SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

**GLOFTRINID**

3,5 mg

prašak za rastvor za injekciju

*bortezomib*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 3,5 mg bortezomiba (u obliku estra boronske kiseline i manitola).

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora za subkutanu injekciju sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora za intravensku injekciju sadrži 1 mg bortezomiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za rastvor za injekciju.

Bijeli do skoro bijeli kolač ili prašak.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Lijek Gloftrinid kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jedan terapijski protokol i kod kojih je već izvršena transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija ili ona za njih nije bila prikladna.

Lijek Gloftrinid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom, a koji ne ispunjavaju kriterijume za primijenu visokih doza hemoterapije uz transplanataciju hematopoetskih matičnih ćelija.

Lijek Gloftrinid u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom je indikovan kao uvodno liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom, koji ispunjavaju kriterijume za primjenu visokih doza hemoterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija.

Lijek Gloftrinid u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom za koje nije prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Gloftrinid se mora započeti pod nadzorom ljekara koji je iskusan u liječenju pacijenata sa kancerom, međutim lijek Gloftrinid može primjeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primjeni hemoterapije. Zdravstveni radnik mora rekonstituisati lijek Gloftrinid (pogledati dio 6.6).

Doziranje pri liječenju progresivnog multiplog mijeloma (pacijenti koji su prethodno primili najmanje jedan terapijski protokol).

*Monoterapija*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tjelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, na 1., 4., 8. i 11. dan, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Preporučuje se da pacijenti prime još 2 terapijska ciklusa lijekom Gloftrinid nakon potvrđenog kompletnog odgovora. Takođe se preporučuje da pacijenti kod kojih je zabilježen terapijski odgovor, ali nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa lijekom Gloftrinid. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

*Prilagođavanje doze tokom liječenja i kod ponovnog uvođenja monoterapije*

Liječenje lijekom Gloftrinid mora se prekinuti pri pojavi bilo kakve nehematološke toksičnosti 3. stepena ili bilo kakve hematološke toksičnosti 4. stepena, isključujući neuropatiju, kao što je objašnjeno u daljem tekstu (pogledati takođe dio 4.4). Kad se simptomi toksičnosti povuku, može se ponovo započeti liječenje lijekom Gloftrinid sa smanjenom dozom za 25% (1,3 mg/m2 smanjeno na 1,0 mg/m2; 1,0 mg/m2 smanjeno na 0,7 mg/m2). Ako se znaci toksičnost ne povuku ili se ponovo pojave pri najnižoj dozi, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka Gloftrinid, osim ako je korist od liječenja jasno veća od rizika.

*Neuropatska bol i/ili periferna neuropatija*

Pacijente kod kojih se razvije neuropatska bol i/ili periferna neuropatija povezana sa primjenom bortezomiba potrebno je liječiti prema uputstvima iz Tablice 1 (pogledati dio 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se liječiti lijekom Gloftrinid samo nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi.

Tablica 1: *Preporučeno\* prilagođavanje doziranja u slučaju neuropatije povezane sa bortezomibom*

|  |  |
| --- | --- |
| **Težina neuropatije**  | **Prilagođavanje doze**  |
| Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezija) bez bolova ili gubitka funkcije  | Nema   |
| Stepen 1 sa bolovima ili Stepen 2 (umjereni simptomi; ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (ADL od engl. *Activities of Daily Living*\*\*)  | Smanjiti dozu lijeka Gloftrinid na 1,0 mg/m2 ili promijeniti terapijski režim primjene lijeka Gloftrinid na 1,3 mg/m2 jednom nedjeljno  |
| Stepen 2 sa bolovima ili Stepen 3 (teški simptomi; ograničavaju aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu\*\*\*)  | Prekinuti liječenje lijekom Gloftrinid dok se simptomi toksičnosti ne povuku. Kad se toksičnost povuče, ponovo započeti liječenje lijekom Gloftrinid i smanjiti dozu na 0,7 mg/m2 jednom nedjeljno.  |
| Stepen 4 (životno ugrožavajuće posljedice; indikovana je hitna intervencija) i/ili ozbljna neuropatija autonomnog nervnog sistema | Prekinuti primjenu lijeka Gloftrinid |

\* Na osnovu prilagođavanja doziranja u kliničkim ispitivanjima faze II i III kod multiplog mijeloma i postmarketinškog iskustva. Stepenovanje je zasnovano prema Zajedničkim kriterijumima toksičnosti Nacionalnog instituta za rak *CTCAE v 4.0* (engl. NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0)

\*\* *Instrumentalne aktivnosti u svakodnevnom životu (ADL):* odnosi se na pripremu obroka, kupovinu namirnica ili odjeće, korištenje telefona, rukovanje novcem, itd.

\*\*\* *Aktivnosti brige o samom sebi u svakodnevnom životu (ADL):* odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lijekova i ne odnosi se na pacijente koji leže nepokretni u krevetu.

*Kombinovana terapija sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom*

Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tjelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, na 1., 4., 8. i 11. dan, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje smatra se jednim terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

Pegilovani lipozomalni doksorubicin primjenjuje se u dozi od 30 mg/m² na 4. dan terapijskog ciklusa lijekom Gloftrinid, putem jednočasovne intravenske infuzije, nakon primjene injekcije lijeka Gloftrinid.

Može se primijeniti do 8 ciklusa ove kombinovane terapije sve dok pacijent ne doživi progresiju i dok podnosi liječenje. Pacijenti koji postignu potpuni odgovor mogu nastaviti liječenje sa najmanje 2 ciklusa nakon prvog dokaza potpunog odgovora, čak i ako to zahtjeva liječenje sa više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih se nastavlja smanjivanje koncentracije paraproteina nakon 8 ciklusa, takođe mogu nastaviti liječenje sve dok podnose terapiju i dok je prisutan odgovor na liječenje.

Za dodatne informacije koje se odnose na pegilovani lipozomalni doksorubicin, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

*Kombinacija sa deksametazonom*

Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tjelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, na 1., 4., 8. i 11. dan, u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

Deksametazon u dozi od 20 mg se primjenjuje oralno na 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan tokom Gloftrinid terapijskog ciklusa.

Pacijenti kod kojih je postignut odgovor na liječenje ili je bolest stabilizovana nakon 4 ciklusa ove kombinovane terapije mogu nastaviti primati istu kombinaciju do maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se odnose na deksametazon, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

*Prilagođavanje doza u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom*

Za prilagođavanje doze lijeka Gloftrinid u kombinovanoj terapiji slijedite smjernice za modifikaciju doze opisane ranije u tekstu, u dijelu za monoterapiju.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju kriterijume za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija

*Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom*

Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje u obliku intravenske ili subkutane injekcije, u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom, kao što je prikazano u Tablici 2. Period od 6 nedjelja predstavlja terapijski ciklus. U ciklusima 1-4 lijek Gloftrinid se primjenjuje dva puta nedjeljno, na 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. dan. U ciklusima 5-9 lijek Gloftrinid se primjenjuje jednom nedjeljno, na 1., 8., 22. i 29. dan. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

Melfalan i prednizon je potrebno primijeniti oralno 1., 2., 3. i 4. dan u prvoj nedjelji svakog Gloftrinid terapijskog ciklusa.

Primjenjuje se devet terapijskih ciklusa ove kombinovane terapije.

Tablica 2: *Preporučeno doziranje lijeka Gloftrinid kada se primjenjuje u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom*

|  |
| --- |
| **Gloftrinid primenjen dva puta nedjeljno (Ciklus 1- 4)**  |
| **Nedelja** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| G(1,3 mg/m2) | Dan1 | - | - | Dan 4 | Dan8 | Dan 11 | Period odmora | Dan 22 | Dan 25 | Dan 29 | Dan 32 | Period odmora |
| M (9 mg/ m2) P (60 mg/ m2)  | Dan1 | Dan2 | Dan3 | Dan4 | - | - | Period odmora | - | - | - | - | Period odmora |
| **Gloftrinid primenjen jednom nedjeljno (Ciklus 5- 9)** |
| **Nedelja** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| G(1,3 mg/m2) | Dan1 | - | - | - | Dan8 | Period odmora | Dan 22 | Dan 29 | Period odmora |
| M (9 mg/ m2) P (60 mg/ m2) | Dan1 | Dan2 | Dan3 | Dan4 | - | Period odmora | -- |  | Period odmora |

G = Gloftrinid; M = melfalan; P = prednizon

*Prilagođavanje doze za vrijeme i kod ponovnog uvođenja kombinovane terapije melfalanom i prednizonom*

* Prije započinjanja novog terapijskog ciklusa: Broj trombocita mora biti ≥ 70 x 109/l i apsolutni broj neutrofila mora biti ≥ 1,0 x 109/l.
* Nehematološke toksičnosti moraju biti svedene do 1. stepena ili osnovnog nivoa.

Tablica 3: *Prilagođavanje doziranja tokom sljedećih ciklusa liječenja lijekom Gloftrinid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom*

|  |  |
| --- | --- |
| **Toksičnost**  | **Prilagođavanje ili odgađanje doziranja**  |
| *Hematološka toksičnost tokom ciklusa* * Ako je u toku prethodnog ciklusa primijećeno produženo trajanje neutropenije 4. stepena ili trombocitopenije, ili trombocitopenija

sa krvarenjem  | Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sljedećem ciklusu.  |
| * Ako je broj trombocita ≤ 30 x 109/l ili apsolutni broj neutrofila (ABN) ≤ 0,75 x 109/l na dan primjene doze lijeka Gloftrinid (osim 1. dana)
 | Terapija lijekom Gloftrinid se mora prekinuti  |
| * Ako se ne primijeni nekoliko doza lijeka Gloftrinid u jednom ciklusu (≥ 3 doze tokom primjene dva puta nedjeljno ili ≥ 2 doze tokom primjene jednom nedjeljno)
 | Dozu lijeka Gloftrinid potrebno je smanjiti za jedan dozni nivo (sa 1,3 mg/m2 na 1 mg/m2, ili sa 1 mg/m2 na 0,7 mg/m2)  |
| *≥ 3. stepen nehematoloških toksičnosti* | Liječenje lijekom Gloftrinid potrebno je prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na 1. stepen ili početni nivo. Potom se ponovno može uvesti liječenje lijeka Gloftrinid u dozi smanjenoj za jedan nivo (sa 1,3 mg/m2 na 1 mg/m2 ili sa 1 mg/m2 na 0,7 mg/m2). Kod neuropatske boli i/ili periferne neuropatije povezane sa primjenom lijeka Gloftrinid, pričekati sa primjenom i/ili prilagoditi dozu lijeka Gloftrinid kako je prikazano u Tablici 1. |

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu, pogledati odgovarajuće Sažetke karakteristika lijekova.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (uvodna terapija)

*Kombinovana terapija sa deksametazonom*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tjelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, na 1., 4., 8. i 11. dan, u terapijskim ciklusom koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedjelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid bi trebalo da prođe najmanje 72 sata.

Deksametazon u dozi od 40 mg se primjenjuje oralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dan terapijskog ciklusa lijeka Gloftrinid.

Primjenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

*Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije pri preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tijelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, na 1., 4., 8. i 11. dan, u terapijskom ciklusu koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedjelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

Deksametazon u dozi od 40 mg se primjenjuje oralno na 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. dan terapijskog ciklusa lijeka Gloftrinid.

Talidomid se primjenjuje oralno, u dozi od 50 mg na dan, od 1. do 14. dana i ukoliko se doza dobro podnosi, nakon toga se povećava na 100 mg od 15. do 28. dana, a potom se može dalje povećati na 200 mg dnevno počevši od 2. ciklusa (pogledati Tablicu 4).

Primjenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije. Preporučeno je da pacijenti sa najmanje parcijalnim odgovorom dobiju 2 dodatna ciklusa.

*Tablica 4.: Doziranje lijeka Gloftrinida u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija*

|  |  |
| --- | --- |
| **G + Dx**  | **Ciklusi 1 do 4** |
| **Nedjelja** | **1** | **2** | **3** |
| G (1,3 mg/m2)  | Dan 1, 4  | Dan 8, 11  | Period odmora  |
| Dx 40 mg  | Dan 1, 2, 3, 4  | Dan 8, 9, 10, 11  | -  |
| **G + Dx + T**  | **Ciklus 1** |
| **Nedjelja** | **1** | **2** | **3** | **4** |
| G (1,3 mg/m2) | Dan 1, 4 | Dan 8, 11 | Period odmora | Period odmora |
| T 50 mg | Dnevno | Dnevno | - | - |
| T 100 mga | - | - | Dnevno | Dnevno |
| Dx 40 mg | Dan 1, 2, 3, 4 | Dan 8, 9, 10, 11 | - | - |
| **Ciklusi 2 do 4b** |
| G (1,3 mg/m2) | Dan 1, 4 | Dan 8, 11 | Period odmora | Period odmora |
| T 200 mga | Dnevno | Dnevno | Dnevno | Dnevno |
| Dx 40 mg | Dan 1, 2, 3, 4 | Dan 8, 9, 10, 11 | - | - |

G=Gloftrinid; Dx=deksametazon; T=talidomid

a Doza talidomida se povećava na 100 mg od 3. nedjelje 1. ciklusa samo ako se dobro podnosi doza od 50 mg, i na 200 mg od 2.ciklusa nadalje ako se dobro podnosi doza od 100 mg

b Pacijentima koji nakon 4 ciklusa postignu najmanji parcijalni odgovor, može se dati do 6 ciklusa

*Prilagođavanje doze kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju*

Za prilagođavanje doziranja lijeka Gloftrinid, potrebno je pratiti smjernice koje su opisane za monoterapiju.

Dodatno, kad se lijek Gloftrinid primjenjuje u kombinaciji sa ostalim hemoterapeuticima, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze tih lijekova u slučaju pojave toksičnosti, prema preporukama iz Sažetka karakteristika lijeka.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom (MCL, od engl. *mantle cell lymphoma*)

*Kombinovana terapija sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (ВR-CAP)*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primjenjuje putem intravenske ili subkutane injekcije u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 tjelesne površine, dva puta nedjeljno tokom dvije nedjelje, 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega slijedi “period odmora”, bez primjene lijeka u trajanju od 10 dana u periodu od 12.-21. dana. Ovaj period od 3 nedjelje se smatra jednim terapijskim ciklusom. Preporučuju se 6 terapijskih ciklusa lijeka Gloftrinid, iako se pacijentima za koje je odgovor prvi put zabilježen u 6. ciklusu, mogu primjeniti dva dodatna terapijska ciklusa lijeka Gloftrinid. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid treba da prođe najmanje 72 sata.

Sljedeći lijekovi se primjenjuju na 1. dan svakog 3-nedjeljnog terapijskog ciklusa lijeka Gloftrinid kao intravenske infuzije: rituksimab 375 mg/m2, ciklofosfamid 750 mg/m2 i doksorubicin 50 mg/m2.

Prednizon se primjenjuje peroralno u dozi od 100 mg/m2 1., 2., 3., 4. i 5. dana svakog terapijskog ciklusa lijeka Gloftrinid.

*Prilagođavanje doza tokom liječenja kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom*

Prije započinjanja novog ciklusa liječenja:

* Broj trombocita treba da bude ≥ 100 000 ćelija/μl i apsolutni broj neutrofila treba da bude ≥ 1500 ćelija/μl;
* Broj trombocita treba da bude ≥ 75 000 ćelija/μl kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvestracijom slezene;
* Hemoglobin ≥ 8 g/dl;
* Nehematološke toksičnosti treba da se povuku na 1. stepen ili početni nivo.

Terapija lijekom Gloftrinid se mora obustaviti u slučaju nastupa bilo koje nehematološke toksičnosti ≥ stepena 3 povezane sa primjenom lijeka Gloftrinid (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti ≥ stepena 3 (takođe pogledati dio 4.4). Za prilagođavanje doza, pogledati Tablicu 5 ispod.

U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primjeniti za hematološku toksičnost. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita treba se uzeti u obzir kod ponovljenih kašnjenja primjene terapijskog ciklusa. Treba razmotriti transfuziju trombocita za liječenje trombocitopenije, kada je klinički opravdano.

*Tablica 5: Prilagođavanje doza tokom liječenja kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom*

|  |  |
| --- | --- |
| **Toksičnost**  | **Prilagođavanje ili odgađanje doziranja**  |
| *Hematološka toksičnost*  |
| * neutropenija ≥ stepena 3

sa povišenom tjelesnom temperaturom, neutropenija stepena 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita <10 000 ćelija/μl  | Terapija lijekom Gloftrinid se mora prekinuti do 2 nedjelje, dok pacijent ne dostigne apsolutni broj neutrofila ≥ 750 ćelija/μl i broj trombocita ≥ 25 000 ćelija/μl. * Ako se, nakon prestanka primjene lijeka Gloftrinid, toksičnost ne povuče, kako je definisano iznad, lijek Gloftrinid se mora prestati primjenjivati.
* Ako se toksičnost povuče, tj. pacijent ima apsolutni broj neutrofila ≥ 750 ćelija/μl i broj trombocita ≥ 25 000 ćelija/μl, Gloftrinid se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jedan dozni nivo (sa 1,3 mg/m2 na 1 mg/m2 , ili sa 1 mg/m2 na 0,7 mg/m2 ).
 |
| * Ako je broj trombocita < 25 000 ćelija/μl. ili apsolutni broj neutrofila < 750 ćelija/μl na dan primjene doze Gloftrinid (različit od 1. dana svakog ciklusa)
 |  Terapija lijekom Gloftrinid se mora prekinuti |
| *Nehematološke toksičnosti stepena ≥ 3 za koje se smatra da su povezane sa lijekom Gloftrinid* | Liječenje lijekom Gloftrinid mora se prekinuti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stepena 2 ili manjeg. Nakon toga, Gloftrinid se može ponovno uvesti u dozi smanjenoj za jednan dozni nivo (sa 1,3 mg/m2 na 1 mg/m2 ili sa 1 mg/m2 na 0,7 mg/m2). Kod neuropatske boli i/ili periferne neuropatije povezane sa primjenom lijeka Gloftrinid, pričekajte sa primjenom i/ili prilagodite dozu lijeka Gloftrinid kako je prikazano u Tablici 1. |

Dodatno, kada se lijek Gloftrinid daje u kombinaciji sa drugim hemoterapeuticima, u slučaju toksičnosti, treba razmotriti odgovarajuće smanjenje doze tih lijekova, u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika lijeka.

Posebne populacije

*Stariji pacijenti*

Nema dokaza koji ukazuju da je neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina sa multiplim mijelomom ili sa mantle ćelijskim limfomom.

Ne postoje ispitivanja o primjeni bortezomiba kod starijih pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ispunjavaju kriterijume za primjenu visokih doza hemoterapije uz transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija. Zbog toga se ne mogu dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

U kliničkom ispitivanju sa pacijenatima sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom, 42,9% pacijenata koji su dobijali bortezomib bilo je starosti od 64-74 godina, dok je 10,4% pacijenata bilo starijih od 75 godina. Pacijenti starosti ≥75 godina, su oba režima, BR-CAP kao i R-CHOP, podnosili lošije (pogledati dio 4.8).

*Oštećenje funkcije jetre*

Pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje doze nije potrebno i treba primjenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju lijekom Gloftrinid potrebno je započeti nižom dozom od 0,7 mg/m2 po injekciji tokom prvog ciklusa liječenja, a naknadno se može razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m2 ili daljnje smanjenje doze na 0,5 mg/m2, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju (pogledati Tablicu 6 i dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 6: *Preporučeno prilagođavanje početne doze lijeka Gloftrinid kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Stepen oštećenja funkcije jetre\***  | **Nivo bilirubina**  | **Nivoi SGOT (AST)**  | **Prilagođavanje početne doze**  |
| Blago  | ≤ 1,0x GGN  | > GGN  | Nema   |
| > 1,0x-1,5x GGN  | bilo koje vrijednosti  | Nema  |
| Umjereno  | > 1,5x-3x GGN  | bilo koje vrijednosti | U prvom ciklusu liječenja smanjiti dozu лijeka Gloftrinid na 0,7 mg/m2. Razmotriti povećanje doze na 1,0 mg/m2 ili dalje smanjenje doze na 0,5 mg/m2 u sljedećim ciklusima na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju. |
| Teško  | > 3x GGN  | bilo koje vrijednosti |

Skraćenice:

SGOT = serumska glutamat oksaloacetat transaminaza;

AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalnog raspona.

\* Prema klasifikaciji Radne grupe za poremećaj funkcije organa Nacionalnog instituta za rak za kategorizaciju oštećenja funkcije jetre (blago, umjereno, teško).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da farmakokinetika bortezomiba nije promijenjena kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m2), prilagođavanje doze kod ovih pacijenata nije potrebno. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba promijenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi (CrCL < 20 ml/min/1,73 m2). Obzirom da dijaliza može smanjiti koncentracije bortezomiba, lijek Gloftrinid je potrebno primijeniti nakon postupka dijalize (pogledati dio 5.2).

*Pedijatrijski pacijenti*

Bezbjednost i efikasnost bortezomiba kod djece uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene (pogledati dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju namijenjen je za intravensku ili subkutanu primjenu.

Lijek Gloftrinid se ne smije primijeniti drugim putevima primjene. Intratekalna primjena je dovela do smrtnog ishoda.

*Intravenska injekcija*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg rekonstituisani rastvor primjenjuje se intravenskom bolus injekcijom u trajanju od 3 do 5 sekundi kroz periferni ili centralni venski kateter, koji se potom mora isprati sa 9 mg/ml (0,9%) rastvorom za injekciju natrijum hlorida. Između dvije uzastopne doze lijeka Gloftrinid, treba da prođe najmanje 72 sata.

*Subkutana injekcija*

Lijek Gloftrinid 3,5 mg rekonstituisani rastvor primjenjuje se subkutano u bedro (desno ili lijevo) ili u abdomen (na desnoj ili lijevoj strani). Rastvor je potrebno primijeniti subkutanom injekcijom pod uglom od 45 do 90°.

Mjesta primjene injekcije potrebno je sukcesivno mijenjati (rotirati).

Ako se nakon subkutane injekcije llijeka Gloftrinid na mjestu primjene pojave lokalne reakcije, može se primijeniti ili rastvor lijeka Gloftrinid slabije koncentracije (Gloftrinid 3,5 mg rekonstituisan na 1 mg/ml umjesto 2,5 mg/ml) subkutano ili se preporučuje prelazak na intravensku injekciju.

Kada se Gloftrinid primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima, za uputstva o primjeni tih lijekova pogledajte njihov Sažetak karakteristika lijeka.

* 1. **Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na bor ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1. Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se Gloftrinid primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima, za dodatne kontraindikacije pogledajte njihove Sažetke karakteristika lijeka.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Kada se lijek Gloftrinid primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima, morate proučiti njihove Sažetke karakteristika lijeka, prije započinjanja liječenja lijekom Gloftrinid. Kada se primjenjuje talidomid, potrebna je posebna pažnja vezana uz testiranje na trudnoću i preventivne preporuke ukoliko je potrebno (pogledati dio 4.6).

Intratekalna primjena

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Lijek Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju primjenjuje se intravenski ili subkutano. Gloftrinid se ne smije primijeniti intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, proliv, povraćanje i zatvor, su vrlo česta kod liječenja bortezomibom. Povremeno su prijavljeni slučajevi ileusa (pogledati dio 4.8). Zbog toga je pacijente kod kojih se pojavi zatvor potrebno pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija bortezomibom je vrlo često povezana sa hematološkim toksičnostima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma liječenih sa bortezomibom i kod pacijenata sa prethodno neliječenim mantle ćelijskim limfomom (MCL) liječenih sa bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR- CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti bila je prolazna trombocitopenija.

Broj trombociti je bio najniži 11. dana svakog terapijskog ciklusa bortezomibom i obično se vraćao na početne vrijednosti do sljedećeg ciklusa. Nije bilo dokaza kumulativne trombocitopenije. U ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih jednim lijekom, najniža izmjerena srednja vrijednost broja trombocita bila je približno 40% početne vrijednosti, odnosno 50% u ispitivanju kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom, težina trombocitopenije bila je povezana sa brojem trombocita prije započinjane terapije: kod početnog broja trombocita < 75 000/µl, 90% od 21 pacijenta imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja, uključujući njih 14% sa < 10 000/µl; nasuprot tome, kod početnog broja trombocita >75 000/µl, samo 14% od 309 pacijenata imalo je ≤ 25 000/µl trombocita za vrijeme ispitivanja.

Kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom (isptivanje LYM-3002), postojala je viša incidenca (56,7% naspram 5,8%) trombocitopenije stepena ≥ 3 u grupi liječenoj bortezomibom (BR-CAP), u poređenju sa grupom koja nije liječena bortezomibom (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon [R-CHOP]). Dvije liječene grupe imale su sličnu ukupnu incidencu događaja krvarenja svih stepena (6,3% u BR-CAP grupi i 5,0% u R-CHOP grupi) kao i stepena 3 i višeg za događaje krvarenja (BR-CAP: 4 pacijenta [1,7%]; R-CHOP: 3 pacijenta [1,2%]). U BR-CAP grupi, 22,5% pacijenata primilo je transfuzije trombocita u poređenju sa 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalna i intracerebralna krvarenja bila su prijavljena u vezi sa terapijom bortezomibom. Zbog toga, je potrebno odrediti broj trombocita prije svake doze bortezomiba. Liječenje bortezomibom se mora prekinuti kad je broj trombocita < 25 000/µl, a u slučaju primjene kombinovane terapije sa melfalanom i prednizonom, kad je broj trombocita ≤ 30 000/µl (pogledati dio 4.2). Moguću korist od liječenja treba pažljivo ocijeniti u odnosu na rizik, naročito u slučaju umjerene do teške trombocitopenije i faktora rizika za krvarenje.

Za vrijeme liječenja bortezomibom potrebno je često sprovoditi kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita. Transfuzija trombocita treba se uzeti u obzir kada je klinički opravdana (pogledati dio 4.2).

Kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom, MCL, zabilježena je prolazna reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza kumulativne neutropenije. Broj neutrofila je bio najniži 11. dan svakog ciklusa liječenja bortezomibom i obično se vraćao na početnu vrijednost do sljedećeg ciklusa. U ispitivanju LYM-3002, potpora u vidu faktora stimulacije kolonija su bili primijenjeni kod 78% pacijenata u BR-CAP grupi i kod 61% pacijenata u R-CHOP grupi. Budući da pacijenti sa neutropenijom imaju povećan rizik od razvoj infekcije, oni se moraju pratiti na znake i simptome infekcije, i liječiti ih što prije.

Faktori stimulacije kolonija granulocita mogu se primijeniti u slučaju hematološke toksičnosti u skladu sa standardnom lokalnom praksom. Profilaktička primjena faktora stimulacije kolonija granulocita mora se uzeti u obzir kod ponovljenih zakašnjelih primjena ciklusa (pogledati dio 4.2).

Reaktivacija virusa herpes zoster

Kod pacijenata koji se liječe lijekom Gloftrinid preporučuje se antivirusna profilaksa.

U kliničkom ispitivanju faze III kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije virusa herpes zoster bila je češća kod pacijenata koji su primali bortezomib + melfalan + prednizon (14%) u poređenju sa grupom koja je primala melfalan + prednizon (4%).

Kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom, MCL (ispitivanje LYM-3002), incidenca infekcije virusom herpes zoster bila je 6,7% u BR-CAP grupi i 1,2% u R-CHOP grupi (pogledati dio 4.8).

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) i infekcija

Kada se rituksimab koristi u kombinaciji sa bortezomibom, HBV skrining se uvek mora obaviti kod pacijenata koji su pod rizikom od HBV infekcije prije započinjanja terapije. Nosioci hepatitisa B i pacijenti sa hepatitisom B u anamnezi, moraju se strogo pratiti na kliničke i laboratorijske znake aktivne HBV infekcije tokom i nakon kombinovanog liječenja rituksimaba i bortezomiba. Treba se razmotriti antivirusna profilaksa. Za više informacija pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za rituksimab.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi John Cunningham (JC) virusne infekcije sa nepoznatim uzrokom, koji su rezultirali progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) i smrću kod pacijenata liječenih bortezomibom. Pacijenti kojima je dijagnostifikovana PML, prethodno ili istovremeno su uzimali imunosupresivnu terapiju. Većina PML slučaja bila je dijagnostifikovana unutar 12 mjeseci od primjene prve doze bortezomiba. Pacijente treba pratiti u regularnim intervalima radi mogućnosti pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu upućivati na PML, kao dio diferencijalne dijagnoze problema CNS-a. Ako se sumnja na PML, pacijenata je potrebno uputiti na specijalistički pregled za PML i započeti odgovarajuće dijagnostičke mjere za PML. Ako je dijagnostifikovan PML, terapiju bortezomibom je potrebno prekinuti.

Periferna neuropatija

Liječenje bortezomibom veoma često je povezano sa perifernom neuropatijom, koja je pretežno senzorna. Međutim, prijavljeni su slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidenca periferne neuropatije povećava se u početku liječenja, a primijećeno je da je najveća tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata zbog simptoma neuropatije kao što su osjećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagoda, neuropatska bol ili slabost.

U ispitivanju faze III u kojem je upoređivana intravenska u odnosu na subkutanu primjenu bortezomiba, incidenca periferne neuropatije stepena ≥ 2 bila je 24% u grupi koja je primala lijek subkutanom injekcijom i 41% u grupi koja je primala lijek intravenskom injekcijom (p=0,0124). Periferna neuropatija stepena ≥ 3 javila se kod 6% pacijenata u grupi koja je primala lijek subkutanom injekcijom, u poređenju sa 16% u grupi koja je primala lijek intravenskom injekcijom (p=0,0264). Incidenca periferne neuropatije svih stepena prilikom intravenske primjene bortezomibabila je niža kod prethodnih ispitivanja sa bortezomibom primijenjenim intravenski nego u ispitivanju MMY-3021. Pacijente kod kojih se pojavi nova ili im se pogorša postojeća periferna neuropatija potrebno je neurološki pregledati, a po potrebi im treba promijeniti dozu, režim doziranja ili prelazak na subkutanu primjenu (pogledati dio 4.2). Neuropatija se liječi suportivnim mjerama i drugim terapijama.

Treba razmotriti rano i regularno praćenje simptoma neuropatije koja zahtjeva hitno liječenje sa neurološkom evaluacijom kod pacijenata koji primaju bortezomib u kombinaciji sa lijekovima za koje je poznato da su povezani sa neuropatijom (npr. talidomid), i takođe treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Pored periferne neuropatije, neuropatija autonomnog nervnog sistema može da doprinese pojavi nekih drugih neželjenih dejstava, kao što su posturalna hipotenzija i teška opstipacija sa ileusom. O neuropatiji autonomnog nervnog sistema i njenom uticaju na razvoj neželjenih djelovanja postoji malo podataka.

Epileptički napadi

Epileptički napadi su bili povremeno prijavljeni kod pacijenata bez prethodnih epileptičkih napada ili epilepsije u anamnezi. Poseban nadzor je potreban kod liječenja pacijenata sa nekim od faktora rizika za pojavu epileptičkih napada.

Hipotenzija

Liječenje bortezomibom često je povezano sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. Većina neželjenih djelovanja je blage do umjerene prirode i zabilježena je tokom cijelog liječenja. Pacijenti koji su razvili ortostatsku hipotenziju za vrijeme liječenja bortezomibom (primjenjen intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije prije liječenja bortezomibom. Kod većine pacijenata je bilo potrebno liječiti ortostatsku hipotenziju. Mali broj pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom imao je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno izazvana sa bolus injekcijom bortezomiba. Mehanizam ovog događaja nije poznat, iako djelimično može biti posljedica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati postojeće stanje kao što su dijabetička neuropatija ili amiloidna neuropatija. Savjetuje se oprez kod liječenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi i koji primaju lijekove za koje se zna da su povezani sa hipotenzijom ili koji su dehidrirani zbog rekurentnog proliva ili povraćanja. Liječenje ortostatske/posturalne hipotenzije može uključivati prilagođavanje antihipertenzivnih lijekova, rehidrataciju ili primjenu mineralokortikoida i/ili simpatomimetika. Pacijentima je potrebno savjetovati da potraže ljekarski savjet ako osjete simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili nesvjestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES, od engl. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*)

Prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) kod pacijenata koji su primali bortezomib. PRES je rijetko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a može se manifestovati epileptičkim napadima, hipertenzijom, glavoboljom, letargijom, konfuzijom, sljepilom i drugim vizuelnim i neurološkim poremećajima. Za potvrdu dijagnoze koristi se snimak mozga, po mogućnosti magnetna rezonanca (MRI, od engl. *Magnetic Resonance Imaging*). Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES, potrebno je prekinuti primjenu bortezomiba.

Srčana insuficijencija

Tokom liječenja bortezomibom prijavljen je akutni razvoj ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili novonastalo smanjenje ejekcijske frakcije lijeve komore. Zadržavanje tečnosti može biti predisponirajući faktor za pojavu znaka i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za razvoj bolesti srca ili sa postojećom bolešću srca potrebno je pažljivo pratiti.

Elektrokardiogramske pretrage

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su izolovani slučajevi produženja QT intervala, ali uzročno-posljedična povezanost nije ustanovljena.

Plućni poremećaji

Kod pacijenata na terapiji bortezomibom, prijavljeni su rijetki slučajevi akutne difuzne infiltrativne bolesti pluća nepoznate etiologije, kao što je pneumonitis, intersticijalna pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (pogledati dio 4.8). Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Prije liječenja preporučuje se napraviti radiografija grudnog koša kako bi poslužio kao početni nalaz u slučaju mogućih promjena na plućima nakon terapije.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), pacijente je potrebno podvrgnuti brzoj dijagnostičkoj evaluaciji i liječiti na odgovarajući način. Potrebno je razmotriti odnos koristi i rizika prije nastavka terapije bortezomibom.

Tokom kliničkog ispitivanja dvoje pacijenata (od 2), koji su primali visoku dozu citarabina (2 g/m2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata sa daunorubicinom i bortezomibom zbog relapsa akutne mijelogene leukemije, umrlo je od ARDS na početku liječenja, a ispitivanje je prekinuto. Zbog toga se ne preporučuje ovaj kombinovani režim sa istovremenom primjenom visokih doza citarabina (2g/m2 na dan) kontinuiranom infuzijom u trajanju od 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je pažljivo pratiti (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam bortezomiba se odvija u jetri putem enzimi jetre. Izloženost bortezomibu povećana je kod pacijenata sa umjereno ili teško oštećenom funkcijom jetre; te pacijente je potrebno liječiti smanjenim dozama bortezomiba i pažljivo pratiti na znake toksičnosti (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre

Rijetki slučajevi insificijencije jetre su zabilježeni kod pacijenata sa ozbiljnim osnovnim oboljenjem koji su istovremeno primali bortezomib i druge lijekove. Druge prijavljene reakcije jetre uključuju povišenje koncentracije enzima jetre, hiperbilirubinemiju i hepatitis. Takve promjene mogu biti reverzibilne nakon prekida liječenja bortezomibom (pogledati dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Budući da je bortezomib citotoksični agens i može brzo uništiti maligne plazma ćelije i ćelije mantle ćelijskog limfoma, mogu se pojaviti komplikacije zbog sindroma lize tumora. Rizik od sindroma lize tumora postoji kod pacijenata sa velikom tumorskom masom prije liječenja. Ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere opreza.

Istovremena primjena drugih lijekova

Pacijente je potrebno pažljivo pratiti kada primaju bortezomib u kombinaciji sa jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Potreban je oprez kad se bortezomib kombinuje sa supstratima enzima CYP3A4 ili CYP2C19 (pogledati dio 4.5).

Potrebno je potvrditi normalnu funkciju jetre i sa oprezom pristupiti pacijentima koji uzimaju oralne hipoglikemike (pogledati dio 4.5).

Potencijalne reakcije posredovane imunokompleksima

Povremeno su prijavljene potencijalne reakcije posredovane imunokompleksima, kao što su reakcija tipa serumske bolesti, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis. Primjenu bortezomiba potrebno je prekinuti ako se pojave ozbiljne reakcije.

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*In vitro* ispitivanja pokazuju da je bortezomib slabi inhibitor izoenzima citohroma P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovu ograničenog učešća (7%) enzima CYP2D6 u metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da fenotip slabog CYP2D6 metabolizera utiče na cjelokupnu raspoloživost bortezomiba.

Ispitivanje lijek-lijek interakcija sa kojim je procjenjivan uticaj ketokonazola, jakog CYP3A4 inhibitora, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno povećanje AUC bortezomiba za 35% (CI90% [1,032 do 1,772]) na osnovu podataka prikupljenih od 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti pacijente kad im se daje bortezomib u kombinaciji sa jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

U ispitivanju interakcija lijekova kojim je procjenjivan uticaj omeprazola, jakog inhibitora CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba na osnovu podataka prikupljenih od 17 pacijenata.

Ispitivanje interakcija lijekova kojim je procjenjivan uticaj rifampicina, jakog CYP3A4 induktora, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je prosječno smanjenje AUC bortezomiba za 45% na osnovu podataka prikupljenih od 6 pacijenata. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena bortezomiba i jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i kantariona) jer efikasnost može biti smanjena.

U istom ispitivanju interakcija lijekova u kojem je procjenjivan uticaj deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba na osnovu podataka prikupljenih od 7 pacijenata.

Ispitivanje interakcija lijekova u kojem je procjenjivan uticaj melfalan-prednizona na farmakokinetiku bortezomiba (primijenjenog intravenski), pokazalo je srednje povećanje AUC bortezomiba od 17% na osnovu podataka prikupljenih od 21-og pacijenta. To se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija je bila povremeno, a hiperglikemija često prijavljena kod pacijenata sa dijabetesom koji su primali oralne hipoglikemike. Kod pacijenata na terapiji oralnim antidijabeticima koji primaju bortezomib može biti potrebno pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi i prilagođavanje doze antidijabetika.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Muškarci i žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu mjeru kontracepcije tokom terapije i do 3 mjeseca nakon terapije bortezomibom.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti bortezomibu tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti istražen.

U pretkliničkim ispitivanjima bortezomib nije imao učinak na embrionalno/fetalni razvoj štakora i kunića pri najvišim dozama koje su ženke mogle podnijeti. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila učinak bortezomiba na porođaj i postnatalni razvoj (pogledati dio 5.3). Lijek Gloftrinid se ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje pacijentkinja ne zahtijeva liječenje bortezomibom. Ako se lijek Gloftrinid primjenjuje tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni dok primjenjuje ovaj lijek, pacijentkinju je potrebno upozoriti na mogući rizik za fetus.

Talidomid je aktivna supstanca za koju je poznato da ima teratogeno dejstvo za ljude koja uzrokuje teške, životno ugrožavajuća oštećenja novorođenčeta. Talidomid je kontraindikovan tokom trudnoće i kod žena sa reproduktivnim potencijalom osim ako nisu postignuti svi uslovi talidomidskog programa za sprječavanje trudnoće. Pacijenti koji primaju bortezomib u kombinaciji sa talidomidom moraju se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće. Za dodatne informacije pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za talidomid.

Dojenje

Nije poznato da li se bortezomib izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih neželjenih djelovanja na odojče, dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme terapije lijekom Gloftrinid.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja bortezomiba na plodnost (pogledati dio 5.3).

**4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Gloftrinid može umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Lijek Gloftrinid može vrlo često biti povezan sa umorom, često sa vrtoglavicom, povremeno sa sinkopom i često sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom ili zamagljenim vidom. Zbog toga pacijenti moraju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa mašinama i potrebno je savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ako osjete ove simptome (pogledati dio 4.8).

**4.8. Neželjena djelovanja**

Sažetak bezbjednosnog profila

Ozbiljna neželjena djelovanja koja su prijavljena povremeno tokom liječenja bortezomibom uključuju srčanu insuficijenciju srca, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutne difuzne infiltrativne plućne poremećaje i rijetku neuropatiju autonomnog nervnog sistema. Najčešće prijavljena neželjena djelovanja tokom liječenja bortezomibom su mučnina, proliv, zatvor, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, herpes zoster i mialgija.

Tablični sažetak neželjenih djelovanja

*Multipli mijelom*

Za neželjena djelovanja navedena u Tablici 7 ispitivači su smatrali da postoji barem mogućnost ili vjerovatnost uzročno-posljedične povezanosti sa bortezomibom. Ova neželjena djelovanja temelje se na integrisanim podacima dobijenih od 5476 pacijenata, od kojih je 3996 bilo liječeno bortezomibom u dozi 1,3 mg/m2 i uključene su u Tablicu 7. Sveukupno, bortezomib je primijenjen za liječenje multiplog mijeloma kod 3974 pacijenta.

Neželjena djelovanja u daljem tekstu navedena su prema klasifikaciji organskih sistema i grupi učestalosti. Učestalost se definiše kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjena djelovanja su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu Tablice 7 bila je verzija 14.1 MedDRA-e. Takođe, uključena su neželjena djelovanja zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu bile primijećene u kliničkim ispitivanjima.

*Tablica 7: Neželjena djelovanja kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih bortezomibom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanje lijeka u promet nezavisno od indikacija#*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasifikacija organskih sistema**  | **Incidenca** | **Neželjena djelovanja**  |
| Infekcije i infestacije | Često  | Herpes zoster (uključujući diseminovani i oftalmički), pneumonija\*, herpes simpleks\*, gljivična infekcija\*  |
| Povremeno  | Infekcija\*, bakterijske infekcije\*, virusne infekcije\*, sepsa (uključujući septički šok)\*, bronhopneumonija, herpes virus infekcija\*, herpetični meningoencefalitis#, bakterijemija (uključujući stafilokoknu), hordeolum (ječmenac, čmičak), influenca, celulitis, infekcija povezana sa upotrebom medicinskog sredstva, kožna infekcija\*, infekcija uha\*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba\*  |
| Rijetko  | Meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein- Barr virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom postvirusnog umora  |
| Neoplazme benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe) | Rijetko  | Maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, masa, gljivična mikoza, benigna neoplazma\* |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema  | Vrlo često  | Trombocitopenija \*, neutropenija \*, anemija\*  |
| Često  | Leukopenija\*, limfopenija \*  |
| Povremeno  | Pancitopenija\*, febrilna neutropenija, koagulopatija\*, leukocitoza\*, limfadenopatija, hemolitička anemija#  |
| Rijetko  | Diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza\*, sindrom hiperviskoznosti, nespecifični poremećaj trombocita, trombotska mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru)#, nespecifični poremećaj krvi, hemoragijska dijateza, limfocitna infiltracija  |
| Poremećaji imunološkog sistema  | Povremeno  | Angioedem#, preosjetljivost\*  |
| Rijetko  | Anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunim kompleksima Tip III  |
| Poremećaji endokrinog sistema  | Povremeno  | Cushing-ov sindrom\*, hipertireoidizam\*, neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona  |
| Rijetko  | Hipotireoidizam |
| Poremećaji metabolizma i prehrane  | Vrlo često  | Smanjen apetit  |
| Često  | Dehidracija, hipokalijemija\*, hiponatrijemija\*, abnormalna glukoza u krvi\*, hipokalcijemija\*, poremećaj koncentracije enzima\*  |
| Povremeno  | Sindrom lize tumora, nemogućnost dobrog rasta\*, hipomagenzijemija\*, hipofosfatemija\*, hiperkalijemija\*, hiperkalcijemija\*, hipernatrijemija\*, abnormalna koncentracija mokraćna kiselina\*, dijabetes melitus\*, zadržavanje tečnosti  |
| Rijetko  | Hipermagnezijemija\*, acidoza, elektrolitni disbalans\*, preopterećenost tečnostima, hipohloremija\*, hipovolemija, hiperhloremija\*, hiperfosfatemija\*, poremećaj metabolizma, nedostatak vitamina B kompleksa, nedostatak vitamina B12, giht, pojačan apetit, intolerancija alkohola |
| Psihijatrijski poremećaji  | Često  | Poremećaji i smetnje rasploženja\*, anksiozni poremećaj\*, poremećaji i smetnje spavanja\*  |
| Povremeno  | Mentalni poremećaj\*, halucinacije\*, psihotični poremećaj\*, konfuzija\*, nemir  |
| Rijetko  | Suicidne misli\*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjen libido  |
| Poremećaji nervnog sistema  | Vrlo često  | Neuropatije\*, periferna senzorna neuropatija, disestezija\*, neuralgija\*  |
| Često  | Motorna neuropatija\*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica\*, poremećaj ukusa\*, letargija, glavobolja\*  |
| Povremeno  | Tremor, periferna senzorno-motorna neuropatija, diskinezija\*, poremećaji cerebelarne koordinacije i poremećaji ravnoteže\*, gubitak pamćenja (isključujući demenciju)\*, encefalopatija\*, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije#, neurotoksičnost, poremećaji sa epileptičkim napadima\*, postherpetička neuralgija, poremećaj govora\*, sindrom nemirnih nogu, migrena, išijas, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi\*, parosmija  |
| Rijetko  | Cerebralno krvarenje\*, intrakranijalno krvarenje (uključujući subarahnoidalno)\*, edem mozga, tranzitorni ishemijski napad, koma, neravnoteža autonomnog nervnog sistema, neuropatija autonomnog nervnog sistema, kranijalna paraliza\*, paraliza\*, pareza\*, presinkopa, sindrom moždanog debla, cerebrovaskularni poremećaj, lezije korijena živca, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kralježničke moždine, nespecificirani kognitivni poremećaj, motorna disfunkcija, nespecificirani poremećaj nervnog sistema, radikulitis, slinjenje, hipotonija, Guillain-Barreov sindrom#, demijelinizirajuća polineuropatija# |
| Poremećaji oka  | Često  | Oticanje oka\*, abnormalan vid\*, konjunktivitis\*  |
| Povremeno  | Krvarenje u oku\*, infekcija očnih kapka\*, halazija#, blefaritis#, upala oka\*, diplopija, suho oko\*, iritacija oka\*, bolno oko, pojačano suzenje, iscjedak iz oka  |
| Rijetko  | Kornelane lezije\*, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecifični poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija#, različiti stepeni oštećenja vida (do pojave sljepila)\*  |
| Poremećaji uha i labirinta  | Često  | Vertigo\*  |
| Povremeno  | Disakuzija (uključujući tinitus)\*, oštećenje sluha (do i uključujući gluhoću), nelagodnost u ušima\*  |
| Rijetko  | Krvarenje u uhu, vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaj uha  |
| Srčani poremećaji  | Povremeno  | Tamponada srca#, kardiopulmonalni arest\*, fibrilacija srca (uključujući atrijalnu), srčanа insuficijencija (uključujući induficijenciju lijeve i desne komore)\*, aritmija\*, tahikardija\*, palpitacije, angina pektoris, perikarditis (uključujući perikardijalni izljev)\*, kardiomiopatija\*, ventrikularna disfunkcija\*, bradikardija  |
| Rijetko  | Atrijalni flater, infarkt miokarda\*, atrioventrikularni blok\*, kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok), *Torsade de pointes*, nestabilna angina, poremećaji srčanih zalistaka\*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arest  |
| Vaskularni poremećaji | Često  | Hipotenzija\*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija \*  |
| Povremeno  | Cerebrovaskularni događaj#, duboka venska tromboza\*, krvarenje\*, tromboflebitis (uključujući površinski), kolaps cirkulacije (uključujući hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine\*, hematomi (uključujući perirenalne)\*, slaba periferna cirkulacija\*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)\*  |
| Rijetko  | Periferna embolija, limfedem, bljedoća, eritromelalgija, vazodilatacija, diskoloracija vena, venska insuficijencija  |
| Respiratorni,torakalni imedijastinalniporemećaji | Često  | Dispneja\*, epistaksa, infekcija gornjih/donjih respiratornih puteva\*, kašalj\*  |
| Povremeno  | Plućna embolija, pleuralni izljev, plućni edem (uključujući akutni), plućno alveolarno krvarenje#, bronhospazam, hronična opstruktivna plućna bolest\*, hipoksemija\*, kongestija respiratornog trakta\*, hipoksija, pleuritis\*, štucanje, rinoreja, disfonija, zviždanje u grudima  |
| Rijetko  | Respiratorno zatajenje, akutni respiratorni distres sindrom, apneja, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptiza, hiperventilacija, ortopneja, pneumonitis, respiratorna alkaloza, tahipneja, plućna fibroza, bronhijalni poremećaj\*, hipokapnija\*, intersticijska bolest pluća, infitracija pluća, stezanje u grlu, suhoća grla, povećana sekrecija gornjih respiratornih putеva, iritacija grla, sindrom gornjih respiratornih puteva koji je uzrok kašlja |
| Gastrointestinalniporemećaji | Vrlo često  | Mučnina i simptomi povraćanja\*, proliv\*, konstipacija  |
| Često  | Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)\*, dispepsija, stomatitis\*, distenzija abdomena, orofaringealna bol\*, bolovi u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)\*, poremećaj u ustima\*, flatulencija  |
| Povremeno  | Pankreatitis (uključujući hronični)\*, hematemeza, oticanje usana\*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući opstrukciju tankog crijeva, ileus)\*, nelagoda u abdomenu, ulceracije u ustima\*, enteritis\*, gastritis\*, krvarenje desni, gastroezofagealna refluksna bolest\*, kolitis (uključujući clostridium difficile)\*, ishemijski kolitis#, gastrointestinalna upala\*, disfagija, sindrom iritabilnog crijeva, nespecifični gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj gastrointestinalne pokretljivosti\*, poremećaj pljuvačnih žlijezda\*  |
| Rijetko  | Akutni pankreatitis, peritonitis\*, edem jezika\*, ascites, ezofagitis, heilitis, nemogućnost kontrolisanja stolice, atonija analnog sfinktera, fekalom\*, gastrointestinalnе ulceracijе i perforacijе\*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalni iscjedak, orofaringealni mjehurići\*, bol u usnama, periodontitis, analna fisura, promjene uobičajenog rada crijeva, proktalgija, abnormalna stolica  |
| Hepatobilijarni poremećaji  | Često  | Abnormalnе koncentracije jetrenih enzima\*  |
| Povremeno  | Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre), hepatitis\*, holestaza  |
| Rijetko  | Insuficijencija jetre, hepatomegalija, Budd-Chiari-jev sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepatičko krvarenje, holelitijaza  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva  | Često  | Osip\*, pruritus\*, eritem, suha koža  |
| Povremeno  | Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, toksična epidermalna nekroliza#, Stevens-Johnsonov sindrom#, dermatitis\*, poremećaj dlake\*, petehije, ekhimoza, lezije kože, purpura, kožni noduli\*, psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus#, akne\*, plikovi\*, poremećaj pigmentacije\*  |
| Rijetko  | Kožna reakcija, Jessner-ova limfocitna infiltracija, palmarno plantarni sindrom eritrodisestezije, potkožno krvarenje, *Livedo reticularis*, kožna induracija, papule, reakcija fotoosjetljivosti, seboreja, hladan znoj, nespecifični kožni poremećaj, eritroza, kožni čirevi, poremećaj noktiju  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva  | Vrlo često  | Mišićno-koštana bol\*  |
| Često  | Mišićni spazmi\*, bol u ekstremitetima, mišićna slabost  |
| Povremeno  | Mišićni trzaji, oticanje zglobova, artritis\*, ukočenost zglobova, miopatije\*, osjećaj težine  |
| Rijetko  | Rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, izljev u zglobovima, bol u vilici, poremećaj kostiju, infekcije i upale mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva\*, sinovijalna cista |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema | Često  | Oštećenje funkcije bubrega\*  |
| Povremeno  | Akutna insuficijencija bubrega, hronična insuficijencija bubrega\*, infekcija mokraćnog sistema\*, znaci i simptomi poremećaja urinarnog trakta\*, hematurija\*, retencija mokraće, poremećaj mokrenja\*, proteinurija, azotemija, oligurija\*, polakizurija  |
| Rijetko  | Iritacija bešike  |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki  | Povremeno  | Vaginalno krvarenje, genitalna bol\*, erektilna disfunkcija  |
| Rijetko  | Poremećaj testisa\*, prostatitis, poremećaj dojki kod žena, osjetljivost epididimisa, epididimitis, pelvični bol, ulceracija na vulvi  |
| Kongenitalni, nasljedni i genetski poremećaji  | Rijetko  | Aplazija, gastrointestinalne malformacije, ihtioza  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene  | Vrlo često  | Pireksija\*, umor, astenija   |
| Često  | Edemi (uključujući periferne), drhtavica, bol\*, malaksalost\*  |
| Povremeno | Pogoršanje opšteg fizičkog zdravlja\*, edem lica\*, reakcija na mjestu primjene\*, poremećaj sluznice\*, bol u grudima, poremećaj hodanja, osjećaj hladnoće, ekstravazacija\*, komplikacije povezane sa kateterom\*, promjene u osjećaju žeđi\*, nelagoda u grudima, osjećaj promjene temperature tijela\*, bol na mjestu primjene\* |
| Rijetko | Smrt (uključujući iznenadnu), multiorganska insuficijencija, krvarenje na mjestu primjene\*, hernija (uključujući hijatus)\*, poremećaj zarastanja\*, upala, flebitis na mjestu primjene\*, osjetljivost, ulkus, iritabilnost, bol u grudima ne-srčanog porijekla, bol na mjestu katetera, osjećaj stranog tijela  |
| Laboratorijskaispitivanja | Često  | Smanjenje tjelesne mase  |
| Povremeno  | Hiperbilirubinemija\*, abnormalan nalaz proteina\*, povećana tjelesna težina, abnormalne analize krvi\*, povećana koncentacija C-reaktivnog proteina  |
| Rijetko  | Abnormalne vrijednosti gasova u krvi\*, abnormalnosti na elektrokardiograma (uključujući produženje QT intervala)\*, abnormalne vrijednsti INR-a\*, snižen pH želuca, povećana agregacija trombocita, povišene vrijednosti troponina I, identifikacija virusa i serologija\*, abnormalnosti prilikom analize urina\*  |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije  | Povremeno  | Pad, kontuzija  |
|  | Rijetko  | Reakcije na mjestu transfuzije, prelomi\*, rigor\*, ozljeda lica, ozljeda zgloba\*, opekline, laceracija, proceduralna bol, radijacijske ozljede\*  |
| Operativni i medicinski postupci  | Rijetko  | Aktivacija makrofaga   |

\*Grupisanje više od jednog MedDRA preporučenog medicinskog termina.

#Neželjena djelovanja nakon stavljanja lijeka u promet

*Mantle ćelijski limfom (MCL)*

Bezbjednosni profil bortezomiba kod 240 pacijenata sa MCL-om liječenih sa 1,3 mg/m2 bortezomiba u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP), u poređenju sa 242 pacijenta liječenih rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R-CHOP] bio je relativno konzistentan sa onom zapaženom kod pacijenata sa multiplim mijelomom sa glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatna identifikovana neželjena djelovanja povezana sa primjenom kombinovanog liječenja (BR-CAP) bile su infekcija hepatitisom B (< 1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slične incidence ovih događaja u obje grupe, ukazale su na to da se ova neželjena djelovanja ne mogu pripisati samom bortezomibu. Značajne razlike u studijama kod populacije pacijenata sa MCL u odnosu na ispitivanja sa pacijentima sa multiplim mijelomom su bile ≥ 5% veća incidenca hematoloških neželjenih djelovanja (neutropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji dlakavosti.

Neželjena djelovanja identificirana poput onih sa incidencom ≥ 1%, slične ili veće incidence u BR-CAP grupi sa barem mogućom ili vjerovatnom uzročnom povezanošću sa komponentama grupe BR-CAP, navedene su u Tablici 8 ispod. Takođe su uključena neželjena djelovanja identifikovane u grupi BR-CAP za koje su ispitivači smatrali da imaju barem moguću ili vjerovatnu uzročnu povezanost sa bortezomibom na temelju istorijskih podataka u ispitivanjima multiplog mijeloma.

Neželjena djelovanja u daljem tekstu navedene su prema klasifikaciji organskih sistema i grupi učestalosti.

Učestalost se definiše kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjena djelovanja su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Temelj za izradu tablice 8 bila je verzija 16 MedDRAe.

*Tablica 8: Neželjena djelovanja kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom liječenih sa BR-CAP u kliničkiim ispitivanjima*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasifikacija organskih sistema**  | **Incidenca**  | **Neželjena djelovanja** |
| Infekcije i infestacije  | Vrlo često  | Pneumonija\*  |
| Često   | Sepsa (uključujući septički šok)\*, herpes zoster (uključujući diseminovani i oftalmički), herpes virus infekcija \*, bakterijske infekcije\*, infekcija gornjih/donjih dišnih puteva\*, gljivična infekcija\*, herpes simpleks\*  |
| Povremeno  | Hepatitis B, infekcija\*, bronhopneumonija  |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema  | Vrlo često  | Trombocitopenija\*, febrilna neutropenija, neutropenija\*, leukopenija\*, anemija\*, limfopenija\*  |
| Povremeno  | Pancitopenija\*  |
| Poremećaji imunološkog sistema  | Često  | Preosjetljivost\*  |
| Povremeno  | Anafilaktička reakcija  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane  | Vrlo često  | Smanjeni apetit  |
| Često   | Hipokalijemija\*, abnormalna vrijednost glukoze u krvi\*, hiponatrijemija\*, dijabetes melitus\*, retencija tečnosti  |
| Povremeno  | Sindrom lize tumora  |
| Psihijatrijski poremećaji  | Često  | Poremećaji i smetnje spavanja\*  |
| Poremećaji nervnog sistema  | Vrlo često  | Periferna senzorna neuropatija, disestezija\*, neuralgija\*  |
| Često   | Neuropatije\*, motorna neuropatija\*, gubitak svijesti (uključujući sinkopu), encefalopatija\*, periferna senzornomotorna neuropatija, vrtoglavica\*, poremećaj ukusa\*, neuropatija autonomnog nervnog sistema  |
| Povremeno  | Neravnoteža autonomnog nervnog sistema  |
| Poremećaji oka  | Često  | Abnormalan vid\*  |
| Poremećaji uha i labirinta | Često  | Disakuzija (uključujući tinitus)\*  |
| Povremeno  | Vertigo\*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće i uključujući gluvoću)  |
| Srčani poremećaji  | Često  | Fibrilacija srca (uključujući atrijalnu), aritmija\*, insuficijencija srca (uključujući insuficijenciju lijeve i desne komore)\*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija\*  |
| Povremeno  | Kardiovaskularni poremećaj (uključujući kardiogeni šok)  |
| Vaskularni poremećaji | Često  | Hipertenzija\*, hipotenzija\*, ortostatska hipotenzija  |
| Respiratorni,torakalni imedijastinalniporemećaji | Često  | Dispneja\*, kašalj\*, štucanje  |
| Povremeno  | Akutni respiratorni distres sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, plućni edem (uključujući akutni) |
| Gastrointestinalniporemećaji | Vrlo često  | Mučnina i simptomi povraćanja\*, proliv \*, stomatitis\*, konstipacija  |
| Često  | Gastrointestinalno krvarenje (uključujući mukozno)\*, distenzija abdomena, dispepsija, orofaringealna bol \*, gastritis\*, ulceracije u ustima\*, nelagoda u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna upala\*, bol u abdomenu (uključujući gastrointestinalnu bol i bol slezene)\*, poremećaj u ustima\*  |
| Povremeno  | Kolitis (uključujući clostridium difficile)\*  |
| Hepatobilijarni poremećaji  | Često  | Hepatotoksičnost (uključujući poremećaj jetre)  |
| Povremeno  | Insuficijencija jetre  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva  | Vrlo često  | Poremećaj dlakavosti\*  |
| Često  | Pruritus\*, dermatitis\*, osip\*  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva  | Često  | Mišićni spazmi\*, mišićno-koštana bol\*, bol u ekstremitetima  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema  | Često  | Infekcija mokraćnog sistema\*  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene  | Vrlo često  | Pireksija\*, umor, astenija   |
| Često  | Edem (uključujući periferni), drhtavica, reakcija na mjestu primjene\*, malaksalost\*  |
| Laboratorijska ispitivanja  | Često  | Hiperbilirubinemija\*, abnormalan nalaz analize proteina\*, smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina  |

\* Grupisanje više od jednog MedDRA preporučenog medicinskog termina.

Opis odabranih neželjenih djelovanja

*Reaktivacija virusa herpes zoster*

Multipli mijelom

Antivirusna profilaksa primijenjena je kod 26% pacijenata u grupi koja je primala G+M+P. Incidenca javljanja herpes zostera u grupi pacijenata koja je primala G+M+P bila je 17% kod onih koji nisu dobili antivirusnu profilaksu, u poređenju sa 3% koji su dobili antivirusnu profilaksu.

Mantle ćelijski limfomom

Antivirusna profilaksa bila je primijenjena kod 137 od 240 pacijenata (57%) u BR-CAP grupi. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima u BR-CAP grupi bila je 10,7% za pacijente kojima nije bila primijenjena antivirusna profilaksa u poređenju sa 3,6% za pacijente kojima je primijenjena antivirusna profilaksa (pogledati dio 4.4).

*Reaktivacija hepatitis B virusa (HBV) i infekcija*

Mantle ćelijski limfom

HBV infekcija sa smrtnim ishodima pojavila se kod 0,8% (n=2) pacijenata u grupi koja nije liječena bortezomibom (R-CHOP grupi: rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon;) i kod 0,4% (n=1) pacijenata koji su primali bortezomib u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (BR-CAP). Ukupna incidenca infekcija hepatitisom B bila je slična kod pacijenata liječenih sa BR-CAP i liječenih sa R-CHOP (0,8% odnosno 1,2%).

*Periferna neuropatija u kombinovanim režimima doziranja*

Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je bortezomib primijenjen kao uvodno liječenje u kombinaciji sa deksametazonom (ispitivanje IFM-2005-01), i deksametazon-talidomidom (ispitivanje MMY-3010), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja prikazana je u Tablici 9 dole:

Tablica 9: *Incidenca periferne neuropatije tokom uvodnog liječenja u odnosu na toksičnost i prekid liječenja zbog periferne neuropatije*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | IFM-2005-01 | MMY-3010 |
| VDDx(N=239) | BDx(N=239) | TDx(N=126) | BTDx(N=130) |
| Incidenca PN (%)Svi stepeni PN≥ Stepen 2 PN≥ Stepen 3 PN | 31< 1 | 15105 | 1220 | 45315 |
| Prekid terapije zbog PN (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; BDx=bortezomib, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; BTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

Napomena: Periferna neuropatija uključuje sljedeće termine: periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija i polineuropatija.

Mantle ćelijski limfom

U ispitivanju LYM-3002 u kojem je bortezomib primijenjen sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja prikazana je u Tablici 10 ispod:

*Tablica 10:* *Incidenca periferne neuropatije u ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu liječenja zbog periferne neuropatije*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | BR-CAP (N=240) | R-CHOP (N=242)  |
| Incidenca PN (%)  |  |  |
| Svi stepeni PN  | 30 | 29 |
| ≥ Stepen 2 PN  | 18 | 9 |
| ≥ Stepen 3 PN | 8 | 4 |
| Prekid terapije zbog PN (%)Prekid radi PN (%)  | 2  | < 1  |

BR-CAP=bortezomib, rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin i prednizon; R-CHOP= rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon; PN=periferna neuropatija

Periferna neuropatija uključuje sljedeće termine: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija i periferna senzorno-motorna neuropatija

*Stariji pacijenti sa MCL-om*

42,9% pacijenata u grupi pacijenata koji su primali BR-CAP bilo je starosti od 65-74 godina, i 10,4% pacijenta je bilo starosti ≥ 75 godina. Iako su pacijenti starosti ≥ 75 godina iz obje grupe (BR-CAP i R-CHOP) lošije podnosili terapiju, ozbiljni neželjeni događaji su bili 68% u grupi sa BR-CAP u odnosu na 42% u R-CHOP grupi.

*Značajne razlike u bezbjednosnom profilu bortezomiba primijenjenog kao monoterapija subkutano u odnosu na intravensku primjenu*

U kliničkoj studiji faze III pacijenti koji su primali bortezomib subkutano u poređenju sa pacijentima iz grupe koji su ga primali intravenski, ukupno su imali 13% nižu incidencu neželjenih djelovanja toksičnosti stepena 3 ili više, koje su proizašle iz liječenja kao i 5% nižu incidencu obustave terapije bortezomiba. Cjelokupna incidenca proliva, bolova u gastrointestinalnom sistemu i abdomenu, astenije, infekcija gornjeg respiratornog trakta i perifernih neuropatija bila je 12 do 15% niža u grupi koja je lijek primala subkutano u poređenje sa grupom pacijenata koji su primali lijek intravenski. Takođe, incidenca perifernih neuropatija toksičnosti stepena 3 ili više bila je 10% niža, a stopa prekida primjene lijeka zbog perifernih neuropatija 8% niža pri subkutanoj, nego pri intravenskoj primjeni lijeka.

Šest posto pacijenata imalo je neželjena djelovanja na mjestu subkutane primjene, uglavnom crvenilo. Reakcije su se u prosjeku povukle nakon 6 dana, a kod dva pacijenta bila je potrebna promjena doze. Dva (1%) pacijenta su imali teške reakcije i to: 1 slučaj pruritusa i 1 slučaj crvenila.

Incidenca smrtnih slučajeva tokom liječenja bila je 5% u grupi koja je lijek dobijalasubkutano i 7% kada je lijek primjenjivan intravenski. Incidenca smrtnih ishoda zbog „progresije bolesti“ bila je 18% u grupi koja je lijek dobijala subkutano i 9% u grupi koja je lijek dobijala intravenski.

*Ponavljanje liječenja kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma*

U ispitivanju u kojem je liječenje bortezomibom primijenjeno ponovo kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma, koji su prethodno imali barem parcijalni odgovor na režim liječenja koji je uključivao bortezomib, najčešće neželjenа dejstvа svih stepena koja su se javiljala kod najmanje 25% pacijenata bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), proliv (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih stepena bila je uočena kod 40%, a periferna neuropatija stepena ≥ 3 bile je uočena kod 8,5% pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili

posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Kod pacijenata je prekomjerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa akutnim početkom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa smrtnim ishodima. Za pretklinička farmakološka ispitivanjima kardiovaskularne bezbjednosti, pogledati dio 5.3.

Specifičan antidot kod predoziranja bortezomibom nije poznat. U slučaju predoziranja potrebno je pratiti vitalne znakove pacijenata i pružiti odgovarajuće suportivne mjere za održavanje krvnog pritiska (na primjer, nadoknada tečnosti, primjeniti vazokonstiktorne i/ili inotropne lijekove) i tjelesne temperature (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa**: Antineoplastični lijekovi, ostali antineoplastici,

ATC oznaka: L01XG01.

Mehanizam djelovanja

Bortezomib je inhibitor proteazoma. On je specifično sintetisan kako bi inhibirao himotripsinu sličnu aktivnost kod 26S proteazoma u ćelijama sisara. 26S proteazom je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitarne proteine. Put ubikvitin-proteazom igra ključnu ulogu u regulaciji metabolizma specifičnih proteina i tako održava homeostazu unutar ćelija. Inhibicija 26S proteazoma sprječava ovu ciljnu proteolizu i djeluje na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazome. U koncentraciji od 10 µM, bortezomib ne inhibira niti jedan od brojnih ispitivanih receptora i proteaza i pokazuje više nego 1500 puta veću selektivnost prema proteazomima nego prema sljedećem enzimu prema kojem ima afinitet. Kinetika inhibicije proteazoma ocjenjivana je *in vitro* i pokazalo se da se bortezomib disocira od proteazoma uz t½ od 20 minuta, pokazujući tako da je inhibicija proteazoma bortezomibom reverzibilna.

Bortezomibom posredovana inhibicija proteazoma utiče na ćelije raka na više načina, uključujući bez ograničenja, i promjenu regulatornih proteina koji kontrolišu progresiju ćelijskog ciklusa i aktivaciju nuklearnog faktora kappa B (NF-kB). Inhibicija proteazoma rezultira zaustavljanjem ćelijskog ciklusa i apoptozom. NF-kB je transkripcijski faktor čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorigeneze, uključujući rast i preživljavanje ćelija, angiogenezu, interakcije između ćelija i metastaze. Kod mijeloma, bortezomib utiče na sposobnost interakcije ćelija mijeloma sa mikrookruženjem koštane srži.

Eksperimenti su pokazali da je bortezomib citotoksičan za razne vrste ćelija raka i da su ćelije raka osjetljivije od normalnih ćelija na proapoptotičke efekte inhibicije proteazoma. Bortezomib smanjuje rast tumora *in vivo* u mnogim pretkliničkim modelima tumora, uključujući multipli mijelom.

Podaci ispitivanja *in vitro*, *ex-vivo* i na životinjskim modelima pokazuju da bortezomib povećava diferencijaciju i aktivnost osteoblasta i inhibira funkciju osteoklasta. Ti su efekti primijećeni kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su imali uznapredovalu osteolitičku bolest i liječili se bortezomibom.

Klinička efikasnost kod prethodno neliječenih pacijenata sa multiplim mijelomom

Prospektivno, međunarodno, randomizirano (1:1) kliničko ispitivanje faze III otvorenog tipa (MMY-3002 VISTA) koje je uključilo 682 pacijenata, sprovedeno je da bi se utvrdilo da li bortezomib (1,3 mg/m2 primijenjen intravenskom injekcijom) u kombinaciji sa melfalanom (9 mg/m2) i prednizonom (60 mg/m2) će dovesti do usporavanja vremena do progresije bolesti (TTP od engl. *time to progression*) u poređenju sa melfalanom (9 mg/m2) i prednizonom (60 mg/m2) kod prethodno neliječenih pacijenata sa multiplim mijelomom. Liječenje je primjenjivano tokom najviše 9 ciklusa (približno 54 nedjelje) i prekinuto je u početnoj fazi zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Prosječna starost pacijenata u ispitivanju bila je 71 godina, 50% bili su muškarci, 88% uključenih u studiju bili su bijele rase a prosječan rezultat funkcionalnog stanja po Karnofsky za pacijente je bio 80. Pacijenti su imali mijelom IgG/IgA/lakog lanaca u 63%/25%/8% slučajeva, prosječna vrijednost hemoglobina je bila od 105 g/l i prosjek broja trombocita 221,5 x 109/l. Sličan procenat pacijenata je imao klirens kreatinina ≤ 30 mL/min (po 3% u svakoj od grupa).

U vrijeme unaprijed planirane privremene analize postignut je primarni parameter ishoda, vrijeme do progresije, te je pacijentima u M+P grupi studije bilo ponuđeno liječenje B+M+P. Prosječno praćenje je iznosilo 16,3 mjeseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljavanju je urađeno nakon srednjeg vremena praćenja od 60,1 mjeseci. Primijećeno je statistički značajno veće preživljavanje u grupi liječenoj lijekovima B+M+P (HR=0,695; p=0,00043) usprkos naknadnim terapijama koje se zasnivaju na bortezomibu. Srednje vrijeme preživljavanja za grupu koja je primala B+M+P bilo je 56,4 mjeseci u odnosu na 43,1 za grupu koja je primala M+P. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tablici 11.

*Tablica 11: Rezultati efikasnosti nakon finalnog ažuriranja podataka o preživljavanju u kliničkom ispitivanju VISTA*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ishod efikasnosti**  | **B+M+P****n=344** | **M+P****n=338** |
| **Vrijeme do progresije** Događaji n (%)  | 101 (29) | 152 (45) |
| Medijanaa (95% CI)  | 20,7 mjeseci(17,6; 24,7) | 15,0 mjeseci(14,1; 17,9) |
| Omjer rizikab (95% CI)  | 0,54(0,42; 0,70) |
| p-vrijednostc  | 0,000002 |
| **Preživljavanje bez progresije bolesti** Događaji n (%)  | 135 (39) | 190 (56) |
| Medijanaa (95% CI)  | 18,3 mjeseca(16,6; 21,7) | 14,0 mjeseci(11,1; 15,0) |
| Omjer rizikab (95% CI)  | 0,61(0,49; 0,76) |
| p-vrijednostc | 0,00001 |
| **Ukupno preživljavanje\*** Događaji (smrti) n (%)  | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Medijanaa (95% CI)  | 56,4 mjeseca(52,8; 60,9) | 43,1 mjesec(35,3; 48,3) |
| Omjer rizikab (95% CI)  | 0,695(0,567; 0,852) |
| p-vrijednostc | 0,00043 |
| **Stopa odgovora** populacijae n = 668  | n=337 | n=331 |
| CRf n (%)  | 102 (30) | 12 (4) |
| PRf n (%)  | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%)  | 5 (1) | 0 |
| CR+PRf n (%)  | 238 (71) | 115 (35) |
| p-vrijednostd  | < 10-10 |
| **Smanjenje serumskog M proteina** populacijag n=667  | n=336 | n=331 |
| >=90% n (%)  | 151 (45) | 34 (10) |
| **Vrijeme do prvog odgovora u CR + PR**  |  |
| Medijana  | 1,4 mjeseca | 4,2 mjeseca |
| **Medijanaa trajanja odgovora**  |  |
| CRf  | 24,0 mjeseca | 12,8 mjeseci |
| CR+PRf | 19,9 mjeseci | 13,1 mjesec |
| **Vrijeme do sljedeće terapije** događaji n (%)  | 224 (61,5) | 260 (76,9) |
| Medijanaa (95% CI) | 27,0 mjeseci(24,7; 31,1) | 19,2 mjeseci(17,0; 21,0) |
| Omjer rizikab (95% CI)  | 0,557(0,462; 0,671) |
| p-vrijednost  | < 0,000001 |

a Kaplan-Meierova analiza

b Procjena omjera rizika (HR) temelji se na Cox-ovom modelu proporcionalnog rizika prilagođenom prema faktorima stratifikacije: ß2-mikroglobulinu, albuminu i regiji. Odnos rizika manji od 1 pokazuje da VMP ima prednost

c Nominalna p-vrijednost utemeljena na stratificiranom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije: ß 2-mikroglobulina, albumina i regije

d p-vrijednost za stopu odgovora (CR+PR) iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođenog za faktore stratifikacije

e Populacija sa odgovorom uključuje pacijente koji imaju mjerljivu bolest na početku ispitivanja

f CR=Kompletni odgovor; PR=Parcijalni odgovor. EBMT kriteriji

g Svi randomizirani pacijenti sa sekrecijskom bolešću

\* Ažurirano preživljavanje na temelju srednjeg vremena trajanja praćenja od 60,1 mjesec

CI=Interval pouzdanosti

*Pacijenti koji ispunjavaju kriterijume za transplantaciju matičnih ćelija*

Dva randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) sprovedena su radi utvrđivanja bezbjednosti i efikasnosti primjene bortezomiba u dvostrukoj ili trostrukoj kombinaciji sa drugim hemoterapeuticima, kao uvodno liječenje prije transplantacije matičnih ćelija kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01 bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom [BDx, n=240] upoređen je sa vinkristinom-doksorubicinom-deksametazonom [VDDx, n=242]. Pacijenti u BDx grupi primili su četiri ciklusa od po 21 dan, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m2 primijenjen intravenski dva puta nedjeljno 1., 4., 8. i 11. dana) i oralni deksametazon (40 mg/dan od 1. do 4. i 9. do 12. dana, u 1. i 2. ciklusu, te 1. do 4. dan u 3. i 4. ciklusu).

Autologne transplantate matičnih ćelija primilo je 198 (82%) pacijenata u VDDx grupi, odnosno 208 (87%) pacijenata u BDx grupi; većina pacijenata prošla je jednu transplantaciju. Demografske karakteristike pacijenata te osnovne karakteristike bolesti bile su slične u obje terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata u ispitivanju bila je 57 godina, 55% bili su muškarci i 48% pacijenata imalo je citogenetiku visokog rizika. Medijana trajanja liječenja bila je 13 nedjelja za grupu VDDx i 11 nedjelja za BDx grupu. Medijana broja ciklusa koje su primile obje grupe bila je 4. Primarni parameter praćenja efikasnosti ispitivanja bio je post-indukcijska stopa odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR bila je uočena u korist grupe koja je primala bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivale su posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti prikazani su u Tablici 12.

*Tablica 12: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja IFM-2005-01*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametri ishoda**  | **BDx** | **VDDx** | **OR; 95% CI; P vrijednosta** |
| **IFM-2005-01**  | N=240 (ITTpopulacija) | N=242 (ITT populacija) |  |
| *RR (Postindukcijska)* \*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); 0,0032,18 (1,46; 3,24); < 0,001 |
| *RR (Posttransplantacijska)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); 0,0011,34 (0,87; 2,05); 0,179 |

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=Populacija pacijenata sa namjerom liječenja; RR=stopa odgovora; B=bortezomib; BDx=Bortezomib, deksametazon; VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VGPR=vrlo dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda.

\* Primarni parametri ishoda

a  OR za stope odgovora temeljeno na Mantel-Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti temeljeno na Cochran Mantel-Haenszelovog testa.

b Odnosi se na stope odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike koji su prošli drugu transplantaciju (42/240 [18% ] u BDx grupi i 52/242 [21%] u VDDx grupi ).

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži B.

U ispitivanju MMY-3010 uvodno liječenje bortezomibom u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom [BTDx, n=130] upoređeno je sa liječenjem talidomidom-deksametazonom [TDx, n=127]. Pacijenti u BTDx grupi primili su šest ciklusa od 4 nedjelje, od kojih je svaki uključivao bortezomib (1,3 mg/m2 primijenjen dva puta na nedjeljno, 1., 4., 8. i 11. dana, nakon čega je uslijedio sedamnaestodnevni period odmora od 12. do 28. dana), deksametazon (40 mg primijenjen oralno od 1. do 4. i 8. do 11. dana) i talidomid (primijenjen oralno 50 mg na dan 1.-14., doza povišena na 100 mg 15.-28. dana, a nakon toga na 200 mg na dan).

Jednu autolognu transplantaciju matičnih ćelija je urađena kod 105 (81%) pacijenata, odnosno 78 (61%) pacijenata u BTDx i TDx grupi. Demografske karakteristike pacijenata i osnovne karakteristike bolesti bile su slične u obje terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata u grupi BTDx bila je 57 godina, odnosno 56 godina u TDx grupi, 99% naspram 98% pacijenata bili su bijele rase, a 58% naspram 54% bili su muškarci. U BTDx grupi 12% pacijenata bili su citogenetički svrstani u grupu visokog rizika naspram 16% pacijenata u TDx grupi. Medijana trajanja liječenja bila je 24,0 nedjelje, a medijana broja primljenih ciklusa liječenja bila je 6,0 i bila je kozistentna u terapijskim grupama.

Primarni parametri praćenja efikasnosti ispitivanja bile su postindukcijske i posttransplantacijske stope odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika CR+nCR uočena je u korist grupe sa bortezomibom u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključile su preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti prikazani su u Tablici 13.

*Tablica 13: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja MMY-3010*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametri ishoda**  | **BTDx** | **TDx** | **OR; 95% CI; P vrijednosta** |
| **MMY-3010**  | N=130(ITT populacija) | N=127(ITT populacija) |  |
| *\*RR (Postindukcijska)* 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); < 0,001a3,46 (1,90; 6,27); < 0,001a |
| *\*RR (Posttransplantacijska)* 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); 0,001a2,66 (1,55; 4,57); < 0,001a |

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora; ITT=populacija pacijenata sa namjerom liječenja; RR=stopa odgovora; B=bortezomib; BTDx=bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR=omjer izgleda;

\* Primarni parametri ishoda

a OR za stope odgovora temeljeno na Mantel Haenszel procjeni zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice; p-vrijednosti Cochran Mantel Haenszelovog testa.

Napomena: OR > 1 ukazuje na prednost za uvodno liječenje koje sadrži B

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

Bezbjednost i efikasnost primjene bortezomiba (primijenjenog intravenski) u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m2 procjenjivane su u 2 ispitivanja: randomiziranom, komparativnom ispitivanju faze III (APEX), u poređenju sa deksametazonom (Dex), kod 669 pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije i ispitivanju faze II sa jednom grupom od 202 pacijenta sa relapsom i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje 2 linije terapije i kod kojih je bolest napredovala za vrijeme posljednje terapije.

U ispitivanju faze III, liječenje bortezomibom značajno je produžilo vrijeme do progresije bolesti dovelo do značajno produženog preživljavanja i značajno veće stope odgovora, u poređenju sa liječenjem deksametazonom (pogledati Tablicu 14) i to kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno primili 1 liniju terapije. Kao posljedica unaprijed planirane privremene analize, grupi koja je primala deksametazon liječenje je zaustavljeno na preporuku komiteta za praćenje podataka i svim je pacijentima randomizovanim da primaju deksametazon nakon toga ponuđeno liječenje bortezomibom bez obzira na stanje bolesti. Zbog ovog ranog prelaska na drugi lijek, medijana trajanja praćenja preživjelih pacijenata bila je 8,3 mjeseca. I kod pacijenata koji su bili refraktorni na zadnje prethodno liječenje i kod onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljavanje bilo je značajno duže i stopa odgovora bila je značajno veća u grupi koja je primala bortezomib.

Od 669 uključenih pacijenata, 245 (37%) bilo je starosti od 65 godina ili starije. Parametri odgovora kao i TTP ostali su značajno bolji u grupi koja je primala bortezomib nezavisno od starosti. Bez obzira na nivoe ß2-mikroglobulina na početku ispitivanja, svi parametri efikasnosti (vrijeme do progresije i ukupno preživljavanje, kao i stopa odgovora) bili su značajno bolji u grupi koja je primala bortezomib.

U populaciji sa refraktornom bolešću u ispitivanju faze II, odgovore na liječenje utvrdilo je nezavisni Odbor za procjenu, a odgovor je procjenjivan prema kriterijuma Europske grupe za transplantaciju koštane srži. Medijana preživljavanja svih uključenih pacijenata bila je 17 mjeseci (raspon <1 do 36+ mjeseci). Ovo je preživljavanje, je bilo veće od medijane preživljavanja od šest do devet mjeseci koje su očekivali konsultanti-klinički istraživači kod populacije sličnih pacijenata. Prema rezultatima multivarijantnoj analizi, stopa odgovora nije zavisila od vrste mijeloma, opšteg stanja pacijenata, statusa delecije hromosoma 13 ili broja i vrste prethodnih terapija. Pacijenti koji su prethodno primili 2 do 3 terapijske linije imali su stopu odgovora od 32% (10/32), a pacijenti koji su prethodno primili više od 7 terapijskih linija imali su stopu odgovora od 31% (21/67).

*Tablica 14: Sažetak ishoda bolesti u ispitivanjima faze III (APEX) i faze II*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Faza III** | **Faza III** | **Faza III** | **Faza II** |
|  | **Svi pacijenti** | **1 linija prethodnog liječenja** | **> 1 linije prethodnog liječenja** | **≥ 2 prethodne linije** |
| **Odnos događaja i vremena** | **B****n=333a** | **Dex** **n=336 a** | **B****n=132 a** | **Dex** **n=119 a** | **B****n=200 a** | **Dex** **n=217 a** | **B****n=202 a** |
| TTP, dani [95% CI] | 189b [148, 211] | 106 b[86, 128] | 212d [188, 267] | 169 d [105, 191] | 148 b [129, 192] | 87 b[84, 107] | 210[154, 281] |
| 1 godina preživljavanja, % [95% CI] | 80 d [74,85] | 66 d [59,72] | 89 d [82,95] | 72 d [62,83] | 73 [64,82] | 62 [53,71] | 60 |
| **Najbolji odgovor (%)** | **B****n=315c** | **Dex** **n=312 c** | **B****n=128** | **Dex****n=110** | **B** **n=187** | **Dex** **n=202** | **B****n=193** |
| CR | 20 (6) b | 2 (<1) b | 8 (6) | 2 (2) | 12 (6) | 0 (0) | (4)\*\* |
| CR+nCR | 41 (13) b | 5 (2) b | 16 (13) | 4 (4) | 25 (13) | 1 (< 1) | (10)\*\* |
| CR+nCR+PR | 121 (38) b | 56 (18) b | 57 (45) d | 29 (26) d | 64 (34) b | 27 (13) b | (27)\*\* |
| CR+nCR+PR+MR | 146 (46) | 108 (35) | 66 (52) | 45 (41) | 80 (43) | 63 (31) | (35)\*\* |
| **Medijana trajanja**dani(mjeseci) | 242 (8,0) | 169 (5,6) | 246 (8,1) | 189 (6,2) | 238 (7,8) | 126 (4,1) | 385\* |
| **Vreme do****odgovora****CR + PR (dani)** | **43** | **43** | **44** | **46** | **41** | **27** | **38\*** |

a Populacija pacijenata sa namjerom liječenja (ITT od engl. *Intent to treat).*

b p-vrijednost iz stratificiranog log-rank testa; analiza po liniji liječenja isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima; p < 0,0001

c Populacija sa terapijskim odgovorom uključuje pacijente koji su imali mjerljivu bolesti na početku liječenja i primili su najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka.

d p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa prilagođena za faktore stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju po prethodnim liječenjima

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

TTP-Vrijeme do progresije bolesti CI=Interval pouzdanosti B=bortezomib; Dex=deksametazon

CR=Kompletni odgovor; nCR=blizu kompletnog odgovora PR=Parcijalni odgovor; MR=Minimalni odgovor

U ispitivanju faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalni terapijski odgovor kod liječenja samo bortezomibom mogli su primiti visoku dozu deksametazona zajedno sa bortezomibom. Prema planu ispitivanja, pacijenti su mogli primiti deksametazon ako je njihov odgovor na liječenje samo bortezomibom bio slabiji od optimalnog. Ukupno je 74 pacijenta, koje je bilo moguće procijeniti, primilo deksametazon u kombinaciji sa bortezomibom. Osamnaest posto pacijenata postiglo je odgovor ili je imalo poboljšan odgovor [MR (11%) ili PR (7%)] uz kombinovano liječenje.

*Klinička efikasnost pri subkutanoj primjeni bortezomiba kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma/refraktornim multiplim mijelomom*

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju neinferiornosti faze III upoređivana je efikasnost i bezbjednost subkutane primjene bortezomiba u odnosu na intravensku primjenu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 222 pacijenta sa relapsom multiplog mijeloma/refraktornim multiplim mijelomom, koji su randomizirani u odnosu od 2:1 i primali 1,3 mg/m2 bortezomiba subkutano ili intravenski kroz 8 ciklusa liječenja. Pacijentima kod kojih nije zabilježen optimalan odgovor (manje od potpunog odgovora [CR, od engl. *Complete Response*]) na liječenje bortezomibom u monoterapiji nakon 4 ciklusa bilo je dozvoljeno da primaju deksametazon u dozi od 20 mg dnevno na dan primjene i dan nakon primjene bortezomiba. Pacijenti sa početnim nivoom periferne neuropatije stepena ≥ 2 ili brojem trombocita < 50 000/µl isključeni su iz ispitivanja. Odgovor je procijenjen kod ukupno 218 pacijenata.

U ovom ispitivanju je postignut primarni parameter ishoda, odnosno neinferiornost stope odgovora (CR+PR) nakon 4 terapijska ciklusa bortezomiba u monoterapiji primijenjenog subkutano kao i intravenski, a ona je iznosila 42% u obje grupe. Dodatno, sekundarni parametar praćenja efikasnosti povezan sa odgovorom i vremenom do događaja, pokazale su konzistentne rezultate za subkutanu i intravensku primjenu (Tablica 15).

*Tablica 15: Sažetak analize efikasnosti uporedbe subkutane i intravenske primjene bortezomiba*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **bortezomib****primjenjen intravenski** |  | **bortezomib****primjenjen subkutano** |
| **Populacija procijenjivana na odgovor**  | **n=73** |  | **n=145** |
| **Stopa odgovora nakon 4 ciklusa n (%)**  |  |  |  |
| ORR (CR + PR)  | 31 (42) |  | 61 (42) |
| p-vrijednosta  |  | 0,00201 |  |
| CR n (%)  | 6 (8) |  | 9 (6) |
| PR n (%)  | 25(34) |  | 52 (36) |
| nCR n (%)  | 4 (5) |  | 9 (6) |
| **Stopa odgovora nakon 8 ciklusa n (%)b** |  |  |  |
| ORR (CR + PR)  | 38 (52) |  | 76 (52) |
| p-vrijednosta  |  | 0,0001 |  |
| CR n (%)  | 9 (12) |  | 15 (10) |
| PR n (%)  | 29 (40) |  | 61 (42) |
| nCR n (%)  | 7 (10) |  | 14 (10) |
| **Populacija sa namjerom liječenja** (engl. *Intention to Treat Population*) | **n=74** |  | **n=148** |
| **TPP, mjeseci**  | 9,4 |  | 10,4 |
| (95% CI)  | (7,6; 10,6) |  | (8,5; 11,7) |
| Omjer rizika (9,5% CI)c  |  | 0,839 (0,564; 1,249) |  |
| p-vrijednost c |  | 0,38657 |  |
| **Preživljenje bez progresije, mjeseci (%)**  | 8,0 |  | 10,2 |
| (95% CI)  | (6,7; 9,8) |  | (8,1; 10,8) |
| Odnos rizika (9,5% CI) c |  | 0,824 (0,574; 1,183) |  |
| p-vrijednost c |  | 0,295 |  |
| **Cjelokupno jednogodišnje preživljavanje (%)e** (95% CI) | 76,7(64,1; 85,4) |  | 72,6(63,1; 80,0) |

a p-vrijednost je za hipotezu neiferiornosti prema kojoj grupa koja prima lijek subkutano zadržava najmanje 60% stope odgovora u grupi koja prima lijek intravenski

b 222 ispitanika bilo je uključeno u ispitivanje; 221 ispitanik je dobijao bortezomib

c Procjena omjera rizika zasniva se na Cox modelu prilagođenom prema faktorima stratifikacije: ISS stadijum i broj prethodnih linija liječenja.

d Log rank test prilagođen prema faktorima stratifikacije: ISS stadijuma i broj prethodnih linija liječenja.

e Srednje trajanje praćenja je 11,8 mjeseci

*Kombinovano liječenje bortezomibom sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL- MMY-3001)*

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III, sa paralelnim grupama, sprovedeno je sa 646 pacijenata kod kojih je upoređivana bezbjednost i efikasnost bortezomiba u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom u odnosu na monoterapije bortezomibom, kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su barem jednom prethodno liječeni i kod kojih nije došlo do progresije dok su primali antraciklinsko liječenje. Primarni parametar praćenje efikasnosti bilо je vrijeme do progresije (TTP) dok su sekundarni parametri praćenje efikasnosti bile ukupno preživljavanje (OS) ili ukupni stepen odgovora, ORR (CR+PR), prema kriterijima Evropske grupe za krv i transplantaciju koštane srži (EBMT od engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Protokolom definisana prijevremena analiza (temeljena na 249 TTP događaja) bila je okidač za prijevremeni završetak ispitivanja zbog nedostataka efikasnosti. Ova prijevremena analiza je pokazala redukciju TTP rizika za 45 % (95 % CI; 29*-*57 %, p < 0,0001) za pacijente koji su liječeni kombinovanom terapijom bortezomiba i pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom. Medijana TTP-a bila je 6,5 mjeseci za pacijente na monoterapiji bortezomibom u poređenju sa 9,3 mjeseci za pacijente na kombinovanoj terapiji bortezomibom plus pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom. Ovi rezultati, iako nisu potpuno zavrseni, predstavljali su konačnu analizu definisanu planom ispitivanja.

Finalna analiza za ukupno preživljavanje (OS) napravljena nakon medijane praćenja u trajanju od 8,6 godina nije pokazala nikakvu značajnu razliku u OS između dvije liječene grupe. Medijana OS bila je 30,8 mjeseci (95% CI; 25,2-36,5 mjeseci) za pacijente na monoterapiji bortezomibom i 33,0 mjeseca (95% CI; 38,9-37,1 mjeseci) za pacijente na kombinovanom liječenju bortezomibom sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom.

*Kombinovano liječenje bortezomibom sa deksametazonom*

U nedostatku studija u kojima se direktno poredi terapija bortezomiba i bortezomiba u kombinaciji sa deksametazonom kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, sprovedena je statistička analiza odgovarajućih parova radi poređenja rezultata nerandomizirane grupe u kojoj je primjenjen bortezomiba u kombinaciji sa deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045) sa rezultatima koji su dobijeni u grupi na monoterapiji bortezomibom iz različitih ispitivanja faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), za istoj indikaciji.

Analiza odgovarajućih parova je statistička metoda u kojoj se pacijenti u liječenoj grupi (npr. bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti u uporednoj grupi (npr. Bortezomib u monoterapiji) mogu biti upoređivani uzimajući u obzir varijabilne faktore, tako da se ispitanici u ispitivanju individualno uparuju. Na ovaj način se minimiziraju efekti skrivenih varijabilnih faktora kada se procjenjuje efekat liječenja koristeći nerandomizirane podatke.

Identifikovano je 127 odgovarajućih parova. Analiza je pokazala poboljšani ORR (CR+PR) (odnos izgleda 3,769; 95% CI 2,045-6,947; p < 0,001), PFS (odnos hazarda 0,511; 95% CI 0,309-0,845; p=0,008), TTP (odnos hazarda 0,385; 95% CI 0,212-0,698; p=0,001) za bortezomib u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na monoterapiju bortezomibom.

Dostupni su ograničeni podaci o ponovljenom liječenju bortezomibom pri relapsu mulitiplog mijeloma. Otvoreno ispitivanje faze II sa jednom grupom, MMY-2036 (RETRIEVE), sprovedeno je kako bi se utvrdile efikasnost i bezbjednost ponovljenog liječenja bortezomibom. Stotinu i trideset pacijenata (≥ 18 godina starosti) sa multiplim mijelomom koji su prethodno imali barem parcijalan odgovor na terapijski režim koji je uključivao bortezomib bili su ponovno liječeni nakon progresije. Najmanje 6 mjeseci nakon prethodne terapije, započela je primjena bortezomiba uz zadnju tolerisanu dozu od 1,3 mg/m2 (n=93) ili ≤ 1,0 mg/ m2 (n=37), i je primijenjen 1., 4., 8. i 11. dana svake 3 nedjelje do maksimalno 8 terapijskih ciklusa, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnim liječenjem. Deksametazon je primijenjen u kombinaciji sa bortezomibom kod 83 pacijenta u 1. ciklusu, i kod dodatnih 11 pacijenata koji su primili deksametazon tokom ponovnog liječenja bortezomibom.

Primarna parameter praćenje ishoda bio je najbolje potvrđen odgovor na ponovljenu terapiju procijenjen prema EBMT kriterijumima. Ukupna stopa najboljeg odgovora (CR + PR) na ponovljeno liječenje kod 130 pacijenata bila je 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Klinička efikasnost kod prethodno neliječenog mantle ćelijskim limfomom (MCL)

Randomizovanim, otvorenim kliničkim ispitivanjem LYM-3002 faze III uporedila se klinička efikasnost i

bezbjednost terapije bortezomibom u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i

prednizonom (BR-CAP; n=243) u odnosu na terapiju rituksimabom, cikofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (R-CHOP; n= 244) kod odraslih pacijenata sa MCL-om (stepen II, III ili IV) koji prethodno nisu liječeni. Pacijenti u B-CAP grupi su primali bortezomib (1,3 mg/m2; 1., 4., 8. i 11. dana, period odmora od 12.-21. dana), rituksimab 375 mg/m2 I.V. prvog dana; ciklofosfamid 750 mg/m2 I.V. prvog dana; doksorubicin 50 mg/m2 I.V. prvog dana i prednizon 100 mg/m2 oralno od 1. do 5. dana bortezomib terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Pacijentima kojima je odgovor na liječenje prvi put zabilježen u 6. ciklusu, primjenjena su dva dodatna terapijska ciklusa.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije, na temelju ocjene Nezavisnog odbora za procjenu (od engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni parametri ishoda su uključili, vrijeme do progresije (TTP), vrijeme do sljedećeg liječenja limfoma (od engl. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), trajanje intervala bez liječenja (od engl. *treatment free interval* TFI), ukupnu stopu odgovora (od engl. *overall response rate*, ORR) i stopu kompletnog odgovora (od engl. *Complete response*, CR/CRu), ukupno preživljavanje (od engl. *overall survival*, OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i karakteristike bolesti na početku ispitivanja uopšteno su bili dobro izbalansirani unutar dvije liječene grupe: medijana starosti pacijenta bila je 66 godina, 74% su bili muškarci, 66% su bili bijele rase, a 32% azijskog porijekla, 69% pacijenata imalo je pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biopsiju koštane srži na mantle ćelijskim limfomom, 54% pacijenata imalo je rezultat Internacionalnog indeksa prognoze (od engl. *International Prognostic Index*, IPI) ≥ 3, i 76% i imalo je stadij IV bolesti. Trajanje liječenja (medijana=17 nedjelja) i trajanje praćenja (medijana=40 mjeseci) bili su uporedivi u obje liječene grupe. Medijana od 6 terapijskih ciklusa primili su pacijenti u obje liječene grupe, a 14% ispitanika u BR-CAP grupi i 17% pacijenata u R-CHOP grupi primilo je 2 dodatna ciklusa. Većina pacijenata u obje grupe završilo je liječenje, 80% u GR-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tablici 16:

*Tablica 16: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja LYM-3002*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametar praćenje efikasnosti** | **BR-CAP** | **R-CHOP** |  |
| n: ITT pacijenti | 243 | 244 |
| **Preživljenje bez progresije (IRC)a** |
| Događaji n (%)  | 133 (54,7%) | 165 (67,6%) | HRb(95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)p-vrijednostg < 0,001 |
| Medijanac(95% CI) (mjeseci)  | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) |
| **Stopa odgovora**  |  |  |  |
| n: pacijenti procjenjivi na odgovor  | 229 | 228 |  |
| Ukupni kompletni odgovor (CR+CRu)f n(%)  | 122 (53,3%) | 95 (41,7%) | ORe (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481)p-vrijednostg=0,007 |
| Ukupni odgovor (CR+CRu+PR)h n(%)  | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | ORe (95% CI)**=**1,428 (0,749; 2,722)p-vrijednostg**=**0,275 |

a Temeljeno na ocjeni Nezavisnog odbora za procjenu (IRC) (samo radiološki podaci)

b Procjena omjera hazarda temelji se na Cox-ovom modelu stratificiranom prema IPI riziku i stadijumu bolesti. Omjer hazarda < 1 ukazuje na prednost za BR-CAP

c Temeljeno na Kaplan-Meierovim procjenama

d Temeljeno na Log rank testu stratificiranom sa IPI rizikom i stadijumom bolesti

e Koristi se Mantel-Haenszelova procjena zajedničkog omjera izgleda za stratificirane tablice, sa IPI rizikom i stadijumom bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Omjera izgleda (OR) > 1 ukazuje na prednost za BR-CAP

f Uključuje sve CR + CRu, prema IRC, koštanu srž i LDH.

g P-vrijednost Cochran Mantel-Haenszelovog hi-kvadrat testa, sa IPI i stadijumom bolesti kao faktorima stratifikacijе.

h Uključuje sve radiološke CR+CRu+PR prema IRC nezavisno od potvrde koštane srži i LDH.

CR=Kompletni odgovor; CRu=Nepotvrđeni kompletni odgovor; PR=Djelimični odgovor; CI=Interval pouzdanosti, HR=Omjer hazrda; OR=Omjer izgleda; ITT=Populacija sa namijerom za liječenje

Medijana preživljenja bez progresije prema procjeni ispitivača bila je 30,7 mjeseci u BR-CAP grupi i 16,1 mjesec u R-CHOP grupi (odnos hazarda [HR]=0,51; p < 0,001). Statistički značajna korist (p < 0,001) za BR-CAP grupu u odnosu na R-CHOP grupu bila je zapažena za TTP (medijana 30,5 naspram 16,1 mjesec), TNT (medijana 44,5 naspram 24,8 mjeseci) i TFI (medijana 40,6 naspram 20,5 mjeseci). Medijana trajanja kompletnog odgovora bila je 42,1 mjesec u BR-CAP grupi u poređenju sa 18 mjeseci u R-CHOP grupi. Trajanje ukupnog odgovora bilo je 21,4 mjeseca duže u BR-CAP grupi (medijana 36,5 mjeseci naspram 15,1 mjeseci u R-CHOP grupi). Finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je izvršena nakon medijane vremena praćenja od 82 mjeseci. Medijana ukupnog preživljavanja je iznosila 90,7 mjeseci u BR-CAP grupi u poređenju sa 55,7 mjeseci u R-CHOP grupi (HR=0,66; p=0,001). Uočena finalna medijana razlike u ukupnom preživljavanju između dvije terapijske grupe je iznosila 35 mjeseci.

Pacijenti prethodno liječeni zbog amiloidoze lakih lanaca (AL)

Sprovedeno je ispitivanje otvorenog, nerandomiziranog tipa faze I/II da bi se utvrdila bezbjednost i efikasnost primjene bortezomiba kod pacijenata prethodno liječenih od amiloidoze lakih lanaca (AL). Nisu primijećeni novi bezbjednosni događaji tokom ispitivanja, a konkretno bortezomib nije pogoršao oštećenja ciljnih organa (srce, bubreg i jetra). U eksplorativnoj analizi efikasnosti, stopa odgovora od 67,3% (uključujući CR stopu od 28,6%) prema mjerenju hematološkog odgovora (M-protein) zabilježena je kod 49 procijenjenih pacijenata liječenih maksimalnim dopuštenim dozama od 1,6 mg/m2 nedjeljno i 1,3 mg/m2 dvaput nedjeljno. Prilikom primjene ovih doza, kombinovana stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosila je 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja bortezomiba u svim podgrupama pedijatrijske populacije u multiplom mijelomu i u mantle ćelijskom limfomu (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, bezbjednost i farmakokinetika u jednoj grupi pacijenata, sprovedeno od strane Grupe za dječiju onkologiju (engl. *Childrens Oncology Group),* procijenilo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovno uvedenu hemoterapiju sa više lijekova kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata sa limfoidnim malignim bolestima (pre-B-ćelijska akutna limfoblastična leukemija [ALL], T-ćelijska ALL i T-ćelijski limfoblastični limfom [LL]). Efikasno ponovno uvođenje režima hemoterapije sa više lijekova bilo je primijenjeno u 3 bloka. Bortezomib je bio primijenjen samo u 1. i 2. bloku zbog izbjegavanja mogućeg preklapanja toksičnosli sa istovremeno primijenjenim lijekovima u bloku 3.

Kompletni odgovor (engl. *complete response,* CR) bio je procijenjen na kraju 1. bloka. Kod pacijenata sa B-ćelijskom ALL sa relapsom unutar 18 mjeseci od dijagnoze (n = 27) stopa kompletnog odgovora bila je 67% (95% CJ: 46, 84); stopa 4-mjesečnog preživljavanja bez događaja bila je 44% (95% CJ: 26, 62). Kod pacijenata sa B-ćelijskom ALL sa relapsom unutar 18-36 mjeseci od dijagnoze (n = 33) stopa kompletnog odgovora bila je 79% (95% Cl: 61, 91) i stopa 4-mjesečnog preživljavanja bez događaja bila je 73% (95% CJ: 54, 85). Stopa kompletnog odgovora kod pacijenata sa T-ćelijskom ALL sa prvim relapsom (n = 22) bio je 68% (95% CJ: 45, 86) i stopa 4-mjesečnog preživljavanja bez događaja bila je 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o efikasnosti smatraju se neuvjerljivim (pogledati dio 4.2).

Ukupno je bilo uključeno i procijenjeno na bezbjednost 140 pacijenata sa ALL iii LL; medijana starosti bila je 10 godina (raspon od 1 do 26). Nisu zabilježena nova bezbjednosna pitanja kada je bortezomib bio dodat standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj hemoterapiji za pre-B-ćelijsku ALL. Sljedeća neželjena djelovanja (stepen ≥ 3) zabilježena su u većoj incidenci kod režima liječenja koji sadrži bortezomib u poređenju sa ispitivanjem sa istorijskom kontrolom kod kojeg je osnovni režim davanja samostalno: u 1. bloku periferna senzorna neuropatija (3% naspram 0%); ileus (2,1% naspram 0%); hipoksija (8% naspram 2%). Nisu dostupne informacije o mogućim posljedicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Takođe, zabilježene su više incidence za infekcije sa stepenom ≥ 3 neutropenije (24% naspram 19% u 1. bloku i 22% naspram 11 % u 2. bloku), povišen ALT (17% naspram 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% naspram 6% u 1. bloku i 21% naspram 12% u 2. bloku), i hiponatrijemija (12% naspram 5% u 1. bloku i 4% naspram 0 u 2. bloku).

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

Nakon intravenske primjene bolus doze od 1,0 mg/m2 odnosno 1,3 mg/m2, kod 11 pacijenata sa multiplim mijelomom čije su vrijednosti klirensa kreatinina bile više od 50 ml/min, srednje vrijednosti maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze iznosile su 57, odnosno 112 ng/ml. Nakon sljedećih doza, primijećene srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi bile su u rasponu od 67 do 106 ng/ml kod doze od 1,0 mg/m2 i 89 do 120 ng/ml kod doze od 1,3 mg/m2.

Nakon intravenske bolus ili subkutane injekcije u dozi od 1,3 mg/m2 primijenjene kod pacijenata sa multiplim mijelomom (n=14 u grupi sa intravenskom primjenom, n=17 u grupi sa subkutanom primjenom), ukupna sistemska izloženost nakon ponovljenih doza (AUClast) bila je jednaka pri subkutanoj i intravenskoj primjeni. Cmax nakon subkutane primjene (20,4 ng/ml) bio je niži nego kod intravenske primjene (223 ng/ml). Geometrijska srednja vrijednost za parametar AUClast bila je 0,99, a intervali pouzdanosti 90% bio je u granicama 80,18% - 122,80%.

*Distribucija*

Prosječni volumen distribucije (Vd) bortezomiba kretao se u rasponu od 1659 litara do 3294 litara nakon jednokratne ili ponovljene intravenske primjene doze od 1,0 mg/m2 ili 1,3 mg/m2 pacijentima sa multiplim mijelomom. Ovi podaci upućuju na značajnu distribuciju bortezomiba u periferna tkiva. U rasponu koncentracije bortezomiba od 0,01 do 1,0 μg/ml, vezivanje za protein u humanoj plazmi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 82,9%. Procenat vezivanja bortezomiba za proteine plazme nije zavisio od koncentracije.

*Biotransformacija*

*In vitro* ispitivanja sa humanim mikrozomima jetre i ljudskim izoenzimima citohroma P450 sa ekspresijom cDNK pokazuju da se bortezomib primarno oksidativno metaboliše putem enzima citohroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je deboronacija čime se dobijaju dva metabolita bez bora koji se nakon toga hidroksiliraju do nekoliko metabolita. Мetabolite bortezomiba bez bora su neaktivni kao inhibitori 26S proteazoma.

*Eliminacija*

Prosječno poluvrijeme eliminacije (t1/2) bortezomiba nakon višekratnog doziranja kretalo se u rasponu od 40 do 193 sata. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve doze u poređenju sa sljedećim dozama. Ukupan srednji klirens iznosio je 102 nakon prve doze kod doze od 1,0 mg/m2 i 112 l/h kod doze od 1,3 mg/m2, a nakon sljedećih doza kretao se u rasponu od 15 to 32 l/h kod doze od 1,0 mg/m2 i 18 do 32 l/h kod doze od 1,3 mg/m2.

Posebne populacije

*Oštećenje funkcije jetre*

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku bortezomiba procijenjen je u ispitivanju faze I tokom prvog ciklusa liječenja, uključujući 61 pacijenta sa primarno solidnim tumorima i raznim stepenima oštećenja funkcije jetre pri dozama bortezomiba u rasponu od 0,5 do 1,3 mg/m2.

U poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre, blago oštećenje funkcije jetre nije promijenilo prema dozi normalizovani AUC bortezomiba. Međutim, srednje vrijednosti AUC normalizovane prema dozi bile su povećane za približno 60% kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se niža početna doza i te je pacijente potrebno pažljivo pratiti (pogledati dio 4.2, Tablica 6).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Sprovedeno je farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega koji su prema vrijednostima klirensa kreatinina (CrCL) podijeljeni u sljedeće grupe: normalno (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73m2, n=12), blago (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m2, n=10), umjereno (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m2, n=9) i teško (CrCL < 20 ml/min/1,73 m2, n=3). Grupa pacijenata na dijalizi koji su primali dozu nakon dijalize takođe je uključena u ispitivanje (n=8). Pacijentima su primijenjene intravenske doze od 0,7 do 1,3 mg/m2 bortezomiba dva puta nedjeljno. Izloženost bortezomibu (prema dozi normalizovani AUC i Cmax) bila je uporediva unutar svih grupa (pogledati dio 4.2).

*Godine starosti*

Farmakokinetika bortezomiba bila je okarakterisana nakon primjene intravenske bolus injekcije dva puta nedjeljno u dozi od 1,3 mg/m2 kod 104 pedijatrijska pacijenata (uzrast od 2-16 godina) sa akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, klirens bortezomiba povećava se sa porastom površine tijela (engl. body surface area, BSA). Geometrijska sredina (%CV) klirensa bila je 7,79 (25%) l/h/m2 volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je 834 (39%) l/m2 i poluvrijeme eliminacije bilo je 100 (44%) sati. Nakon korekcije za BSA učinak, drugi demografski podaci poput starosti, tjelesne težine i pola nisu imali klinički značajne učinke na klirens bortezorniba. BSA-normalizovani klirens bortezomiba kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onim zabilježenim kod odraslih.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pri koncentracijama od samo 3,125 μg/ml, što je bila najniža ispitivana koncentracija, bortezomib je pokazao klastogenu aktivnost (strukturalne hromozomske aberacije) u *in vitro* testu hromozomske aberacije na ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO od engl. *Chinese hamster ovary*). Bortezomib nije bio genotoksičan kad je ispitivan *in vitro* mutagenim testom (Ames-ov test) i *in vivo* mikronukleusnim ispitivanjem kod miševa.

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod štakora i kunića pokazala su embrio-fetalne letalne efekti pri dozama toksičnima za majku, ali nije bilo direktne embrio-fetalne toksičnosti u dozama nižim od onih toksičnih za majku. Nisu provedena ispitivanja uticaja na plodnost, ali napravljena je procjena reproduktivnih tkiva u ispitivanjima opšte toksičnosti. U 6-mjesečnom ispitivanju na štakorima primijećeni su degenerativni učinci na testise i jajnike. Zbog toga postoji velika vjerovatnoća da bi bortezomib mogao uticati na plodnost kako u mužjaka, tako i u ženke. Nisu provedena ispitivanja uticaja na perinatalni i postnatalni razvoj.

U ispitivanjima opšte toksičnosti u više ciklusa sprovedenim na pacovima i majmunima, glavni ciljni organi bili su gastrointestinal trakt, što je za rezultat imalo povraćanje i/ili dijareju, hematopoetska i limfatična tkiva što je rezultiralo citopenijama u perifernoj krvi, atrofijom limfoidnog tkiva i hematopoetskom hipocelularnošću kostne srži; periferna neuropatija (zapažena kod majmuna, miševa i pasa) koja je zahvatala aksone senzornih nerava; i blage promjene na bubrezima. Svi ovi ciljni organi su se djelimično ili potpuno oporavili posle prekida liječenja.

Na temelju ispitivanja na životinjama čini se da je prolazak bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ako uopšte postoji, a važnost tog nalaza za ljude nije poznata.

Farmakološka ispitivanja kardiovaskularne bezbjednosti kod majmuna i pasa pokazala su da su intravenske doze koje su približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze izražene na temelju mg/m2 povezane sa povećanjem broja otkucaja srca, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. Kod pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagovali na akutnu intervenciju primjenom pozitivnih inotropnih ili vazokonstriktornih sredstava. Pored toga, kod ispitivanja na psima primijećeno je blago povećanje korigovanog QT intervala.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Manitol (E421)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim sa onim navedenim u dijelu 6.6.

**6.3 Rok trajanja**

Neotvorena bočica

3 godine

Rekonstituisani rastvor

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora ukazuju da pripremljeni lijek je stabilan 8 sati, ukoliko se čuva na temperaturi od 25°C i relativnom vlažnošću vazduha od 60% u bočici ili polipropilenskom špricu, na tamnom mjestu.

Sa mikrobiološkog pogleda, osim ako metoda rekonstitucije/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah nakon pripreme.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora do njene primjene odgovornost su korisnika.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Prije rekonstitucije, lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju (kartonskoj kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije lijeka pogledati dio 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Lijek Gloftrinid je pakovan u staklenu bočicu (staklo tip I) od 10 ml sa gumenim čepom i poklopcem (flip-off) plave boje, koja sadrži 3,5 mg bortezomiba.

Kartonska kutija sadrži 1 bočicu za jednokratnu primjenu.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Opšte mjere opreza

Bortezomib je citotoksično sredstvo. Zbog toga je potreban oprez tokom rukovanja i pripreme lijeka Gloftrinid. Preporučuje se nošenje rukavica i druge zaštitne odjeće kako bi se spriječio dodir sa kožom.

**Aseptična tehnika** se mora strogo poštovati tokom cijelog postupka rukovanja lijekom Gloftrinid jer lijek ne sadrži konzervanse.

Nenamjerna intratekalna primjena bortezomiba dovela je do smrtnih slučajeva. Gloftrinid 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju namijenjen za intravensku ili subkutanu primjenu. Gloftrinid se ne smije primijeniti intratekalno.

Uputstvo za rekonstituciju

Gloftrinid mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

*Intravenska injekcija*

Svaku bočicu lijeka Gloftrinid (nominalni volumen bočice je 10 ml) potrebno je pažljivo rekonstituisati sa 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida rastvor za injekciju, sa upotrebom šprica odgovarajuće veličine, bez otklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.

Nakon rekonstitucije, jedan ml pripremljenog rastvora sadrži 1 mg bortezomiba. Pripremljen rastvor je bistar i bezbojan, sa konačnim vrijednostima pH od 4 do 7.

Prije primjene, potrebno je vizuelno provjeriti pripremljen rastvor za prisutnost čestica i promjene boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljeni rastvor treba baciti.

*Subkutana injekcija*

Svaku bočicu lijeka Gloftrinid (nominalni volume bočice je 10 ml) potrebno je pažljivo rekonstituisati sa 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida rastvor za injekciju, sa upotrebom šprica odgovarajuće veličine, bez otklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška traje manje od 2 minute.

Nakon rekonstitucije, jedan ml pripremljenog rastvora sadrži 2,5 mg bortezomiba. Pripremljen rastvor je bistar i bezbojan, sa konačnim vrijednostima pH od 4 do 7.

Prije primjene, potrebno je vizuelno provjeriti pripremljen rastvor za prisutnost čestica i promjene boje. Ako se primijeti promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljeni rastvor treba baciti.

Odlaganje

Gloftrinid je samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skoplje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12

Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d. o. o Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Gloftrinid, 3,5 mg, prašak za rastvor za injekciju: 04-07.3-1-9924/20 od 10.05.2022

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Maj, 2022. godine