 клиничното проучване. Това свежда до минимум ефектите от наблюдаваните изходни несъответствия при оценка на ефектите от лечението, използвайки методи на не-рандомизирани данни.

Сто двадесет и седем двойки от подобни пациенти са идентифицирани. Анализът показва подобрена ORR (CR + PR) (съотношение на шансовете 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 монотерапия.

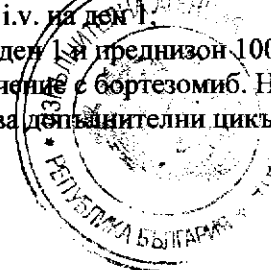
Налична е ограничена информация за повторно лечение с бортезомиб при пациенти с рецидивирал мултиплен миелом.

Проведено е отворено, Фаза II проучване MMY-2036 (RETRIEVE) с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на повторното лечение с бортезомиб. Сто и тридесет пациенти (≥ 18 -годишна възраст) с мултиплен миелом, които са постигнали поне частичен отговор към бортезомиб-съдържаща схема, са лекувани повторно при прогресия. Лечението с бортезомиб започва най-малко 6 месеца след края на предходната терапия 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 от 8 цикъла като самостоятелно средство или в комбинация с дексаметазон в съответствие със стандарта на лечение. Дексаметазон е приложен в комбинация с бортезомиб при 83 пациенти в цикъл 1, като за всички цикли на повторно лечение с бортезомиб, дексаметазон са получили и още 11 пациенти.

Първичната крайна точка е най-добрият потвърден отговор към повторно лечение, оценен съгласно критериите на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Общата най-добра честота на отговор (CR+PR) към повторно лечение при 130 пациенти е 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Клинична ефикасност при нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Проучване LYM-3002 е фаза III, рандомизирано, отворено проучване сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BR-CAP; $n=243$) с тези на ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP; $n=244$) при възрастни пациенти с нелекуван предходно MCL (Стадий II, III или IV). Пациентите в терапевтично рамо с BR-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 i.v. на ден 1, циклофосфамид 750 mg/m² i.v. на ден 1; доксорубицин 50 mg/m² i.v. 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 костно-мозъчен аспират и/или положителна костно-мозъчна биопсия за MCL, 54% от пациентите са имали Международен Прогностичен Индекс (International Prognostic Index, IPI) 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 BR-CAP и 17% от пациентите в групата на R-CHOP са получили 2 допълнителни цикъла. По-голямата част от пациентите в двете групи са завършили лечението, 80% в групата на BR-CAP и 82% в групата на R-CHOP. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 16:

Таблица 16: Резултат за ефикасност в проучване LYM-3002

Крайна точка за ефикасност	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT пациенти	243	244	
Преживяемост без прогресия (IRC)^a			
Събития n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Средно ^c (95% CI) (месеци)	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) ^e n (%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^a (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-стойност ^g =0,007
Общ отговор (CR+CRu+PR) ^h n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^a (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-стойност ^g =0,275

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

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

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

г Въз основа на логаритмично трансформиран ранков (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 показва предимство за BR-CAP.

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

ж Р-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=съотношение на шансовете; OR=съотношение на шансовете; ITT= Intent to Treat

Медианата на преживяемост без прогресия по преценка на изследователите е 30,7 месеца в групата на BR-CAP и 16,1 месеца в групата на R-CHOP (коефициент на риск [HR] = 0,51, p <

0,001). Статистически значимо подобрене ($p < 0,001$) в полза на групата на лечение с BR-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). Медианата на продължителност на пълен отговор е 42,1 месеца в групата на BR-CAP в сравнение с 18 месеца в групата на R-CHOP. Продължителността на пълния отговор е 21,4 месеца по-дълга в групата на BR-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 BR-CAP) е в полза на групата на BR-CAP (очакван HR=0,80; $p=0,173$). Има тенденция към по-продължителна обща преживяемост при групата на BR-CAP; очакваният 4-годишен процент на оцеляване е 53,9% при групата на R-CHOP и 64,4% при групата на BR-CAP.

Пациенти, лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги

Проведено е отворено, нерандомизирано Фаза I/II проучване за определяне на безопасността и ефикасността на бортезомиб при пациенти, лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги. По време на проучването не са наблюдавани нови съображения по отношение на безопасността, по-специално бортезомиб не обостря уврежданията на таргетните органи (сърце, бъбреци и черен дроб). При изследователски анализ на ефикасността се съобщава за 67,3% отговор (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 едногодишна 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 информация 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 В-клетъчна остра лимфобластна левкемия [acute lymphoblastic leukemia, ALL] с Т-клетъчна ALL и Т-клетъчен лимфобластен лимфом [lymphoblastic lymphoma, LL]). Ефективна схема на реиндукционна полихимиотерапия се прилага в 3 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 В-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 В-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 Т-клетъчна ALL ($n = 22$) е 68% (95% CI: 45, 86) и 4-месечната преживяемост без събитие е 67% (95% CI: 42, 83). Съобщените данни за ефикасност се считат за убедителни (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 съображения по отношение на безопасността при добавянето на бортезомиб към основната стандартна химиотерапия при педиатрична прекурсорна В-клетъчна ALL. Следните нежелани лекарствени реакции (степен ≥ 3) се наблюдават с по-висока честота при терапевтична схема, включваща бортезомиб, в сравнение с ретроспективно контролно проучване, при което основната схема се прилага самостоятелно: в Блок 1 периферна сензорна невропатия (3% спрямо 0%); илеус (2,1% спрямо 0%); хипоксия (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 с неутропения степен ≥ 3 (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 $1,0 \text{ mg/m}^2$ и $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 били съответно 57 и 112 ng/ml . При последващи дози, наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от $1,0 \text{ mg/m}^2$ и от 89 до 120 ng/ml за доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$.

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

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на бортезомиб варира от 1 659 l до 3 294 l след еднократно или многократно интравенозно приложение 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 концентрации на бортезомиб над диапазона 0,01 до 1,0 $\mu\text{g/ml}$ 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 чернодробни микrozоми и човешки cДНК-експресирани цитохром P450 изоензими показват, че бортезомиб се метаболизира главно оксидативно чрез цитохром P450 ензими, 3A4, 2C19 и 1A2. Основният метаболитен път е деборонизация и формиране на два деборонизирани метаболита, които в следствие претърпяват хидроксилране до няколко метаболита. Деборонизираните метаболита на бортезомиб са неактивни като 26S протеозомни инхибитори.

Елиминиране

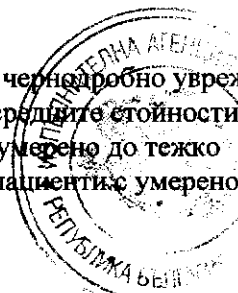
Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бортезомиб след многократно прилагане варира от 40 до 193 часа. Бортезомиб се елиминира по-бързо след първата доза в сравнение със следващите дози. Средният тотален телесен клирънс е 102 и 112 l/h след прилагане на първа доза при дози съответно $1,0 \text{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

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, лекото чернодробно увреждане не променя доза-нормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това, средните стойности на доза-нормализираната AUC са се повишили с около 60% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с умерено до



тежко чернодробно увреждане, като тези пациенти трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.2, таблица 6).

Бъбречно увреждане

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

Възраст

Фармакокинетиката на бортезомиб се определя след болус интравенозно приложение два пъти седмично в дози по 1,3 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%) l/hr/m^2 , обемът на разпределение при стационарно състояние е 834 (39%) 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

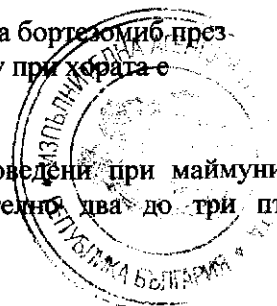
Бортезомиб е положителен за кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* проучване за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) при концентрации от порядъка на 3,125 $\mu\text{g/ml}$, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е генотоксичен,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

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

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

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

Фармакологични сърдечно-съдови изследвания за безопасност, проведени при маймуни и кучета показват, че интравенозни дози, превишаващи приблизително два до три пъти



препоръчаната клинична доза в mg/m^2 , са свързани с повишаване на сърдечната честота, понижаване на контрактилитета, хипотония и смърт. При кучета понижаването на сърдечния контрактилитет и хипотензията са свързани с остро въвеждане на положителни инотропни или пресорни агенти. Освен това, при изследванията при кучета е било наблюдавано слабо увеличаване на нормалния 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:

3 години

Приготвен разтвор

Химичната и физичната стабилност на приготвения разтвор е демонстрирана за 8 дни при $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ или за 15 дни при $5\pm 3^\circ\text{C}$, на тъмно, във флакон и полипропиленова спринцовка.

От микробиологична гледна точка, освен в случаите, в които разтварянето/разреждането изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е опакован в безцветен стъклен флакон от стъкло тип I, с номинален обем от 10 ml, с бромбутилова гумена запушалка и синьо, отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон за еднократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки:

Бортезомиб е цитотоксичен продукт. Затова по време на работа и приготвяне на Бортезомиб Сандоз е необходимо повишено внимание. Препоръчва се, употребата на ръкавици за предпазване от контакт с кожата.

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



Бортезомиб Сандоз 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно и подкожно приложение.

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

Инструкции за приготвяне:

Бортезомиб Сандоз трябва да се разтваря от медицински специалист.

Интравенозна инжекция

Всеки 10 ml флакон Бортезомиб Сандоз трябва да се разтвори с 3,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва спринцовка с подходящ размер, без да се премахва запушалката на флакона. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути.

След приготвяне, всеки ml разтвор съдържа 1 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7.

Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Подкожна инжекция

Всеки 10 ml флакон бортезомиб трябва да се разтвори с 1,4 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) като се използва спринцовка с подходящ размер, без да се премахва запушалката на флакона. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути.

След приготвяне, всеки ml разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7. Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Изхвърляне

Бортезомиб Сандоз 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

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20180109

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



Дата на първо разрешаване за употреба: 08.05.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

