

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

Bortezomicon 3.5 mg powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3,5 mg бортезомиб (*bortezomib*).

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

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бяла до почти бяла компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бортезокон 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 предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и провеждано под наблюдението на лекар, който има квалификация и опит при употребата на химиотерапевтични продукти. Бортезокон трябва да се разтваря от медицински специалист.

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

Монотерапия

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза от $1,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност два пъти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170302
Разрешение №	B 61 MK MB - 60460
Одобрение №	1.07-10-2022



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 Бортезокон след потвърждаване на пълен отговор. Препоръчва се също пациентите с отговор, които не са постигнали пълна ремисия да получават общо 8 цикъла лечение с Бортезокон. Между две последователни дози Бортезокон трябва да изминат поне 72 часа.

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

Лечението с Бортезокон трябва да бъде спряно при поява на всяка нехематологична токсичност от 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 Бортезокон може да бъде започнато отново с доза, намалена с 25% (1,3 mg/m² намалена до 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² намалена до 0,7 mg/m²). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при най-ниската доза, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Бортезокон, освен ако ползата от лечението надвишава значително рисковете.

Невропатична болка и/или периферна невропатия

Пациентите, които имат свързана с Бортезокон невропатична 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 Бортезокон само след внимателна оценка риск/полза.

Таблица 1: Препоръчвано* 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 или ежедневни дейности (ADL)**)	Намаление на бортезомиб до 1,0 mg/m ² Промяна на схемата на лечение на бортезомиб на 1,3 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 отзвучат. Когато токсичността отзвучи, повторно въвеждане на лечение с бортезомиб и намаляване на дозата до 0,7 mg/m ² веднъж седмично.
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка автономна невропатия	Прекратяване на лечението с бортезомиб

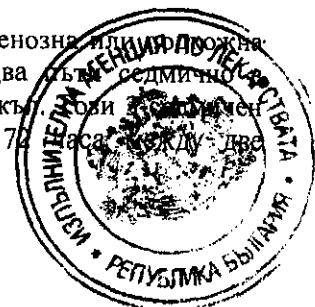
*Основава се на модифициране на дозата при проучвания на мултиплен миелом, фаза II и III и постмаркетинговия опит. Степенуването е в съответствие с Общите критерии и терминология на нежеланите събития (CTCAE) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ, версия 4.0.

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

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

Комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично, 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 Бортезокон.

Пегилираният липозомен доксорубин се прилага в доза 30 mg/m на ден 4 от лечебния цикъл с Бортезокон като 1 часова интравенозна инфузия след приложението на Бортезокон. 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 и след 8 цикъла, също може да продължат, стига да понасят лечението и да продължават да имат отговор.

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

Комбинация с дексаметазон

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m² телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици 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 Бортезокон.

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

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 Бортезокон 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

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

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

Прилагат се девет лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

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

Бортезомиб два пъти седмично (цикли 1-4)						
Седмица	1	2	3	4	5	6
Bг (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
M(9 mg/m ²) P(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
Br (1,3 mg/m ²)	Ден 1 -- -- --	Ден 8	Период на почивка	Ден 22 --	Ден 29 --	Период на почивка
M (9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	Ден 1 Ден 2 Ден 3 Ден 4	--	Период на почивка	-- --	-- --	Период на почивка

Br = бортезомиб; M = мелфалан, P = 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 е $> 70 \times 10^9 / L$, а абсолютният брой на неутрофилите трябва да е $> 1,0 \times 10^9 / L$
- 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
<i>Хематологична токсичност по време на един цикъл:</i>	
• Ако в предходния цикъл се наблюдава продължителна неутропения степен 4 или тромбоцитопения или тромбоцитопения с кървене	Да се предвиди намаляване на дозата мелфалан с 25% в следващия цикъл
• Ако броят на тромбоцитите е $< 30 \times 10^9 / L$ или абсолютният брой на неутрофилите е $< 0,75 \times 10^9 / L$ 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 на 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)
<i>Нехематологична токсичност степен > 3</i>	Терапията с бортезомиб трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до степен 1 или до изходно ниво. Тогава може да се възобнови приложението на бортезомиб с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m ² на 1 mg/m ² или от 1 mg/m ² на 0,7 mg/m ²). При невропатична болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или при периферна невропатия, прекрати и/или променете дозата бортезомиб, както е посочено в Таблица 1.

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

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

Комбинирана терапия с дексаметазон

Бортезокон 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 седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между два последователни дози Бортезокон.



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

Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид

Бортезокон 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 Бортезокон.

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

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 Бортезокон при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки

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

Br-Бортезокон; 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 Бортезокон при невропатия вижте Таблица 1. В допълнение, когато Бортезокон 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.



Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти над 65 години.

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

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 Бортезокон от 0,7 mg/m² на инжектиране по време на първия терапевтичен цикъл, като повишаване на дозата до 1,0 mg/m² или по-нататъшно намаляване на дозата до 0,5 mg/m² могат да се обсъждат на базата на поносимостта на пациента (вж. Таблица 5 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 5: Препоръчително модифициране на началната доза Бортезокон при пациенти с чернодробно увреждане

Степен на чернодробното увреждане*	Ниво на билирубина	Ниво на SGOT (AST)	Модифициране на начална доза
Леко	< 1,0x ULN	> ULN	Не
	> 1,0x-1,5x ULN	Всяко	Не
Умерено	> 1,5x-3x ULN	Всяко	Намаляване на бортезомиб до 0,7 mg/m ² в първия цикъл на лечение. Обсъждане на повишаване на дозата до 1,0 mg/m ² или понататъшно намаляване до 0,5 mg/m ² в следващите цикли, на базата на поносимостта на пациента.
Тежко	> 3x ULN	Всяко	

Съкращения:

SGOT = серумна глутамат-оксалацетат трансминаза;

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

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на бортезомиб не се повлиява при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²); затова 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 (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Тъй като диализата може да понижи концентрациите на бортезомиб, той 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. точка 5.1 и 5.2). Липсват данни.



Начин на приложение

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се предлага за интравенозно или подкожно приложение.

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

Интравенозна инжекция

Приготвеният разтвор Бортезокон 3,5 mg 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 Бортезокон.

Подкожна инжекция

Приготвеният разтвор на Бортезокон 3,5 mg 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 убождане трябва да се редуват при всяка следваща инжекция.

Ако след подкожно инжектиране на Бортезокон се появят реакции на мястото на убождане, може да се приложи по-малко концентриран разтвор на бортезомиб (1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозна инжекция.

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

Интратекално приложение

Има случаи с фатален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб.

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезокон не трябва да се прилага интратекално.

Стомашно-чревна токсичност

Стомашно-чревна токсичност, включително гадене, диария и констипация са много чести при лечение с бортезомиб. Има нечести съобщения за случаи на илеус (вж. точка 4.8), поради което 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). Бортезомиб е оценен във Фаза II проучване (инжектиран интравенозно), в сравнение с дексаметазон, като най-честата хематологична токсичност е преходната тромбоцитопения. В проучване фаза II броят на тромбоцити с най-нисък на ден II от всеки цикъл на лечението с бортезомиб. Няма данни за кумулативна



тромбоцитопения, включително и през допълнителната фаза II на проучването. Средният спад на броя на тромбоцитите е бил изчислен приблизително на 40% от изходното ниво. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на тромбоцитите < 75 000/ μ l, 90% от 21 пациенти са имали брой < 25 000/ μ l по време на проучването, включително 14% < 10 000/ μ l; за разлика от тези с изходно ниво > 75 000/ μ l, при които само 14% от 309 пациенти са имали брой < 25x10⁹/l по време на проучването. Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира преди всяка доза бортезомиб. Лечението с бортезомиб трябва да се спре, когато броят на тромбоцитите е < 25 000/ μ l, или в случай на комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е < 30 000/ μ l и да се поднови с понижена доза след възстановяването на броя им (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 тази причина по време на лечението с бортезомиб трябва често да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене, включително и броят на тромбоцитите.

Реактивиране на херпес зостер вирус

При пациенти, лекувани с бортезомиб, трябва да се обмисли 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%).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Докладвани са много редки случаи на инфекция с вируса на John Cunningham (JC), с неизвестна причинно-следствена връзка, при пациенти, лекувани с бортезомиб с резултат ПМЛ и смърт. Пациентите с диагноза ПМЛ са имали предшестваща или провеждат 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 Бортезокон, ако се диагностицира ПМЛ.

Периферна невропатия

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

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

В проучване Фаза III, сравняващо бортезомиб, приложен интравенозно 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 венозни инжекции (p=0,0124). Периферна невропатия от 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 проучвания за интравенозно приложение на бортезомиб, исторически е по-ниска в сравнение с проучването MMU-3021.

Пациентите с новопоявила се или влошаваща се периферна невропатия трябва да се подложат на неврологичен преглед и може да се наложи промяна на дозата, на схемата или прекратяване



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. Специално внимание изисква лечението на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове.

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 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 спре.

Сърдечна недостатъчност

По време на лечение с бортезомиб се съобщава за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност и/или поява на намаляване фракцията на изтласкване на лявата камера. 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 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/m² 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. Ето защо, тази специфична схема с едновременно прилагане на висока доза цитарабин (2 g/m² 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. точка 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. точка 4.8)

Синдром на туморен разпад

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

Съпътстващи лекарствени продукти

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато бортезомиб 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).

Вероятно имунокомплекс-медирирани реакции

Има нечести съобщения за вероятно имунокомплекс-медирирани реакции, като септичен 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 кетоконазол, 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]) основаващо се на данни от 12 пациенти. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато им се прилага бортезомиб в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори (напр. кетоконазол, ритонавир).

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

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

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

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

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 проучван.

В предклинични проучвания, бортезомиб не е имал ефекти върху ембрио-остатното развитие на плъхове и зайци при най-високите дози толерирани от майката. На са провеждани проучвания с животни за изследване на влиянието на бортезомиб върху развитието на 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

Бортезокон може да има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Бортезокон може да бъде свързан много често с умора, често със замаяване, нечесто със синкоп и често с ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Нежеланите реакции в Таблица 6 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 от 1,3 mg/m² и са включени в Таблица 6.

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

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системно-органи класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 6 е създадена чрез използването на Версия 14.1 на MedDRA. Постмаркетинговите нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, също са включени.

Таблица 6: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с бортезомиб като самостоятелно средство или в комбинация

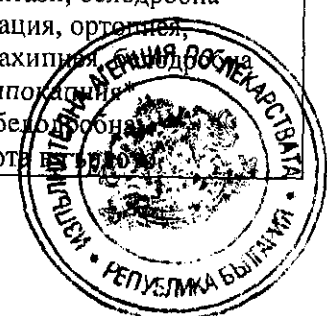
Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), пневмония*, херпес симплекс*, гъбична инфекция*
	Нечести	Инфекция*, бактериални инфекции*, вирусни инфекции*, сепсис (вкл. септичен шок)*, бронхопневмония, херпесна инфекция*, херпетичен менингоенцефалит*, бактериемия (вкл. стафилококова), хордеолум, грип, целулит, инфекция, свързана с изделие, кожна инфекция*, ушна инфекция*, стафилококова инфекция, зъбна инфекция*
	Редки	Менингит (вкл. бактериален), инфекция с вируса на Epstein-Barr, генитален херпес, тонзилит, мастоидит, синдром на поствирусна умора
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Злокачествени неоплазми, плазмоцитна левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, бучки, фунгоидна микоза, доброкачествени неоплазми*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, неутропения*, анемия*
	Чести	Левкопения*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*, фебрилна неутропения, коагулопатия*, левкоцитоза*, лимфаденопатия, хемолитична анемия#
	Редки	Дисеминирана интравазална коагулация, тромбоцитоза*, хипервискозитетен синдром, нарушения на тромбоцитите NOS, тромбоцитопенична пурпура, нарушения на кръвта NOS, хеморагична диатеза, лимфоцитна инфилтрация
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	Хипотироидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита



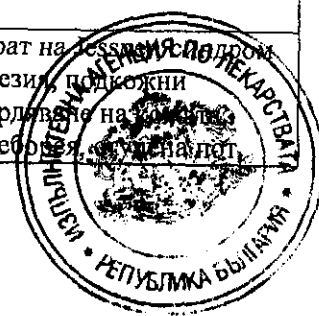
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, абнормна кръвна захар*, хипокалциемия*, абнормни ензими*
	Нечести	Синдром на туморен разпад, забавен растеж*, хипомагнезиемия*, хипофосфатемия*, хиперкалиемия*, хиперкалциемия*, хипернатриемия*, абнормна пикочна киселина*, захарен диабет*, задържане на течности
	Редки	Хипермагнезиемия*, ацидоза, електролитен дисбаланс*, претоварване с течности, хипохлоремия*, хиповолемия, хиперхлоремия*, хиперфосфатемия*, метаболитно нарушение, витамин В комплексен дефицит, дефицит на витамин В 12, подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохола
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на настроението*, тревожно разстройство*, нарушения и разстройства на съня*
	Нечести	Психично разстройство*, халюцинации*, психотично разстройство*, объркване*, безпокойство
	Редки	Суицидна идеация*, адаптивни разстройства, делириум, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатии*, периферна сензорна невропатия, дисестезия*, 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, абнормни рефлeksi*, 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, мозъчносъдово нарушение, лезия на нервно коренче, психомоторна хиперактивност, компресия на гръбначния мозък, когнитивни разстройства NOS, двигателна дисфункция, разстройства на нервната система NOS, радикулит, падане, хипотония
Нарушения на очите	Чести	Подуване на очите*, абнормно зрение*, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача*, очно възпаление*, диплопия, сухо око*, очно дразнене*, болка в очите, повишено съззене, очна секреция
	Редки	Корнеална лезия*, екзофтальм, ретинит, скотома*



		нарушения (вкл. клепачите) NOS, придобити дакриoadенити, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия#, различна степен на зрително увреждане (до слепота)*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго*
	Нечести	Дисакузис (вкл. тинитус)*, увреждане на слуха (до и вкл. глухота), ушен дискомфорт*
	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 коронарна артерия, синусов арест
Съдови нарушения	Чести	Хипотония*, ортостатична хипотония, хипертония*
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент#, дълбока венозна тромбоза*, хеморагии*, тромбофлебит (вкл. повърхностен), циркулаторен колапс (вкл. хиповолемичен шок), флебит, зачервяване*, хематом (вкл. периренален)*, 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), бронхоспазъм, белодробна алвеоларна хеморагия#, , хронична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, конгестия на дихателния тракт*, хипоксия, плеврит*, белодробна фиброза, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове
	Редки	Дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектази, белодробна хипертония, хемоптоза, хипервентилация, ортопнея, пневмонит, респираторна алкалоза, тахипнея, белодробна фиброза, бронхиално нарушение*, хипоксична интерстициална белодробна болест, белодробна инфилтрация, стягане в гърлото, сухота в гърлото



		повишена секреция на горните дихателни пътища, дразнене в гърлото, кашличен синдром на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, запек
	Чести	Гастроинтестинална хеморагия (вкл. лигавична)*, диспепсия, стоматит*, подуване на корема, орофарингеална болка*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*, флатуленция
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. 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 дразнимото черво, гастроинтестинални нарушения NOS, обложен език, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хейлит, незадържане на фекалии, атония на аналния сфинктер, фекалом, гастроинтестинална улцерация и перфорация*, гингивална хипертрофия, мегаколон, ректална секреция, орофарингеални мехури*, болка в устните, периодонтит, анална фисура, промяна на режима на изхождане, прокталгия, абнормен фецес
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в стойностите на чернодробните ензими*
	Нечести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение), хепатит*, холестаза
	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari, цитомегаловирусен хепатит, чернодробна хеморагия, холелитиаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*, сърбеж*, еритема, суха кожа
	Нечести	Еритема мултиформе, уртикария, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, токсичен кожен обрив, токсична епидермална некролиза#, синдром на Stevens-Johnson#, дерматит*, нарушения на косата*, петехии, екхимози, кожни лезии, пурпура, кожни бучки, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитална язва#, акне*, мехури, нарушения на пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на кожата, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, фоточувствителна реакция, себорея, акне, палат



		кожни нарушения NOS, еритроза, кожни язви, нарушения на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка*
	Чести	Мускулни спазми*, болка в крайниците, мускулна слабост
	Нечести	Мускулни потрепвания, подуване на ставите, артрит*, скованост на ставите, миопатии*, усещане за тежест
	Редки	Рабдомиолиза, синдром на темпоромандибуларната става, фистула, ставен излив, болка в 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*, полакиурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушение на тестисите*, простатит, нарушения на гърдите при жени, чувствителност на епидидима, епидидимит, болка в таза, язви по вулвата
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Редки	Аплазия, гастроинтестинални малформации, ихтиоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, болка*, неразположение*
	Нечести	Общо влошаване на физическото здраве*, оток на лицето*, реакция на мястото на приложение*, нарушения на подвижността на долната лигавицата*, гръдна болка, нарушения на подвижността на катетъра*, променено усещане за жажда, усещане за тежест, усещане за дискомфорт



		областта на гръдния кош, усещане за промяна на температурата на тялото, болка на мястото на инжектиране*
	Редки	Смърт (вкл. внезапна), мултиорганна недостатъчност, хеморагия на мястото на инжектиране*, херния (вкл. хиатус)*, забавено зарастване на рани*, възпаление, флебит на мястото на инжектиране*, чувствителност, язва, раздразнителност, некардиологична болка в областта на гръдния кош, болка в областта на катетера, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Намаляване на тегло
	Нечести	Хипербилирубинемия*, отклонения в анализа на белтъка*, покачване на тегло, абнормни кръвни изследвания*, повишаване нивото на С-реактивния протеин
	Редки	Абнормни кръвни газове*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължаване на QT-интервала)*, абнормно Международно нормализирано съотношение*, понижаване на рН на стомаха, повишена агрегация на тромбоцитите, повишаване 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

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивиране на херпес зостер вирус

Антивирусна профилактика е назначавана на 26% от пациентите в рамките на Vc+M+P. Честотата на херпес зостер за пациентите в терапевтичната група Vc+M+P е била 17% сред пациентите, на които не е била назначена антивирусна профилактика, в сравнение с 3% сред пациентите, на които е била назначена антивирусна профилактика.

Периферна невропатия при комбинирани схеми на лечение

При изпитвания, в които бортезомиб се прилага като индукционно лечение с дексаметазон (проучване IFM-2005-01) или дексаметазон-талидомид (проучване IFM-2010-01)



честотата на възникване на периферна невропатия при комбинираните схеми е представена в таблицата по-долу:

Таблица 7: 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)	BrDx (N=239)	TDx (N=126)	BrTDx (N=130)
Честота на възникване на ПН (%)	3	15	12	45
Всички степени на ПН				
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; BrDx=бортезомиб, дексаметазон; TDx=талидомид, дексаметазон; BrTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН=периферна невропатия

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

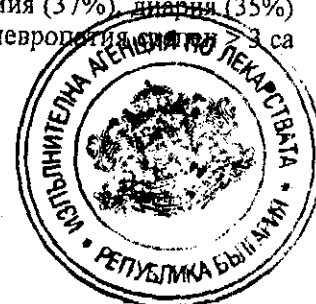
Значими разлики в профила на безопасност на бортезомиб, приложен подкожно, в сравнение с интравенозно приложение като самостоятелно средство

Във Фаза III на проучването общата честота на възникналите по време на лечение нежелани реакции със степен на токсичност 3 или повече е с 13% по-ниска при пациентите, приемащи бортезомиб подкожно, в сравнение с интравенозното приложение, а 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 със степен на токсичност 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.

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 със 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
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

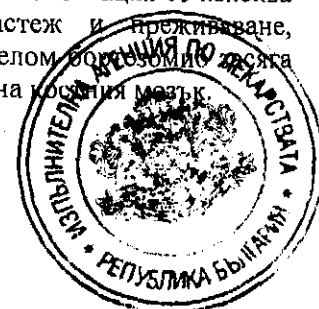
Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG01.

Механизъм на действие

Бортезомиб е протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата е голям протеинен комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Пътят убиквитин-протеазама 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 μ M бортезомиб не инхибира нито един от множеството проучени рецептори и протеази и е повече от 1500 пъти по-селективен за протеазома, отколкото някои от следващите предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е проучвана *in vitro* и е показано, че бортезомиб се отделя от протеазома 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- κ B). Инхибирането на протеазомата води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Нуклеарният фактор NF- κ B 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), открито клинично проучване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали терапията с бортезомиб (1,3 mg/m² инжектиран интравенозно) в комбинация с мелфалан (9 mg/m²) и преднизон (60 mg/m²) води до подобряване на времето до прогресия (ВДП) в сравнение с терапията с мелфалан (9 mg/m²) и преднизон (60 mg/m²) при пациенти с нелекуван мултиплен миелом.

Лечението е прилагано за максимална продължителност от 9 цикъла (приблизително 54 седмици) и е прекъснато рано поради прогресиране на болестта или 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/лековериген миелом в 63%/25%/8% от случаите, средна стойност на хемоглобина -105 g/l и среден брой на тромбоцитите - 221,5 x 10 /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 (Vc+M+P). Медианата на периода на проследяване е 16,3 месеца. Крайното актуализиране на данните за преживяемост е извършено с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца. Наблюдава се статистически значимо подобрение на преживяемостта в групата на лечение с Vc+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 Vc+M+P е 56,4 месеца, в сравнение с 43,1 за групата на лечение с M+P. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 8:

Таблица 8: Резултати за ефикасност след крайното актуализиране на данните за преживяемост

Крайна точка за ефикасност	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Време до прогресия – Събития бр. (%)	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 ^a	0,000002	
Преживяемост без прогресия Събития бр. (%)	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 ^a	0,00001	



Обща преживяемост ^a Събития бр. (%)	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 ^a	0,00043	
Степен на повлияване Популация ^a бр. = 668	n = 337	n = 331
CR ^c бр. (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^c бр. (%)	136 (40)	103 (31)
pCR бр. (%)	5 (1)	0
CR+PR ^c бр. (%)	238 (71)	115 (35)
p-стойност ^a	< 10 ⁻¹⁰	
Намаляване на серумен М-протеин Популация* бр. = 667	336 пациенти	331 пациенти
> =90% бр. (%)	151 (45)	34 (10)
Време до начало на повлияване при CR + PR		
Медиана	1,4 mo	4,2 mo
Медиана ^a на продължителност на повлияването		
CR ^c	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^c	19,9 mo	13,1 mo
Време до следваща терапия Събития бр. (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Медиана ^a (95% CI)	27,0 mo (24,7;31,1)	19,2 mo (17,0;21,0)
Коефициент на риск ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-стойност ^a	< 0,000001	

^a Изчислена по метода на Kaplan-Meier

^b Коефициентът на риск е изчислен на базата на пропорционално-рисквия модел на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: β 2-микроглобулин, албумин и район. Коефициентът на риск, по-нисък от 1, сочи предимство VMP

^a Номинална p-стойност на базата на стратифициран логаритмично трансформиран ренков (log-rank) тест, адаптиран за стратификационни фактори: β 2-микроглобулин, албумин и район

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

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

^c CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; pCR= Близко до пълен отговор. Критерии на EBMT (Европейска група за кръвни и костномозъчни трансплантации)

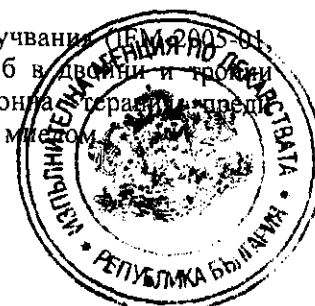
* Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

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

mo: месеци
CI- доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проведени са две рандомизирани, открити, многоцентрови Фаза III проучвания (EMM205-01, MMY-3010) за оценка на безопасността и ефикасността на бортезомиб в двойни и тройни комбинации с други химиотерапевтични средства като индукционна терапия пред трансплантация на стволови клетки при пациенти с нелекуван мултиплен миелом.



В проучване IFM-2005-01 бортезомиб в комбинация с дексаметазон [VcDx, n=240] е сравнен с винкристин-доксорубин-дексаметазон [VDDx, n=242]. Пациентите в групата на VcDx 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 1 до 4 и в дните 1 до 12 в цикли 1 и 2, както в дните от 1 до 4 в цикли 3 и 4).

Автоложна трансплантация на стволови клетки е направена 198 (82%) и 208 (87%) пациенти съответно в групите на лечение с VDDx и VcDx; 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 VcDx. 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 9.

Таблица 9: Резултати за ефикасност от проучване IFM-2005-01

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

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat; RR-честота на отговора; Vc=бортезомиб; VcDx=бортезомиб, дексаметазон; VDDx=винкристин, доксорубин, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете;

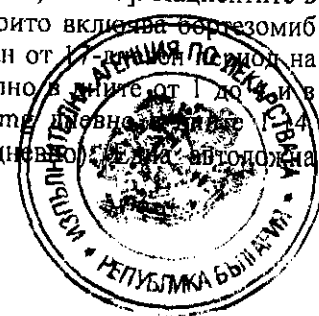
* Първична крайна точка

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

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

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

В проучване MMY-3010 индукционното лечение с бортезомиб в комбинация с талидомид и дексаметазон [VcTDx, n=130] е сравнено с талидомид-дексаметазон [TDx, n=127]. Пациентите в групата на VcTDx 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-дневна почивка 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 от 1 до 4, увеличена на 100 mg в дните от 15-28, след което на 200 mg дневно в дните от 29 до 35).



трансплантация на стволови клетки е направена на 105 (81%) и 78 (61%) от пациентите съответно в групите на VcTDx 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 VcTDx и TDx е съответно 57 спрямо 56 години, 99% спрямо 98% са от бели и 58% спрямо 54% са мъже. В групата на VcTDx 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 10.

Таблица 10: Резултати за ефикасност от проучване ММУ-3010

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

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat; RR-честота на отговора; Vr=бортезомиб; VrDx=бортезомиб, дексаметазон; VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете;

* Първична крайна точка

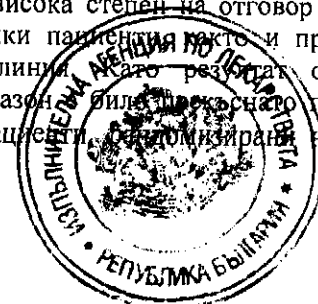
^a Съотношение на шансовете за честоти на отговора на базата на общото съотношение на шансовете изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

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

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб (инжектиран интравенозно) са били оценявани в 2 проучвания при препоръчителна доза 1,3 mg/m²: в рандомизирано, сравнително проучване фаза III (APEX) спрямо дексаметазон при 669 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали 1-3 предишни терапевтични линии и с едво 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 е довело 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 11) при всички пациенти и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Това резултат от предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон, било прекъснато по препоръка от комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на



дексаметазон е бил предложен бортезомиб в зависимост 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 били 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 р2-микроглобулина, всички параметри на ефикасността (време до прогресията и пределната преживяемост, както и степента на отговор) са били 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 костномозъчна 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 лечения. 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 11: 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 терапевтични линии
Събития, свързани с времето	Br	Dex	Br	Dex	Br	Dex	Br
ТТР, дни [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^г [188, 267]	169 ^г [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Преживяемост т 1 година, % [95% CI]	80 ^г [74,85]	66 ^г [59,72]	89 ^г [82,95]	72 ^г [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Най-добър отговор (%)	Br	Dex	Br	Dex	Br	Dex	Br
	n=315 ^a	n=312 ^a	n=128	n=110	n=187	n=202	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) ^г	29 (26) ^г	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**

^a група ITT – група на включване на терапия

^b стойност на P от стратифициран log-rank тест; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение; p = 0.0001

^c в група на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и получили най- малко 1 доза от изпитвания лекарствен продукт

^г стойност на P от теста Cochran-Mantel-Haenszel Хи-квадрат тест, адаптиран за стратифицирани фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение



* CR + PR + MR *CR = CR, (IF -); nCR = CR (IF +)
 NA = не е приложено, NE = не е оценявано
 ТТР – време до прогресия
 CI = доверителен интервал
 Br =бортезомиб; Dex = дексаметазон
 CR = пълен отговор; nCR = близо до пълен отговор
 PR = частичен отговор; MR = минимален отговор

При проучване фаза II пациентите, които не са получили оптимален отговор от самостоятелно лечение с бортезомиб са имали възможност да получат високи дози дексаметазон съвместно с бортезомиб. Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор на бортезомиб самостоятелно. Общо на 74 оценени 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 приемат 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 приемат дексаметазон 20 mg дневно в деня на приложение на бортезомиб и на следващия ден. Пациентите с изходна степен на периферна невропатия > 2 или брой на тромбоцитите < 50 000/μl са изключени. Общо 218 пациенти са подлежали 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. Също така вторичните резултати за ефикасност, свързана с отговора и с времето до събитие, показват съвместими резултати за подкожно и интравенозно приложение (Таблица 12).

Таблица 12: Обобщение на анализите на ефикасност, сравняващи подкожно и интравенозно приложение на бортезомиб

	Рамо на интравенозно приложение бортезомиб n=73	Рамо на подкожно приложение бортезомиб n=145
Популация, подлежаща на оценка на отговора		
Честота на отговорите при 4 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-стойността	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Честота на отговорите при 8 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-стойността	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 (ТТР), месеци	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Коефициент на риск (95% CI) ^e	0,839 (0,564; 1,249)	
p-стойност ^d	0,38657	
Преживяемост без прогресия, месеци		
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Коефициент на риск (95% CI) ^e	0,824 (0,574; 1,183)	
p-стойност ^d	0,295	
1-годишна обща преживяемост (%) ^e	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 Cox, 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 проследяването е 11,8 месеца

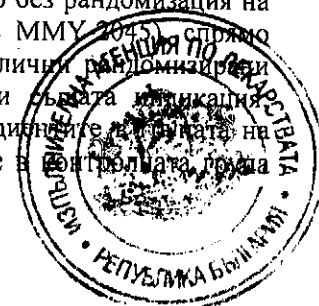
Комбинирано лечение на бортезомиб с пегилиран липозомен доксорубицин (проучване DOXIL-MMY-3001)

При 646 пациенти е проведено рандомизирано проучване фаза III, с паралелни групи, открито, многоцентрово 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 предшестващо лечение и не са прогресирали, докато са получавали антрациклин базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е ТТР, 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).

Междинен анализ, определен по протокол (базиран на 249 ТТР случая) предизвиква преждевременното приключване на проучването по отношение на ефикасността. Този междинен анализ показва ТТР намаляване на риска с 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) при пациенти, лекувани с комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Средното ТТР 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.

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 на съответните двойки, с цел да се сравнят резултатите от рамото без рандомизация на бортезомиб в комбинация с дексаметазон (Фаза II открито проучване ММУ 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 на съответните двойки е статистически метод, при който пациентите в контролната група на лечение (напр. бортезомиб в комбинация с дексаметазон) и пациентите в



(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 били идентифицирани. Анализът показва подобрена ORR (CR + PR) (съотношение на риск 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 открито, 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 години) 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 < 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).

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 67,3% отговор (включително 28,6% пълнен 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%.

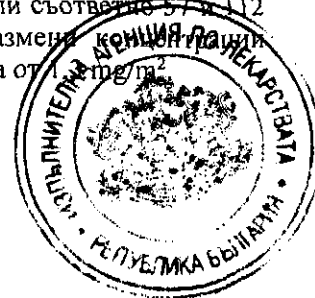
Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с бортезомиб във всички подгрупи на педиатричната популация с мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно болус приложение на дози от 1,0 mg/m² и 1,3 mg/m² на 11 пациенти с мултиплен миелом и стойности на креатининовия клирънс по-високи от 50 ml/min, средните максимални плазмени концентрации след първата доза бортезомиб са били съответно 57 и 112 ng/ml. При последващи дози, наблюдаваната средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от 1,0 mg/m² и от 89 до 120 ng/ml за доза от 1,3 mg/m².



При приложение на интравенозна болус или подкожна инжекция от 1,3 mg/m² 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 mg/m² или 1,3 mg/m² 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 µg/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 микрозомни 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 последствие претърпяват хидроксилиране до няколко метаболита. Деборонизираните метаболити на бортезомиб са неактивни като 26S протеозомни инхибитори.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот (t_{1/2}) на бортезомиб след многократно 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/час след прилагане на първа доза при дози съответно 1,0 mg/m² и 1,3 mg/m² и варира от 15 до 32 l/час и от 18 до 32 l/час, след последващо прилагане на дози съответно 1,0 mg/m² и 1,3 mg/m².

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 mg/m².

В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, лекото чернодробно увреждане не променя дозо- нормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това, средните стойности на дозо-нормализираната AUC са се повишили с около 60% при пациенти с умерено 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 5).

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 (CrCL > 60 ml/min/1,73 m², n=12), леко (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n=10), умерено (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n=9) и тежко (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Група диализирани пациенти, които са дозирани след диализа, също е включена в проучването. Пациентите са прилагани интравенозни дози от 0,7 до 1,3 mg/m² бортезомиб два пъти седмично. Експозицията на бортезомиб (доза-нормализирани AUC и C_{max}) е сравнима във всички групи (вж. точка 4.2)



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 (СНО) при концентрации от порядъка на 3,125 ug/ml, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е генотоксичен, при *in vitro* проучване за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микронуклеусен 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/m², са свързани с повишаване на сърдечната честота, понижаване на контрактилитета, хипогония и смърт. При кучета понижаването на сърдечния контрактилитет и хипогония 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 (Е 421)

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

Неразпечатан флакон

3 години



След разтваряне:

Разтворът трябва да се използва незабавно след приготвяне. В случай, че не се използва незабавно, периода на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Доказана е обаче химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор, за 8 часа при температура 25°C, при съхранение в оригиналния флакон или в полипропиленова спринцовка. Общото време на съхранение на разтворения лекарствен продукт не трябва да надвишава 8 часа преди прилагане.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е бяла до почти бяла компактна маса или прах.

Всяка картонена опаковка Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор съдържа 1 флакон от 10 ml от прозрачно стъкло Тип 1, затворен с 13 mm сива бромбутилова гумена запушалка и запечатан с оранжево на цвят чупещо се капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Бортезокон е цитотоксичен продукт. Затова по време на работа с Бортезокон и приготвянето му е необходимо повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

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

Има случаи с фатален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб.

Бортезокон 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение.

Бортезокон не трябва да се прилага интратекално.

Инструкции за приготвяне

Бортезокон трябва да се разтваря от медицински специалист.

Интравенозна инжекция

Всеки флакон от 10 ml Бортезокон трябва да се разтвори с 3,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). 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 видим частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.



Подкожна инжекция

Всеки флакон Бортезокон от 10 ml трябва да се разтвори с 1,4 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути.

След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно рН 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

Бортезокон 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

ФАРМАКОНС АД
бул. "Пейо К. Яворов" № 44, ет. 1,
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20170302

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

Дата на първо разрешаване: 23 октомври 2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2022

