

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Jedna injekční lahvička s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Jedna injekční lahvička s 1,4 ml injekčního roztoku obsahuje 3,5 mg bortezomibu (jako mannitolester bortezomibu).

Pro subkutánní injekci není potřeba žádné ředění

Jeden ml injekčního roztoku pro subkutánní injekci obsahuje 2,5 mg bortezomibu.

Pro intravenózní injekci je potřebné ředění

Po naředění 1 ml intravenózního injekčního roztoku obsahuje 1 mg bortezomibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 4,0 – 5,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib EVER Pharma je v monoterapii nebo v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem nebo s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo u nichž není transplantace vhodná.

Bortezomib EVER Pharma je v kombinaci s melfalanem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Bortezomib EVER Pharma je v kombinaci s dexamethasonem nebo s dexamethasonem a thalidomidem indikován k indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Bortezomib EVER Pharma je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a

prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně přípravek Bortezomib EVER Pharma může podávat zdravotnický pracovník se zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Přípravek Bortezomib EVER Pharma musí být připraven zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

Dávkování při léčbě progresivního mnohočetného myelomu (pacienti, kteří dostávali minimálně jednu předchozí terapii)

Monoterapie

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánní injekcí nebo - po naředění - intravenózní injekcí a doporučená dávka je 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za léčebný cyklus. Doporučuje se, aby pacienti podstoupili 2 léčebné cykly s přípravkem Bortezomib EVER Pharma po potvrzení kompletní odpovědi. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise, podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s přípravkem Bortezomib EVER Pharma. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být nejméně 72 hodin

Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma musí být přerušena při výskytu jakékoli nehematologické toxicity stupně 3 nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 4 s výjimkou neuropatie, jak je uvedeno níže (viz také bod 4.4). Jakmile příznaky toxicity ustoupí, může být léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m² snížit na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² snížit na 0,7 mg/m²). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma, zejména pokud přínos léčby prokazatelně nepřevýší riziko.

Neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie

Pacienti, u kterých se v souvislosti s léčbou bortezomibem objevila neuropatická bolest a/nebo periferní neuropatie, mají být léčeni tak, jak uvádí tabulka 1 (viz bod 4.4). Pacienti s již existující závažnou neuropatií mohou být léčeni přípravkem Bortezomib EVER Pharma pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika/přínosu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při neuropatii související s bortezomibem*

| Závažnost neuropatie | Úprava dávkování |
|--|---|
| Stupeň 1 (asymptomatická, ztráta hlubokých šlachových reflexů nebo parestzie) bez bolesti nebo ztráty funkce | Žádná |
| Stupeň 1 s bolestí nebo stupeň 2 (středně těžké příznaky, omezení instrumentálních aktivit denního života [activities of daily living, ADL]**) | Snížit přípravek Bortezomib EVER Pharma na 1,0 mg/m ² nebo změnit dávkovací režim přípravku Bortezomib EVER Pharma na 1,3 mg/m ² jednou týdně |
| Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (těžké příznaky, omezení sebeobslužných ADL***) | Přerušit léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma, dokud projevy toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu přípravkem |

| | |
|--|---|
| | Bortezomib EVER Pharma dávkou sníženou na 0,7 mg/m ² jednou týdně. |
| Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie | Ukončit léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma |

- * Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na postmarketingové zkušenosti. Stupnice podle NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0;
- ** *Instrumentální ADL*: vztahuje se k přípravě pokrmů, nákupu potravin nebo oděvů, používání telefonu, zacházení s penězi apod.;
- ****Sebeobslužné ADL*: vztahuje se ke koupání, oblékání a svlékání, konzumaci potravy, použití toalety, užívání léků, nikoli k upoutání na lůžko.

Kombinovaná léčba s pegylovaným liposomálním doxorubicinem

Bortezomib EVER Pharma se podává formou subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů, 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m² 4. den léčebného cyklu s přípravkem Bortezomib EVER Pharma ve formě jednohodinové intravenózní infuze podávané po injekci přípravku Bortezomib EVER Pharma. Této kombinované léčby se může podat až 8 cyklů, pokud u pacienta nedošlo k progresi a pacient léčbu toleruje. Pacienti, kteří dosáhnou kompletní odpovědi, mohou pokračovat v léčbě nejméně 2 cykly po prvním zaznamenání kompletní odpovědi, i když to vyžaduje léčbu delší než 8 cyklů. Pacienti, kterým se hladiny paraproteinů po 8 cyklech nadále snižují, mohou pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ní odpovídají.

Podrobnější informace o pegylovaném liposomálním doxorubicinu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Kombinace s dexamethasonem

Bortezomib EVER Pharma se podává formou subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla, dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období je považováno za jeden léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma musí být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den léčebného cyklu přípravku Bortezomib EVER Pharma.

Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvýše po další 4 cykly.

Podrobnější informace o dexamethasonu jsou uvedené v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Úpravy dávkování kombinované léčby u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem

Při úpravách dávkování přípravku Bortezomib EVER Pharma při kombinované léčbě se postupuje podle pokynů k úpravě dávkování, které jsou uvedené u monoterapie výše.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Kombinovaná léčba s melfalanem a prednisonem

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekcí v kombinaci s perorálním melfalanem a perorálním prednisonem tak, jak je uvedeno v tabulce 2. Za jeden léčebný cyklus se považuje 6týdenní období. V cyklech 1 – 4 se Bortezomib EVER Pharma podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5 – 9 se Bortezomib EVER Pharma podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být nejméně 72 hodin

Jak melfalan tak i prednison se podávají perorálně ve dnech 1, 2, 3 a 4 v prvním týdnu každého cyklu přípravku Bortezomib EVER Pharma.

Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro Bortezomib EVER Pharma v kombinaci s melfalanem a prednisonem

| Bortezomib EVER Pharma dvakrát týdně (cykly 1 – 4) | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|--------|----------------|--------|--------|--------|--------|----------------|
| Týden | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| B (1,3 mg/m ²) | den 1 | -- | -- | den 4 | den 8 | den 11 | klidové období | den 22 | den 25 | den 29 | den 32 | klidové období |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | den 1 | den 2 | den 3 | den 4 | -- | -- | klidové období | -- | -- | -- | -- | klidové období |
| Bortezomib EVER Pharma jednou týdně (cykly 5 – 9) | | | | | | | | | | | | |
| Týden | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
| B (1,3 mg/m ²) | den 1 | -- | -- | -- | den 8 | | klidové období | den 22 | | den 29 | | klidové období |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | den 1 | den 2 | den 3 | den 4 | -- | | klidové období | -- | | -- | | klidové období |

B = Bortezomib; m = melfalan; p = prednison

Úprava dávkování během léčby a při opakovaném zahájení léčby u kombinované terapie s melfalanem a prednisonem

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Počet trombocytů má být $\geq 70 \times 10^9/l$ a celkový počet neutrofilů má být $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Nehematologické toxicity mají ustoupit na stupeň 1 nebo se navrátit k výchozímu stavu

Tabulka 3: Úprava dávkování během následujících cyklů přípravku Bortezomib EVER Pharma v kombinaci s melfalanem a prednisonem

| Toxicita | Úprava nebo odložení dávkování |
|---|---|
| Hematologická toxicita během cyklu: – V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu | Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu. |
| – V případě počtu trombocytů $\leq 30 \times 10^9/l$ nebo ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ v den podávání přípravku Bortezomib EVER Pharma (jiný než den 1) | Léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma vynechat. |
| – V případě vynechání více dávek přípravku Bortezomib EVER Pharma v jednom cyklu (≥ 3 dávky při podávání dvakrát týdně nebo ≥ 2 dávky při podávání jednou týdně) | Dávku přípravku Bortezomib EVER Pharma je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z 1,3 mg/m ² na 1mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²) |

| | |
|--|---|
| <i>Nehematologické toxicity stupně ≥ 3</i> | Léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání přípravku Bortezomib EVER Pharma s dávkou o jednu úroveň nižší (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² nebo z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s přípravkem Bortezomib EVER Pharma buď pozastavte, a/nebo upravte dávku, jak je uvedeno v tabulce 1. |
|--|---|

Další informace týkající se melfalanu a prednisonu jsou uvedeny v odpovídajících souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (indukční terapie)

Kombinovaná léčba s dexamethasonem

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 21denního léčebného cyklu. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu přípravku Bortezomib EVER Pharma.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den během 28denního léčebného cyklu. Toto 4týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 a 11 léčebného cyklu přípravku Bortezomib EVER Pharma.

Thalidomid se podává perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14 a je-li snášen, dávka se poté zvýší na 100 mg denně ve dnech 15 – 28, a může se poté dále zvýšit na 200 mg denně od 2. cyklu (viz tabulka 4).

Podávají se čtyři cykly této kombinace. Doporučuje se, aby pacienti s alespoň částečnou odpovědí dostali 2 další cykly.

Tabulka 4: Dávkování přípravku Bortezomib EVER Pharma v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

| | | | | | |
|--------|----------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| B+ Dx | Cykly 1 až 4 | | | | |
| | Týden | 1 | 2 | 3 | |
| | B (1,3 mg/m ²) | den 1, 4 | den 8, 11 | klidové období | |
| | Dx 40 mg | den 1, 2, 3, 4 | den 8, 9, 10, 11 | - | |
| B+Dx+T | Cyklus 1 | | | | |
| | Týden | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | B (1,3 mg/m ²) | den 1, 4 | den 8, 11 | klidové období | klidové období |
| | T 50 mg | denně | denně | - | - |
| | T 100 mg ^a | - | - | denně | denně |
| | Dx 40 mg | den 1, 2, 3, 4 | den 8, 9, 10, 11 | - | - |
| | Cyklus 2 až 4 ^b | | | | |
| | B (1,3 mg/m ²) | den 1, 4 | den 8, 11 | klidové období | klidové období |
| | T 200 mg ^a | denně | denně | denně | denně |
| | Dx 40 mg | den 1, 2, 3, 4 | den 8, 9, 10, 11 | - | - |

BC = Bortezomib; Dx = dexamethason; T = thalidomid

^a Dávka thalidomidu se zvýší na 100 mg od týdne 3 cyklu 1, pouze pokud je tolerována dávka 50 mg, a na 200 mg od cyklu 2, pouze pokud je tolerována dávka 100 mg.

^b Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování přípravku Bortezomib EVER Pharma se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii.

Je-li Bortezomib EVER Pharma podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, je dále v případě toxicity nutno zvážit vhodné snížení dávky těchto léčivých přípravků podle doporučení v souhrnech údajů o přípravku.

Dávkování u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL)

Kombinovaná léčba s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP)

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánní nebo – po naředění - intravenózní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně po dobu dvou týdnů 1., 4., 8. a 11. den, poté od 12. do 21. dne následuje 10denní klidové období. Toto 3týdenní období se považuje za léčebný cyklus. Doporučuje se šest cyklů léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma má být odstup nejméně 72 hodin.

První (1.) den každého 3týdenního léčebného cyklu přípravkem Bortezomib EVER Pharma se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m², cyklofosamid v dávce 750 mg/m² a doxorubicin v dávce 50 mg/m².

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m² 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma.

Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk:

Před zahájením nového cyklu léčby:

- počty trombocytů mají být $\geq 100\,000$ buněk/ μ l a absolutní počty neutrofilů (ANC) mají být ≥ 1500 buněk/ μ l
- u pacientů s infiltrací kostní dřeně nebo se sekvestrací sleziny musí být počty trombocytů $\geq 75\,000$ buněk/ μ l
- hemoglobin ≥ 8 g/dl
- nehematologické toxicity musí být zlepšeny na stupeň 1 nebo na výchozí hodnoty.

Léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma je nutno přerušit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související bortezomibem stupně 3 a vyššího (kromě neuropatie) nebo jakékoli hematologické toxicity stupně 3 a vyššího (viz také bod 4.4). Ohledně úpravy dávkování viz tabulka 5 uvedená dále.

Při hematologických toxicitách lze v souladu s místní standardní praxí podávat faktory stimulující kolonie granulocytů. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování. Je-li to klinicky vhodné, je možné k léčbě trombocytopenie zvážit transfuzi trombocytů.

Tabulka 5: Úpravy dávkování během léčby pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk

| Toxicita | Úprava nebo odklad dávkování |
|--|--|
| <i>Hematologická toxicita</i> <ul style="list-style-type: none"> – Neutropenie stupně 3 nebo vyššího s horečkou, neutropenie stupně 4 trvající déle než 7 dní, počty trombocytů $< 10\,000$ buněk/μl | Léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma je nutno vysadit na dobu až 2 týdnů dokud pacient nebude mít ANC ≥ 750 buněk/ μ l a počty trombocytů $\geq 25\,000$ buněk/ μ l. <ul style="list-style-type: none"> – Pokud po pozastavení podávání přípravku Bortezomib EVER Pharma toxicita neodezní, jak je definováno výše, musí se léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma ukončit. – Pokud toxicita odezní, tj. pacient má ANC ≥ 750 buněk/μl a počty trombocytů $\geq 25\,000$ buněk/μl, lze přípravek Bortezomib EVER Pharma znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$). |
| <ul style="list-style-type: none"> – Jsou-li v den podávání přípravku Bortezomib EVER Pharma (kromě 1. dne každého cyklu) počty trombocytů $< 25\,000$ buněk/μl nebo ANC < 750 buněk/μl | Léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma je nutno vysadit |
| <i>Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyššího, které pravděpodobně, souvisí s přípravkem Bortezomib EVER Pharma</i> | Léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma je nutno vysadit dokud se symptomy toxicity nezlepší na stupeň 2 nebo nižší. Poté lze přípravek Bortezomib EVER Pharma znovu nasadit v dávce snížené o jednu dávkovací úroveň (z $1,3\text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 nebo z 1 mg/m^2 na $0,7\text{ mg/m}^2$). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii souvisejících s bortezomibem podávání přípravku Bortezomib EVER Pharma pozastavte a/nebo modifikujte podle tabulky 1. |

Navíc pokud se přípravek Bortezomib EVER Pharma podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky, je nutno v případě toxicit zvážit vhodné snížení dávek těchto léčivých přípravků, a to podle doporučení v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly nutnost úpravy dávkování u pacientů nad 65 let s mnohočetným myelomem nebo lymfomem z pláštěvých buněk.

Nejsou k dispozici studie týkající se použití bortezomibu u starších pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná vysokodávková chemoterapie s transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Proto nelze pro tuto populaci uvést žádné doporučení pro dávkování.

Ve studii u dříve neléčených pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk dostávalo bortezomib 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a 10,4 % pacientů ve věku ≥ 75 let. U pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy, tj. BR-CAP i R-CHOP méně tolerovány (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávkování a léčí se doporučenou dávkou. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se léčba zahájí sníženou dávkou bortezomibu $0,7 \text{ mg/m}^2$ v injekci během prvního léčebného cyklu a v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvýšení dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo další snížení na $0,5 \text{ mg/m}^2$ (viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky přípravku Bortezomib EVER Pharma u pacientů s poruchou funkce jater

| Stupeň poruchy funkce jater* | Hladina bilirubinu | Hladina SGOT (AST) | Modifikace počáteční dávky |
|------------------------------|--|--------------------|--|
| Lehký | $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ | $> \text{ULN}$ | žádná |
| | $> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$ | jakákoli | žádná |
| Středně těžký | $> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$ | jakákoli | Snižte dávku přípravku Bortezomib EVER Pharma na $0,7 \text{ mg/m}^2$ v prvním léčebném cyklu. Podle snášenlivosti pacienta zvažte v dalších cyklech zvýšení dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nebo další snížení dávky na $0,5 \text{ mg/m}^2$. |
| Těžký | $> 3 \times \text{ULN}$ | jakákoli | |

Zkratky: SGOT = sérová glutamát-oxalacetotransamináza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

* Založeno na klasifikaci NCI Organ Dysfunction Working Group pro kategorizaci poruchy funkce jater (lehká, středně těžká, těžká).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[\text{CrCl}] > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) není farmakokinetika bortezomibu ovlivněna, proto u těchto pacientů není nutná úprava dávky. Není známo, zda u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kteří nepodstupují dialýzu, dochází k ovlivnění farmakokinetiky bortezomibu. Protože dialýza může koncentrace bortezomibu snížit, je nutno Bortezomib EVER Pharma

podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bortezomib EVER Pharma u dětí do 18 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Bortezomib EVER Pharma je určen pro subkutánní nebo – po naředění - intravenózní podání. Bortezomib EVER Pharma se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

Intravenózní injekce

Bortezomib EVER Pharma se nejprve naředí na 1 mg/ml (viz bod 6.6) a po naředění se podává jako 3-5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katétrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma musí být odstup alespoň 72 hodin.

Subkutánní injekce

Bortezomib EVER Pharma se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se podává subkutánně pod úhlem 45-90°. Místa vpichu injekce se mají pro podání opakovaných injekcí měnit.

Pokud se po subkutánním podání přípravku Bortezomib EVER Pharma objeví lokální reakce v místě aplikace, může se buď podat subkutánně roztok s nižší koncentrací (1 mg/ml namísto 2,5 mg/ml) nebo se doporučuje přechod na intravenózní injekci.

Pokud se přípravek Bortezomib EVER Pharma podává v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, pokyny k jejich podávání naleznete v příslušných souhrnech údajů o těchto přípravcích.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, bór nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.

Pokud je Bortezomib EVER Pharma podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů těchto přípravků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se Bortezomib EVER Pharma podává v kombinaci s jinými přípravky, je třeba před zahájením léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma prostudovat informace o těchto přípravcích v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Pokud je podáván thalidomid, je třeba věnovat zvláštní pozornost těhotenským testům a požadavkům na prevenci (viz bod 4.6).

Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib EVER Pharma je určen pro intravenózní nebo subkutánní podání. Přípravek Bortezomib EVER Pharma se nesmí podávat intratekálně.

Gastrointestinální toxicita

Při léčbě bortezomibem je velmi častá gastrointestinální toxicita zahrnující nauzeu, průjem, zvracení a zácpu. Méně často byly hlášeny případy ileu (viz bod 4.8). Proto pacienti, kteří trpí zácpou, mají být pečlivě sledováni.

Hematologická toxicita

Léčba bortezomibem je velmi často provázena hematologickou toxicitou (trombocytopenií, neutropenií a anemií). Ve studiích u pacientů s recidivujícím mnohočetným myelomem, léčených bortezomibem, a u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty trombocytů byly nejnížší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do příštího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Nebyla prokázána kumulativní trombocytopenie. Naměřená dolní hodnota průměrného počtu trombocytů činila v monoterapeutických studiích léčby mnohočetného myelomu přibližně 40 % výchozí hodnoty a ve studii léčby lymfomu z pláštěvých buněk to bylo 50 %. U pacientů s pokročilým myelomem souvisela závažnost trombocytopenie s počtem trombocytů před zahájením léčby; při výchozí hodnotě počtu trombocytů < 75 000/μl mělo 90 % z 21 pacientů během studie počet ≤ 25 000/μl, včetně 14 % < 10 000/μl; proti tomu při výchozí hodnotě počtu trombocytů > 75 000/μl mělo pouze 14 % z 309 pacientů během studie počet trombocytů ≤ 25 000/μl.

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BR-CAP) v porovnání se skupinou neléčenou bortezomibem (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison [R-CHOP]) vyšší incidence (56,7 % versus 5,8 %) trombocytopenie stupně 3 a vyššího. Tyto dvě léčebné skupiny si byly podobné, pokud jde o celkovou incidenci krvácivých příhod všech stupňů (6,3 % ve skupině BR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BR-CAP dostalo transfuzi trombocytů 22,5 % pacientů v porovnání se 2,9 % pacientů ve skupině R-CHOP.

V souvislosti s léčbou bortezomibem bylo hlášeno gastrointestinální a intracerebrální krvácení. Proto je před každou aplikací přípravku Bortezomib EVER Pharma nutno stanovit počet trombocytů. Pokud je počet trombocytů < 25 000/μl nebo, v případě kombinace s melfalanem a prednisonem, pokud je počet trombocytů ≤ 30 000/μl, léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma má být zastavena (viz bod 4.2).

Potenciální přínos léčby musí být pečlivě posouzen proti rizikům, zvláště v případě středně těžké až těžké trombocytopenie s rizikovými faktory krvácení.

V průběhu léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma musí být často sledován kompletní krevní obraz a diferenciál včetně počtu trombocytů. Pokud je to klinicky vhodné, je nutno zvážit transfuzi trombocytů (viz bod 4.2).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofily byly nejnížší 11. den každého cyklu léčby bortezomibem a obvykle se do dalšího cyklu vrátily na výchozí hodnoty. Ve studii LYM-3002 byla podávána podpora pomocí kolonie stimulujících faktorů 78 % pacientů v rameni BR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi, je nutno u nich sledovat na známky a příznaky infekce a bezodkladně je léčit. Faktory stimulující granulocytární kolonie lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe.

Použití faktorů stimulujících granulocytární kolonie v profylaxi má být zváženo v případě

opakovaných prodlev v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených přípravkem Bortezomib EVER Pharma se doporučuje antivirová profylaxe.

Ve studii fáze III u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem byl celkový výskyt reaktivace viru herpes zoster častější ve skupině pacientů léčených kombinací bortezomib + melfalan + prednison ve srovnání s kombinací melfalan + prednison (14 % vs. 4 %).

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk (studie LYM-3002) byla incidence infekce herpes zoster 6,7 % v rameni BR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Pokud se v kombinaci s přípravkem Bortezomib EVER Pharma používá rituximab, musí se u pacientů ohrožených infekcí HBV před zahájením léčby vždy provést screening na HBV. Přenašeči hepatitidy B a pacienti s hepatitidou B v anamnéze musí být během kombinované léčby rituximabem a přípravkem Bortezomib EVER Pharma a po ní pečlivě sledováni kvůli klinickým a laboratorním známkám aktivní infekce HBV. Je nutno zvážit antivirovou profylaxi. Více informací o rituximabu naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených bortezomibem byly velmi vzácně hlášeny případy infekce John Cunninghamovým virem (JC) s neznámou kauzalitou, které vedly k PML a úmrtí. Pacienti s diagnostikovanou PML dostávali dříve nebo současně imunosupresivní léčbu. Většina případů PML byla diagnostikována během 12 měsíců po podání první dávky bortezomibu. U pacientů je nutno v pravidelných intervalech monitorovat jakékoli nové nebo zhoršení stávajících neurologických příznaků nebo známek, které mohou ukazovat na PML jako součást diferenciální diagnostiky problémů CNS. Je-li podezření na diagnózu PML, je nutno pacienty předat specialistovi na PML a zahájit příslušnou diagnostiku PML. Je-li diagnostikována PML, léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma ukončete.

Periferní neuropatie

Léčba bortezomibem je velmi často spojena s výskytem periferní neuropatie, která je převážně senzorická. Byly však hlášeny případy závažné motorické neuropatie s vyjádřenou nebo nevyjádřenou senzorickou periferní neuropatií. Incidence periferní neuropatie se zvyšuje na počátku léčby a dosahuje vrcholu během 5. cyklu.

Doporučuje se, aby pacienti byli pečlivě sledováni kvůli možným projevům neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypostezie, parestezie, nepříjemné pocity, neuropatická bolest nebo slabost.

Ve studii fáze 3, porovnávající intravenózně podávaný bortezomib se subkutánně podávaným bortezomibem byla incidence příhod periferní neuropatie stupně 2 nebo vyššího 24 % ve skupině se subkutánní injekcí a 41 % ve skupině s intravenózní injekcí ($p = 0,0124$). Periferní neuropatie stupně 3 nebo vyššího se objevila u 6 % pacientů ve skupině léčené subkutánní injekcí v porovnání se 16 % ve skupině s intravenózní injekcí ($p = 0,0264$). Incidence periferní neuropatie všech stupňů při intravenózním podání bortezomibu byla v předchozích studiích s intravenózně podávaným bortezomibem nižší než ve studii MMY-3021.

U pacientů s novým výskytem nebo zhoršením stávající periferní neuropatie má být provedeno neurologické vyšetření a může být nutná změna dávky, režimu podávání nebo cesty podání na subkutánní (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených přípravkem Bortezomib EVER Pharma v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou spojeny s neuropatií (např. thalidomid), je nutno zvážit včasné a pravidelné monitorování příznaků neuropatie spojené s léčbou spolu s neurologickým vyšetřením, případně příslušné snížení dávky nebo ukončení léčby.

K rozvoji některých nežádoucích účinků, k nimž patří posturální hypotenze a závažná zácpa s ileem, by kromě periferní neuropatie mohla přispívat i autonomní neuropatie. Informace o autonomní neuropatii a jejím podílu na těchto nežádoucích účincích jsou omezené.

Epileptické záchvaty

Méně často byly hlášeny záchvaty u pacientů bez předchozího výskytu záchvatů nebo epilepsie. U pacientů s rizikovými faktory pro výskyt záchvatů je zapotřebí zvláštní péče.

Hypotenze

Léčba bortezomibem je často provázena ortostatickou/posturální hypotenzí. Většina nežádoucích účinků je lehkého až středně těžkého charakteru a byla pozorována v celém průběhu léčby.

U pacientů, u kterých se během léčby (intravenózně podaným) bortezomibem objevila ortostatická hypotenze, nebyla ortostatická hypotenze pozorována před léčbou bortezomibem. U většiny pacientů bylo nutné ortostatickou hypotenzí léčit. U menší části pacientů s ortostatickou hypotenzí se objevily synkopy. Ortostatická/posturální hypotenze s podáním bolusu bortezomibu bezprostředně nesouvisela. Mechanismus této příhody není znám, ačkoli jedním z důvodů může být autonomní neuropatie.

Autonomní neuropatie může souviset s bortezomibem nebo bortezomib může zhoršit základní onemocnění, jako je diabetická nebo amyloidózní neuropatie. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s anamnézou synkop při podávání léků, u kterých je známa souvislost s hypotenzí, nebo u dehydratovaných pacientů s recidivujícími průjmy nebo zvracením. Léčba ortostatické/posturální hypotenze může zahrnovat úpravu antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti mají být informováni, že v případě výskytu závratí, točení hlavy nebo mdloby musejí vyhledat lékaře.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientů léčených bortezomibem byly hlášeny případy PRES. PRES je vzácný, často reverzibilní, rychle se vyvíjející neurologický stav, který se může projevit epileptickými záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, letargií, zmateností, slepotou a dalšími zrakovými a neurologickými poruchami. Pro potvrzení diagnózy se používá zobrazení mozku, preferenčně magnetická rezonance (MRI). U pacientů, u kterých se objeví PRES, má být léčba přípravkem Bortezomib EVER Pharma ukončena.

Srdeční selhání

V průběhu léčby bortezomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerbace městnavého srdečního selhání a/nebo nový pokles ejekční frakce levé komory. Predisponujícím faktorem pro známky a příznaky srdečního selhání může být retence tekutin. Pacienti s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění nebo se stávajícím srdečním onemocněním mají být pečlivě sledováni.

Elektrokardiografické vyšetření

V klinických studiích se vyskytly ojedinělé případy prodloužení QT intervalu, kauzalita nebyla stanovena.

Plicní poruchy

U pacientů léčených bortezomibem (viz bod 4.8) bylo vzácně hlášeno akutní difúzní infiltrativní plicní onemocnění neznámé etiologie jako např. pneumonitida, intersticiální pneumonie, plicní

infiltrace a syndrom akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Některé z těchto příhod byly fatální. Před zahájením léčby se doporučuje provést radiologické vyšetření hrudníku, aby se určil výchozí stav pro potenciální změny na plicích po léčbě.

Při objevení se nových nebo při zhoršení stávajících plicních příznaků (např. kašle, dyspnoe) má být neprodleně stanovena diagnóza a pacienti mají podstoupit vhodnou léčbu. Před pokračováním léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Dva pacienti (ze dvou), kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí společně s daunorubicinem a bortezomibem k léčbě relapsu akutní myeloidní leukemie, zemřeli na ARDS krátce po zahájení léčby a studie byla ukončena. Tento zvláštní léčebný režim současného podávání vysoké dávky cytarabinu (2 g/m² za den) nepřetržitou 24hodinovou infuzí se proto nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mnohočetným myelomem jsou časté ledvinové komplikace, a proto je nutné pacienty s poruchou funkce ledvin pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bortezomib je metabolizován jaterními enzymy. Expozice bortezomibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvyšuje; tyto pacienty je nutno léčit sníženými dávkami přípravku Bortezomib EVER Pharma a pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k rozvoji toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní nežádoucí účinky

U pacientů, kterým byl podáván bortezomib současně s dalšími léčivými přípravky, a kteří byli ve vážném zdravotním stavu, byly hlášeny vzácné případy jaterního selhání. K dalším hlášeným jaterním nežádoucím účinkům patří zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinémie a hepatitida. Tyto změny mohou být po vysazení bortezomibu reverzibilní (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Vzhledem ke skutečnosti, že bortezomib je cytotoxická látka a může rychle ničit maligní plazmatické buňky a buňky lymfomu z plášťových buněk, může se jako komplikace objevit syndrom nádorového rozpadu. K pacientům s rizikem syndromu nádorového rozpadu patří pacienti s rozsáhlou nádorovou zátěží před léčbou. Tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

Současné podávání některých léčivých přípravků

Pacienti léčení přípravkem Bortezomib EVER Pharma v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 mají být pečlivě sledováni. Při kombinaci přípravku Bortezomib EVER Pharma se substráty CYP3A4 nebo CYP2C19 je zapotřebí postupovat opatrně (viz bod 4.5).

U pacientů léčených perorálními antidiabetiky mají být potvrzeny normální jaterní funkce a pacientům má být věnována zvýšená pozornost (viz bod 4.5).

Reakce potenciálně zprostředkované imunokomplexy

Méně často byly hlášeny nežádoucí účinky potenciálně související s tvorbou imunokomplexů, jako např. sérová choroba, polyartritida s vyrážkou a proliferativní glomerulonefritida. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, Bortezomib EVER Pharma je třeba vysadit.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to

znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* naznačují, že bortezomib je slabý inhibitor izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 cytochromu P450 (CYP). Na základě omezeného podílu (7 %) isoenzymu CYP2D6 na metabolismu bortezomibu nelze očekávat, že by slabý metabolický fenotyp CYP2D6 ovlivnil celkový metabolismus bortezomibu.

Studie lékových interakcí, která posuzovala účinek ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu, ukázala na základě údajů od 12 pacientů, že u bortezomibu (podávaného intravenózně) došlo k průměrnému zvýšení hodnoty AUC o 35 % (CI90% [1,032 až 1,772]). Proto pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, ritonavir) mají být pečlivě sledováni.

Ve studii lékových interakcí, která posuzovala účinek omeprazolu, silného inhibitoru CYP2C19, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), se na základě údajů od 17 pacientů neprokázal významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící vliv rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně), ukázala na základě údajů od 6 pacientů průměrné snížení AUC bortezomibu o 45 %. Současné používání bortezomibu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) se tedy nedoporučuje, protože může být snížena účinnost.

V téže studii lékových interakcí byl hodnocen účinek dexamethasonu, slabšího induktoru CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomibu (podávaný intravenózně). Na základě údajů od 7 pacientů nebyl pozorován významný vliv na farmakokinetiku bortezomibu.

Studie lékových interakcí hodnotící účinek melfalanu – prednisonu na farmakokinetiku bortezomibu (podávaného intravenózně) ukázala 17% zvýšení průměrné AUC bortezomibu na základě údajů od 21 pacientů. Toto není považováno za klinicky významné.

V průběhu klinického hodnocení byly u pacientů s diabetem, kteří užívali perorální antidiabetika, méně často a často hlášeny případy hypoglykemie a hyperglykemie. U pacientů, kteří užívají perorální antidiabetika a jsou léčeni přípravkem Bortezomib EVER Pharma, je nutné pečlivě sledovat glykémii a upravovat dávkování antidiabetik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži musí po dobu léčby a ještě další 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Pro bortezomib neexistují klinické údaje týkající se expozice v těhotenství. Teratogenní potenciál bortezomibu nebyl plně prozkoumán.

V neklinických studiích nevykazoval bortezomib vliv na embryonální/fetální vývoj u potkanů a

králíků po podání nejvyšších dávek tolerovaných matkou. Studie na zvířatech zaměřené na vliv bortezomibu na průběh porodu a postnatální vývoj nebyly provedeny (viz bod 5.3).

Bortezomib EVER Pharma nesmí být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu přípravkem Bortezomib EVER Pharma.

Jestliže je přípravek Bortezomib EVER Pharma podáván během těhotenství nebo pokud žena během léčby tímto přípravkem otěhotní, je nutno ji seznámit s možnými riziky pro plod.

Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Thalidomid je kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky programu prevence početí pro thalidomid. Pacienti léčení přípravkem Bortezomib EVER Pharma v kombinaci s thalidomidem musí dodržovat program prevence početí pro thalidomid. Další informace viz souhrn údajů o přípravku pro thalidomid.

Kojení

Není známo, zda je bortezomib vylučován do lidského mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků pro kojené dítě je nutno v průběhu léčby přípravkem Bortezomib EVER Pharma ukončit kojení.

Fertilita

S přípravkem Bortezomib EVER Pharma nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bortezomib EVER Pharma má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Používání přípravku Bortezomib EVER Pharma může souviset velmi často s únavou, často se závratěmi, méně často se synkopami a ortostatickou/posturální hypotenzí nebo často s rozmazaným viděním. Pacienti musejí proto být při řízení nebo obsluze strojů opatrní a mají být upozorněni, že nesmí řídit nebo obsluhovat stroje, pokud se u nich tyto příznaky objeví (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Mezi závažné nežádoucí účinky, které byly při léčbě bortezomibem hlášeny méně často, patří srdeční selhání, syndrom nádorového rozpadu, plicní hypertenze, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, akutní difúzní infiltrativní postižení plic a vzácně autonomní neuropatie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bortezomibem jsou nauzea, průjem, zácpa, zvracení, únava, pyrexie, trombocytopenie, anemie, neutropenie, periferní neuropatie (včetně senzorické), bolest hlavy, parestezie, snížení chuti k jídlu, dyspnoe, vyrážka, herpes zoster a myalgie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Mnohočetný myelom

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 7 mají podle hodnocení zkoušejících přinejmenším možný nebo pravděpodobný příčinný vztah k léčbě bortezomibem. Tyto nežádoucí účinky jsou odvozeny ze sloučených údajů od 5476 pacientů, z nichž 3996 pacientů bylo léčeno bortezomibem v dávce 1,3 mg/m² a jsou zahrnuty v tabulce 7.

Celkem byl bortezomib podán k léčbě mnohočetného myelomu 3974 pacientům.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 7 byla vytvořena s použitím verze 14.1 databáze MedDRA. Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh, které nebyly pozorovány v klinických studiích.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených bortezomibem v klinických studiích a všechny postmarketingové nežádoucí účinky bez ohledu na indikaci[#]

| Třídy orgánových systémů | Četnost | Nežádoucí účinek |
|---|----------------|--|
| Infekce a infestace | Časté | Herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), pneumonie*, infekce*, herpes simplex*, mykotické infekce* |
| | Méně časté | Infekce*, bakteriální infekce*, virová infekce*, sepse (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida [#] , bakteriemie (včetně stafylokokové), hordeolum, chřipka, celulitida, infekce související se zdravotnickým prostředkem, infekce kůže*, infekce ucha*, stafylokoková infekce*, zubní infekce* |
| | Vzácné | Meningitida (včetně bakteriální), infekce virem Epstein-Barrové, genitální herpes, tonzilitida, mastoiditida, únavový syndrom po virovém onemocnění |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Vzácné | Maligní neoplasma, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní neoplasma* |

| | | |
|-------------------------------------|-------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Trombocytopenie*, neutropenie*, anemie* |
| | Časté | Leukopenie*, lymfopenie* |
| | Méně časté | Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anemie [#] |
| | Vzácné | Diseminovaná intravaskulární koagulopatie, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha trombocytů blíže neurčená, trombotická mikroangiopatie (včetně trombocytopenické purpury) [#] , poruchy krve blíže neurčené, hemoragická diatéza, lymfocytární infiltrace |
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | Angioedém [#] , hypersenzitivita* |
| | Vzácné | Anafylaktický šok, amyloidóza, reakce typu III zprostředkovaná imunitními komplexy |
| Endokrinní poruchy | Méně časté | Cushingův syndrom*, hypertyreóza*, nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu |
| | Vzácné | Hypotyreóza |
| Poruchy metabolismu a výživy | Velmi časté | Snížení chuti k jídlu |
| | Časté | Dehydratace, hypokalemie*, hyponatremie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hypokalcemie *, enzymové abnormality* |
| | Méně časté | Syndrom nádorového rozpadu, neprospívání*, hypomagnesemie*, hypofosfatemie*, hyperkalemie*, hyperkalcemie*, hypernatremie*, abnormální hodnoty kyseliny močové*, diabetes mellitus *, retence tekutin |
| | Vzácné | Hypermagnesemie*, acidóza, nerovnováha elektrolytů*, přetížení tekutinami, hypochloremie*, hypovolemie, hyperchloremie, hyperfosfatemie*, metabolické poruchy, deficit vitaminů řady B, deficit vitamínu B12, dna, zvýšení chuti k jídlu, intolerance alkoholu |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Porucha a narušení nálady*, úzkostná porucha*, porucha a narušení spánku* |
| | Méně časté | Duševní porucha*, halucinace*, psychotická porucha *, zmatenost*, neklid |
| | Vzácné | Sebevražedné myšlenky*, porucha přizpůsobení, delirium, snížené libido |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Neuropatie*, periferní sensorická neuropatie, dysesthesie*, neuralgie* |
| | Časté | Motorická neuropatie, ztráta vědomí (včetně synkopy), závrat', dysgeusie*, letargie, bolest hlavy* |
| | Méně časté | Třes, periferní sensorimotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti (kromě demence)*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie [#] , neurotoxita, záchvatové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischialgie, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie |

| | | |
|--|--------|---|
| | Vzácné | Cerebrální krvácení, intrakraniální krvácení (včetně subarachnoidálního)*, otok mozku, transitorní ischemická ataka, kóma, porucha autonomního nervového systému, autonomní neuropatie, paréza hlavových nervů*, paralýza*, paréza*, presynkopa, syndrom mozkového kmene, cerebrovaskulární porucha, léze nervových kořenů, psychomotorická hyperaktivita, míšní komprese, kognitivní porucha blíže neurčená, motorická dysfunkce, porucha nervového systému blíže neurčená, radikulitida, slinění, hypotonie, Guillainův–Barrého syndrom [#] , demyelinizační polyneuropatie [#] |
|--|--------|---|

| | | |
|--|------------|--|
| Poruchy oka | Časté | Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida* |
| | Méně časté | Oční hemoragie*, infekce očních víček*, chalazion [#] , blefaritida [#] , zánět oka*, diplopie, suché oko*, podráždění oka*, bolest oka, zvýšená tvorba slz, výtok z oka |
| | Vzácné | Korneální léze*, exoftalmus, retinitida, skotom, porucha oka (včetně očních víček) blíže neurčená, získaná dakryoadenitida, fotofobie, fotopsie, optická neuropatie [#] , různé stupně poškození zraku (až po slepotu)* |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Vertigo* |
| | Méně časté | Dysakuze (včetně tinitu)*, poškození sluchu (až po hluchotu), dysakuze*, ušní diskomfort* |
| | Vzácné | Krvácení z ucha, vestibulární neuronitida, porucha ucha blíže neurčená |
| Srdeční poruchy | Méně časté | Srdeční tamponáda [#] , kardiopulmonální zástava*, srdeční fibrilace (včetně síní), srdeční selhání (včetně levého a pravého ventrikulárního)*, arytmie*, tachykardie*, palpitace, angina pectoris, perikarditida (včetně perikardiální efuze)*, kardiomyopatie*, ventrikulární dysfunkce*, bradykardie |
| | Vzácné | Flutter síní, infarkt myokardu*, atrioventrikulární blokáda*, kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku), torsade de pointes, nestabilní angina pectoris, poruchy srdečních chlopní*, nedostatečnost koronární arterie, sinusová zástava |
| Cévní poruchy | Časté | Hypotenze*, ortostatická hypotenze, hypertenze* |
| | Méně časté | Cerebrovaskulární příhoda [#] , hluboká žilní trombóza*, hemoragie*, tromboflebitida (včetně povrchové), cirkulační kolaps (včetně hypovolemického šoku), flebitida, návaly*, hematoma (včetně periferního)*, špatná periferní cirkulace*, vaskulitida, hyperemie (včetně oční)* |
| | Vzácné | Periferní embolie, lymfedém, bledost, erytromelalgie, vazodilatace, změna zbarvení žil, žilní insuficience |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Dyspnoe*, epistaxe, infekce horních/dolních cest dýchacích*, kašel* |
| | Méně časté | Plicní embolie, pleurální efuze, plicní edém (včetně akutního), bronchospasmus, plicní alveolární krvácení [#] , chronické obstrukční plicní onemocnění*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rhinorea, |

| | | |
|----------------------------|-------------|--|
| | | dysfonie, chraptot |
| | Vzácné | Respirační selhání, syndrom akutní respirační tísně, apnoe, pneumotorax, atelektáza, plicní hypertenze, hemoptýza, hyperventilace, ortopnoe, pneumonitida, respirační alkalóza, tachypnoe, plicní fibróza, porucha průdušek*, hypokapnie*, intersticiální plicní onemocnění, infiltrace plic, stažené hrdlo, sucho v hrdle, zvýšená sekrece v horních cestách dýchacích, podráždění hrdla, syndrom kašle horních cest dýchacích |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Příznaky nauzey a zvracení*, průjem*, zácpa |
| | Časté | Gastrointestinální krvácení (včetně mukózního)*, dyspepsie, stomatitida*, abdominální distenze, orofaryngeální bolest*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, poruchy v ústech*, flatulence |
| | Méně časté | Pankreatitida (včetně chronické)*, hematemeza, otok rtů*, gastrointestinální obstrukce (včetně obstrukce tenkého střeva, ileu)*, abdominální diskomfort, ulcerace v ústech*, enteritida*, gastritida*, krvácení dásní, gastroesofageální refluxní choroba*, kolitida (včetně kolitidy způsobené <i>Clostridium difficile</i>)*, ischemická kolitida [#] , gastrointestinální zánět*, dysfagie, syndrom dráždivého tračníku, porucha gastrointestinálního traktu blíže neurčená, povlak jazyka, porucha motility gastrointestinálního traktu*, porucha slinných žláz* |

| | | |
|-------------------------------------|-------------|---|
| | Vzácné | Akutní pankreatitida, peritonitida*, otok jazyka*, ascites, esofagitida, cheilitida, inkontinence stolice, atonie análního svěrače, fekalom*, gastrointestinální ulcerace a perforace*, gingivální hypertrofie, megakolon, únik stolice, puchýře v orofaryngeální oblasti*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změna vyprazdňovacích návyků, proktalgie, abnormální stolice |
| Poruchy jater a žlučových cest | Časté | Abnormální hodnoty jaterních enzymů* |
| | Méně časté | Hepatotoxicita (včetně poruchy jater), hepatitida*, cholestáza |
| | Vzácné | Selhání jater, hepatomegalie, Buddův-Chiariho syndrom, cytomegalovirová hepatitida, krvácení do jater, cholelitiáza |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Časté | Vyrážka*, pruritus*, erytém, suchá kůže |
| | Méně časté | Erythema multiforme, kopřivka, akutní febrilní neutrofilová dermatóza, toxická kožní erupce, toxická epidermální nekrolýza [#] , Stevensův-Johnsonův syndrom [#] , dermatitida*, porucha vlasů*, petechie, ekchymóza, kožní léze, purpura, kožní noduly*, psoriáza, hyperhidróza, noční pocení, dekubitus [#] , akné*, puchýře*, porucha pigmentace* |
| | Vzácné | Kožní reakce, Jessnerova lymfocytární infiltrace, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, podkožní krvácení, livedo reticularis, zatvrdnutí kůže, papuly, fotosensitivní reakce, seborrea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy | Velmi časté | Muskuloskeletální bolest* |
| | Časté | Svalové spasmy*, bolest končetin, svalová slabost |

| | | |
|---|-------------|---|
| a pojivové tkáně | Méně časté | Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy |
| | Vzácné | Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistula, kloubní efuze, bolest čelisti, kostní porucha, infekce a zánět muskuloskeletální soustavy a pojivové tkáně*, synoviální cysta |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Porucha funkce ledvin* |
| | Méně časté | Akutní selhání ledvin, chronické selhání ledvin*, infekce močových cest*, známky a příznaky v močových cestách*, hematurie*, retence moči, porucha mikce*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakisurie |
| | Vzácné | Podrážděný močový měchýř |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Méně časté | Vaginální krvácení, bolest genitálu*, erektilní dysfunkce |
| | Vzácné | Porucha varlat*, prostatitida, onemocnění prsů u žen, citlivost nadvarlat, epididymitida, bolest pánve, ulcerace vulvy |
| Vrozené, familiální a genetické vady | Vzácné | Aplazie, gastrointestinální malformace, ichtyóza |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Pyrexie*, únava, astenie |
| | Časté | Edém (včetně periferního), zimnice, bolest*, malátnost* |
| | Méně časté | Narušení celkového fyzického zdraví*, otok obličeje*, reakce v místě injekce*, porucha sliznic*, bolest na hrudi, porucha chůze, pocit chladu, extravazace*, komplikace spojené se zavedením katetru*, změna pocitu žízně, nepříjemný pocit na hrudi, pocit změny tělesné teploty*, bolest v místě injekce* |
| | Vzácné | Úmrtí (včetně náhlého), multiorgánové selhání, krvácení v místě injekce*, hernie (včetně hiátové)*, porucha hojení*, zánět, flebitida v místě injekce*, citlivost, vřed, podráždění, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest v místě zavedení katetru, pocit cizího těla |

| | | |
|--|------------|---|
| Vyšetření | Časté | Snížení tělesné hmotnosti |
| | Méně časté | Hyperbilirubinemie*, abnormální analýza proteinů*, zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální krevní testy*, zvýšení C-reaktivního proteinu |
| | Vzácné | Abnormální krevní plyny*, abnormality EKG (včetně prodloužení QT intervalu)*, abnormální INR*, snížení pH žaludku, zvýšení agregace trombocytů, zvýšení troponinu I, virová identifikace a sérologie*, abnormální vyšetření moči* |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Méně časté | Pád, kontuze |
| | Vzácné | Transfuzní reakce, zlomeniny*, rigor*, poranění obličeje, poranění kloubů*, popáleniny, lacerace, bolest spojená s aplikací, radiační poškození* |
| Chirurgické a léčebné postupy | Vzácné | Aktivace makrofágů |

* Zahrnutí více než jeden preferovaný termín MedDRA

Postmarketingové hlášení nežádoucího účinku bez ohledu na indikaci

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Bezpečnostní profil bortezomibu u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk byl hodnocen u 240 pacientů léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m² v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP) v porovnání s 242 pacienty léčenými rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem [R-CHOP] byl relativně konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s mnohočetným myelomem, přičemž hlavní rozdíly jsou popsány dále. Dalšími zjištěnými nežádoucími účinky spojenými s podáváním kombinované léčby (BR-CAP) byla infekce virem hepatitidy B (< 1 %) a ischemie myokardu (1,3 %). Podobné incidence těchto příhod v obou léčebných ramenech naznačily, že nežádoucí účinky nelze přisoudit bortezomibu samotnému.

Zaznamenáníhodnými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o ≥ 5 % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorická neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitida a poruchy ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s ≥ 1 % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BR-CAP jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni BR-CAP, které zkoušející na základě historických údajů ze studií s mnohočetným myelomem považoval za přinejmenším možné nebo pravděpodobně příčinně související s bortezomibem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve skupinách podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Tabulka 8 byla vytvořena s použitím verze 16 databáze MedDRA.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených BR-CAP v klinické studii

| Třídy orgánových systémů | Četnost | Nežádoucí účinek |
|-------------------------------------|----------------|---|
| Infekce a infestace | Velmi časté | Pneumonie* |
| | Časté | Sepse (včetně septického šoku)*, herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), infekce herpetickým virem*, bakteriální infekce*, infekce horních/dolních cest dýchacích*, mykotická infekce*, herpes simplex* |
| | Méně časté | infekce virem hepatitidy B*, bronchopneumonie |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Velmi časté | Trombocytopenie*, febrilní neutropenie, neutropenie*, leukopenie*, anemie*, lymfopenie* |
| | Méně časté | Pancytopenie* |
| Poruchy imunitního systému | Časté | Hypersenzitivita* |
| | Méně časté | Anafylaktická reakce |
| Poruchy | Velmi časté | Snížení chuti k jídlu |

| | | |
|--|-------------|--|
| metabolismu a výživy | Časté | Hypokalemie*, abnormální hladina glukózy v krvi*, hyponatremie*, diabetes mellitus*, retence tekutin |
| | Méně časté | Syndrom nádorového rozpadu |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Poruchy a narušení spánku* |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Periferní senzorická neuropatie, dysestezie*, neuralgie* |
| | Časté | Neuropatie*, motorická neuropatie*, ztráta vědomí (včetně synkopy), encefalopatie*, periferní senzomotorická neuropatie, závrat*, dysgeusie*, autonomní neuropatie |
| | Méně časté | Nerovnováha autonomního nervového systému |
| Poruchy oka | Časté | Abnormální vidění* |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Dysakuzie (včetně tinitu)* |
| | Méně časté | Vertigo*, zhoršení sluchu (až do a včetně hluchoty) |
| Srdeční poruchy | Časté | Srdeční fibrilace (včetně síníové), arytmie*, srdeční selhání (včetně selhání levé a pravé komory)*, ischemie myokardu, komorová dysfunkce* |
| | Méně časté | Kardiovaskulární porucha (včetně kardiogenního šoku) |
| Cévní poruchy | Časté | Hypertenze*, hypotenze*, ortostatická hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Dušnost*, kašel*, škytavka |
| | Méně časté | Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie, pneumonitida, plicní hypertenze, plicní edém (včetně akutního) |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Symptomy nauzey a zvracení*, průjem*, stomatitida*, zácpa |
| | Časté | Gastrointestinální krvácení (včetně slizničního)*, abdominální distenze, dyspepsie, orofaryngeální bolest*, gastritida*, vředy v ústech*, abdominální diskomfort, dysfagie, gastrointestinální zánět*, bolest břicha (včetně gastrointestinální bolesti a bolesti v oblasti sleziny)*, orální poruchy* |
| | Méně časté | Kolitida (včetně <i>Clostridium difficile</i>)* |
| Poruchy jater a žlučových cest | Časté | Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch) |
| | Méně časté | Selhání jater |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Velmi časté | Poruchy ochlupení * |
| | Časté | Svědění*, dermatitida*, vyrážka* |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté | Svalové spazmy*, muskuloskeletální bolest, bolest v končetinách |
| Poruchy ledvin a močových cest | Časté | Infekce močových cest* |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi časté | Pyrexie*, únava, astenie |
| | Časté | Edém (včetně periferního), zimnice, reakce v místě injekce*, malátnost* |
| Vyšetření | Časté | Hyperbilirubinemie*, abnormální výsledky analýz proteinů*, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti |

* Sloučení více preferovaných termínů MedDRA.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace viru herpes zoster

Mnohočetný myelom

Antivirová profylaxe byla podávána 26 % pacientů v rameni B+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty v ramenu B+M+P léčby byla 17 % u pacientů, kterým nebyla podávána antivirová profylaxe, ve srovnání s 3 % pacientů, kterým antivirová profylaxe byla podávána.

Lymfom z plášťových buněk

V rameni BR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BR-CAP byla 10,7 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe nepodávala, v porovnání s 3,6 % u pacientů, kterým se antivirová profylaxe podávala (viz bod 4.4).

Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Lymfom z plášťových buněk

Infekce HBV s fatálními následky se objevila u 0,8 % (n = 2) pacientů ve skupině neléčené bortezomibem (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; R-CHOP) a u 0,4 % (n = 1) pacientů léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených BR-CAP nebo R-CHOP podobná (0,8 % vs 1,2 %, v uvedeném pořadí).

Periferní neuropatie u kombinovaných režimů

Mnohočetný myelom

Incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů ze studií, kde byl bortezomib podáván jako indukční léčba v kombinaci s dexamethasonem (studie IFM-2005-01) a dexamethasonem - thalidomidem (studie MMY-3010), je uvedena v následující tabulce:

Tabulka 9: Incidence periferní neuropatie během indukční léčby podle toxicity a ukončení léčby kvůli periferní neuropatii

| | IFM-2005-01 | | MMY-3010 | |
|-----------------------|-------------------|---------------|------------------|-------------------|
| | VDDx (n = 239) | BDx (n = 239) | TDx (n = 126) | BTDx (n = 130) |
| Incidence PN (%) | | | | |
| Všechny stupně PN | 3 | 15 | 12 | 45 |
| ≥ stupeň 2 PN | 1 | 10 | 2 | 31 |
| ≥ stupeň 3 PN | < 1 | 5 | 0 | 5 |
| Ukončení kvůli PN (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason; BDx = bortezomib, dexamethason;

TDx = thalidomid, dexamethason;

BTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

Poznámka: Periferní neuropatie zahrnuje preferované termíny: periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie, periferní senzoričká neuropatie a polyneuropatie.

Lymfom z plášťových buněk

Ve studii LYM-3002, ve které byl bortezomib podáván s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CAP), je incidence periferní neuropatie u kombinovaných režimů uvedena v následující tabulce:

Tabulka 10: Incidence periferní neuropatie ve studii LYM-3002 podle toxicity a ukončení léčby v důsledku periferní neuropatie

| | BR-CAP (n = 240) | R-CHOP (n = 242) |
|-----------------------|------------------|------------------|
| Incidence PN (%) | | |
| PN všech stupňů | 30 | 29 |
| PN stupně 2 a vyššího | 18 | 9 |
| PN stupně 3 a vyššího | 8 | 4 |
| Ukončení kvůli PN (%) | 2 | < 1 |

BR-CAP = bortezomib, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednison; R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; PN = periferní neuropatie

Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní sensorická neuropatie, periferní neuropatie, periferní motorická neuropatie a periferní sensorimotorická neuropatie

Starší pacienti s lymfomem z plášťových buněk

V rameni BR-CAP bylo 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a 10,4 % pacientů ≥ 75 let. I když u pacientů ve věku ≥ 75 let byly oba režimy jak BR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

Zaznamenané rozdíly v profilu bezpečnosti bortezomibu podaného subkutánně oproti intravenóznímu podání u monoterapie

Pacienti, kteří dostávali bortezomib ve studii fáze III subkutánně, měli ve srovnání s intravenózním podáním o 13 % nižší celkový výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou stupně 3 nebo vyššího a o 5 % nižší výskyt ukončení léčby bortezomibem. Celkový výskyt průjmu, gastrointestinální bolesti a bolesti břicha, astenie, infekce horních cest dýchacích a periferní neuropatie byl o 12 % - 15 % nižší ve skupině se subkutánním podáním než u intravenózního podání. Dále byl výskyt periferní neuropatie stupně 3 nebo vyššího o 10 % nižší a výskyt ukončení léčby kvůli periferní neuropatii byl o 8 % nižší u subkutánního podání než u intravenózního podání.

U šesti procent pacientů byly po subkutánním podání hlášeny lokální nežádoucí účinky, většinou zarudnutí. Případy se vrátily k normálu za střední dobu 6 dní; u 2 pacientů bylo nutno změnit dávku. U dvou (1 %) pacientů byly hlášeny závažné reakce; v 1 případě pruritus a v 1 případě zarudnutí.

Výskyt úmrtí během léčby byl 5 % u subkutánního podání a 7 % u intravenózního podání. Incidence úmrtí kvůli progresi onemocnění byla 18 % u subkutánního podání a 9 % u intravenózního podání.

Opětovná léčba pacientů s relapsem mnohočetného myelomu

Ve studii, ve které byl bortezomib podáván jako opětovná léčba u 130 pacientů s relabujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující bortezomib, byly nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25 % pacientů trombocytopenie (55 %), neuropatie (40 %), anemie (37 %), průjem (35 %) a zácpa (28 %). Periferní neuropatie všech stupňů byla pozorována u 40 % pacientů a periferní neuropatie ≥ 3 stupně byla pozorována u 8,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázeno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními následky. Viz předklinické studie kardiiovaskulární bezpečnosti, bod 5.3.

Specifické antidotum pro předávkování bortezomibem není známo. V případě předávkování mají být monitorovány pacientovy vitální funkce a musí mu být poskytnuta podpůrná terapie k udržení krevního tlaku (např. tekutiny, presorické látky, a/nebo inotropní látky) a tělesné teploty (viz body 4.2 a 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XG01.

Mechanismus účinku

Bortezomib je proteazomový inhibitor. Byl specificky navržen tak, aby inhiboval chymotrypsinu podobnou aktivitu proteazomu 26S v savčích buňkách. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubiquitované proteiny. Ubikvitin-proteazomová cesta hraje nepostradatelnou úlohu v řízení odbourávání specifických proteinů a tím udržení homeostázy uvnitř buněk. Inhibice proteazomu 26S zabráňuje této cílené proteolýze a ovlivňuje mnohočetnou signalizační kaskádu uvnitř buněk, což nakonec vede k odumření nádorových buněk.

Bortezomib je vysoce selektivní pro proteazom. Při koncentraci 10 μ M bortezomib neinhibuje žádný ze širokého spektra sledovaných receptorů a proteáz a je více než 1 500krát selektivnější pro proteazom než pro další preferovaný enzym. Kinetika inhibice proteazomu byla hodnocena *in vitro* a bylo zjištěno, že bortezomib disociuje z proteazomu s $t_{1/2}$ 20 minut, což prokazuje, že inhibice proteazomu bortezomibem je reverzibilní.

Inhibice proteazomu vyvolaná bortezomibem ovlivňuje nádorové buňky mnoha způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na alteraci regulačních proteinů, které kontrolují progresi buněčného cyklu a aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF- κ B je transkripční faktor, jehož aktivace je vyžadována pro mnoho aspektů tumorigeneze, včetně buněčného růstu a přežívání, angiogeneze, interakcí mezi buňkami a tvorby metastáz. U myelomu ovlivňuje bortezomib schopnost myelomových buněk interagovat s mikroprostředím kostní dřeně.

Experimenty ukázaly, že bortezomib je cytotoxický pro různé druhy nádorových buněk a že nádorové buňky jsou citlivější na proapoptotický účinek proteazomové inhibice než buňky normální. Bortezomib snižuje růst nádorů *in vivo* u mnoha modelových nádorů používaných v preklinických testech včetně mnohočetného myelomu.

Údaje z *in vitro*, *ex-vivo* a na zvířecích modelech s bortezomibem naznačují, že bortezomib zvyšuje diferenciaci a aktivitu osteoblastů a inhibuje funkci osteoklastů. Tyto účinky byly pozorovány

u pacientů s mnohočetným myelomem při pokročilém osteolytickém onemocnění a léčbě bortezomibem.

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem

Prospektivní mezinárodní randomizovaná (1 : 1) otevřená klinická studie (MMY -3002 VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání bortezomibu (1,3 mg/m² intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m²) a prednisonem (60 mg/m²) ke zlepšení času do progresu (time to progression, TTP). Léčba byla podávána po dobu maximálně 9 cyklů (přibližně 54 týdnů) a předčasně byla ukončena z důvodu progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Střední věk pacientů ve studii byl 71 let, 50 % byli muži, 88 % byli běloši a medián výkonnostního stavu podle Karnofského byl 80. Pacienti měli myelom s produkcí IgG/IgA/lehkých řetězců v 63 %/25 %/8 % případů se střední hodnotou hemoglobinu 105 g/l a středním počtem trombocytů 221,5x 10⁹/l. Podobný podíl pacientů měl clearance kreatininu ≤ 30 ml/min (3 % v každém rameni).

V předem specifikované době průběžné analýzy bylo dosaženo primárního cílového parametru doby do progresu a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba B+M+P. Medián doby dalšího sledování byl 16,3 měsíců. Konečné vyhodnocení přežití bylo provedeno po mediánu doby dalšího sledování 60,1 měsíce. Byl pozorován statisticky signifikantní přínos u přežití ve skupině B+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na bortezomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou B+M+P byl 56,4 měsíce ve srovnání s 43,1 měsíce ve skupině M+P. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 11.

| Tabulka 11: Výsledky účinnosti po konečném vyhodnocení přežití ve studii VISTA | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Cílový parametr účinnosti | B+M+P n = 344 | M+P n = 338 |
| Doba do progresu | | |
| Příhody n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Medián ^a (95 % CI) | 20,7 měsíce (17,6; 24,7) | 15,0 měsíce (14,1; 17,9) |
| poměr rizika ^b (95 % CI) | 0,54 (0,42; 0,70) | |
| hodnota p ^c | 0,000002 | |
| Přežití bez progresu | | |
| Příhody n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Medián ^a (95 % CI) | 18,3 měsíce (16,6; 21,7) | 14,0 měsíce (11,1; 15,0) |
| Poměr rizika ^b (95 % CI) | 0,61 (0,49; 0,76) | |
| hodnota p ^c | 0,00001 | |

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Celkové přežití* | | |
| Příhody (úmrtí) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Medián ^a (95 % CI) | 56,4 měsíce (52,8; 60,9) | 43,1 měsíce (35,3; 48,3) |
| Poměr rizika ^b (95 % CI) | 0,695 (0,567; 0,852) | |
| hodnota p ^c | 0,00043 | |
| Výskyt odpovědi | | |
| populace ^e n = 668 | n = 337 | n = 331 |
| CR ^f n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^f n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^f n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| hodnota p ^d | < 10 ⁻¹⁰ | |
| Snížení sérového M-proteinu | | |
| populace ^g n = 667 | n = 336 | n = 331 |
| ≥ 90 % n (%) | 151 (45) | 34 (10) |
| Doba do první odpovědi u CR + PR | | |
| Medián | 1,4 měsíce | 4,2 měsíce |
| Medián ^a trvání odpovědi | | |
| CR ^f | 24,0 měsíce | 12,8 měsíce |
| CR+PR ^f | 19,9 měsíce | 13,1 měsíce |
| Doba do další léčby | | |
| Příhody n (%) | 224 (65,1) | 260 (76,9) |
| Medián ^a (95 % CI) | 27,0 měsíce (24,7; 31,1) | 19,2 měsíce (17,0; 21,0) |
| Poměr rizika ^b (95 % CI) | 0,557 (0,462; 0,671) | |
| hodnota p ^c | ≤ 0,000001 | |

^a odhad podle Kaplan-Meiera.

^b Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-mikroglobulin, albumin a oblast. Poměr rizika menší než 1 naznačuje výhodu pro VMP

^c Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: β₂-mikroglobulin, albumin a oblast

^d hodnota p pro výskyt odpovědi (CR+PR) podle Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

^e Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

^f CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

^g Všichni randomizovaní pacienti se sekretorickým onemocněním

* Aktualizace přežití je založena na střední době dalšího sledování 60,1 měsíce

CI = interval spolehlivosti

Pacienti, u nichž je vhodná transplantace kmenových buněk

K průkazu bezpečnosti a účinnosti bortezomibu ve dvojkombinaci nebo trojkombinaci s dalšími chemoterapeutiky byly provedeny dvě randomizované otevřené multicentrické studie fáze III (IFM-2005-

01, MMY-3010) u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem v indukční léčbě před transplantací kmenových buněk.

Ve studii IFM-2005-01 byl bortezomib v kombinaci s dexamethasonem (BDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaného intravenózně dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11) a dexamethasonu (40 mg/den podávaný perorálně ve dnech 1 až 4 a ve dnech 9 až 12 v 1. a 2. cyklu a ve dnech 1 až 4 ve 3. a 4. cyklu).

Autologní transplantáty kmenových buněk byly přijaty u 198 (82 %) pacientů ve skupině VDDx a 208 (87 %) pacientů ve skupině BDx, velká většina pacientů podstoupila jednu transplantační proceduru. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve studii byl 57 let, 55 % byli muži a 48 % pacientů mělo vysoce rizikovou cytogenetiku. Medián trvání léčby byl 13 týdnů u skupiny s VDDx a 11 týdnů u skupiny s BDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt odpovědi CR + nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědi (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt odpovědi (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR) po transplantaci, PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ze studie IFM-2005-01

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

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT= intent to treat (záměr léčit); RR=výskyt odpovědi;

B = bortezomib; BDx = bortezomib, dexamethason; VDDx = vinkristin, doxorubicin, dexamethason;

VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď, OR = poměr šancí

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

^b Výskyt odpovědi po druhé transplantaci u subjektů, které podstoupily druhou transplantaci (42/240 [18 %] u BDx skupiny a 52/242 [21 %] u skupiny VDDx).

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující bortezomib.

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m² podávaného dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8 a 11 s následným 17denním obdobím klidu ode dne 12 do dne 28), dexamethasonu (40 mg podávaných perorálně ve dnech 1 až 4 a dnech 8 až 11) a thalidomidu (podávaného perorálně v dávce 50 mg denně ve dnech 1 – 14, se zvýšením na 100 mg ve dnech 15 – 28 a dále na 200 mg denně).

Jednorázová autologní transplantace kmenových buněk byla podána 105 (81 %) pacientům ve skupině s BTdx a 78 (61 %) pacientům ve skupině s TDx. Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů podobné. Medián věku pacientů ve skupině s BTdx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BTdx bylo 12 % pacientů cytogeneticky klasifikováno jako vysoce riziková oproti 16 % pacientů ve skupině s TDx. Medián trvání léčby byl 24 týdnů a medián počtu přijatých léčebných cyklů byl 6 a byl konzistentní v léčebných skupinách.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl výskyt odpovědi po indukci a po transplantaci (CR + nCR). Statisticky významný rozdíl (CR + nCR) byl pozorován ve prospěch skupiny s bortezomibem v kombinaci s dexamethasonem a thalidomidem. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS a OS. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ze studie MMY 3010

| Cílové parametry | BTdx | TDx | OR; 95 % CI; P hodnota ^a |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| MMY-3010 | n = 130 (ITT populace) | n = 127 (ITT populace) | |
| <i>*RR (po indukci)</i> | | | |
| CR + nCR | 49,2 (40,4; 58,1) | 17,3 (11,2; 25,0) | 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a |
| CR + nCR + PR % (95 % CI) | 84,6 (77,2; 90,3) | 61,4 (52,4; 69,9) | 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a |
| <i>*RR (po transplantaci)</i> | | | |
| CR + nCR | 55,4 (46,4; 64,1) | 34,6 (26,4; 43,6) | 2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a |
| CR + nCR + PR % (95 % CI) | 77,7 (69,6; 84,5) | 56,7 (47,6; 65,5) | 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a |

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT = záměr léčit; RR = výskyt odpovědi;

B = bortezomib; BTdx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason;

PR = částečná odpověď, OR = poměr šancí

* Primární cílový parametr

^a OR pro výskyt odpovědi založený na Mantelově-Haenszelově stanovení poměru rizik pro stratifikované tabulky; p-hodnoty podle Cochranova Mantelova-Haenszelova testu.

Poznámka: OR > 1 ukazuje na výhodu indukční léčby obsahující bortezomib.

Klinická účinnost u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem

Bezpečnost a účinnost bortezomibu (podaného intravenózně) byly hodnoceny ve dvou studiích při doporučené dávce 1,3 mg/m²: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason (dex) u 669 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 – 3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresse onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progresse onemocnění, významně prodloužila přežití a významně zvýšila výskyt odpovědi ve srovnání s léčbou dexamethasonem (viz tabulka 14) u všech pacientů včetně pacientů, kteří obdrželi jednu předchozí léčbu. Dle výsledku předem plánované průběžné analýzy bylo na doporučení monitorovací komise uzavřeno rameno s dexamethasonem a všem pacientům zařazeným do skupiny s dexamethasonem byla nabídnuta léčba bortezomibem bez ohledu na stav jejich onemocnění. Z důvodů této časné změny byl medián trvání dalšího sledování (follow-up) žijících pacientů 8,3 měsíce. U obou skupin pacientů, jak u těch, kteří nereagovali na svou poslední předcházející léčbu, tak i těch, kteří byli citliví k léčbě, bylo celkové přežití významně delší a výskyt odpovědi na léčbu byl významně vyšší v rameni pacientů, kteří dostávali bortezomib.

Z 669 pacientů zařazených do studie bylo 245 (37 %) ve věku 65 let nebo starších. Nezávisle na věku

byly parametry odpovědi i TTP významně lepší u bortezomibu. Bez ohledu na výchozí hladiny β_2 -mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresu, celková doba přežití i výskyt odpovědi) významně zlepšeny v rameni s bortezomibem.

U refrakterní populace pacientů studie fáze II byly odpovědi hodnoceny nezávislou hodnotitelskou komisí podle kritérií Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně, European Bone Marrow Transplant Group. Medián přežití všech zařazených pacientů byl 17 měsíců (rozmezí < 1 až 36+ měsíců). Tato doba přežití byla delší než medián 6 až 9 měsíců předpokládaný pro stejnou populaci pacientů konzultanty zkoušejících. Multivariační analýzou bylo zjištěno, že výskyt odpovědi byl nezávislý na typu myelomu, stupni výkonnosti (performance status), stavu delece 13. chromozomu, počtu nebo typu předchozích terapií. U pacientů, kteří dostali 2 až 3 předchozí léčby, byl výskyt odpovědi 32 % (10/32) a u pacientů, kteří dostali více než 7 předchozích terapií, byl výskyt odpovědi 31 % (21/67).

Tabulka 14: Souhrn výsledků onemocnění ze studií fáze III (APEX) a fáze II

| | Fáze III | | Fáze III | | Fáze III | | Fáze II |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Všichni pacienti | | 1 předchozí léčba | | > 1 předchozí léčba | | ≥ 2 předchozí léčby |
| Události závislé na čase | B n = 333 ^a | Dex n = 336 ^a | B n = 132 ^a | Dex n = 119 ^a | B n = 200 ^a | Dex n = 217 ^a | B n = 202 ^a |
| TTP, dny [95 % CI] | 189 ^b [148; 211] | 106 ^b [86; 128] | 212 ^d [188; 267] | 169 ^d [105; 191] | 148 ^b [129; 192] | 87 ^b [84; 107] | 210 [154; 281] |
| přežití 1 rok % [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 |

| Nejllepší odpověď (%) | B n = 315 ^c | 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)** |
| Medián trvání Dny (měsíce) | 242 (8,0) | 169 (5,6) | 246 (8,1) | 189 (6,2) | 238 (7,8) | 126 (4,1) | 385* |
| Doba do odpovědi CR + PR (dny) | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |

^a populace se záměrem léčení (intent to treat, ITT)

^b hodnota p ze stratifikovaného log-rank testu; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu p < 0,0001

^c reagující populace, včetně pacientů, kteří měli patrné onemocnění na začátku léčby a obdrželi alespoň 1 dávku sledovaného léčivého přípravku

^d hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory; analýza podle léčby s vyloučením stratifikace pro léčebnou anamnézu

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

NA = neuplatňuje se, NE = nestanoveno

TTP = doba do progresu

CI = interval spolehlivosti

B = bortezomib; Dex = dexamethason

CR = úplná odpověď; nCR = téměř úplná odpověď

PR = částečná odpověď; MR = minimální odpověď

Ve studii fáze II mohli pacienti, u kterých nebylo dosaženo optimální odpovědi při samostatné léčbě bortezomibem, dostat vysokou dávku dexamethasonu společně s bortezomibem. Protokol dovozoval, pokud nebylo u pacientů léčených samostatně bortezomibem dosaženo optimální léčebné odpovědi, přidat dexamethason. Dexamethason v kombinaci s bortezomibem dostávalo celkem 74 hodnotitelných pacientů. Při kombinované léčbě vykázalo nebo dosáhlo zlepšení odpovědi 18 % pacientů [MR (11 %) nebo PR (7 %)].

Klinická účinnost bortezomibu po subkutánním podání u pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem

Účinnost a bezpečnost subkutánního podání bortezomibu oproti intravenóznímu podání srovnávala otevřená randomizovaná noninferiorní studie fáze III. Tato studie zahrnovala 222 pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 tak, že dostávali 1,3 mg/m² bortezomibu buď subkutánně, nebo intravenózně po dobu 8 cyklů.

U pacientů, u kterých nedošlo po 4 cyklech k optimální odpovědi [nižší než kompletní odpověď (complete response, CR)] na léčbu samotným bortezomibem, bylo povoleno užívat dexamethason v dávce 20 mg denně v den podání bortezomibu a následující den. Vyloučení byli pacienti s výchozí periferní neuropatií stupně ≥ 2 nebo počtem trombocytů < 50 000/ μ l. Odpověď bylo možné vyhodnotit u 218 pacientů.

Tato studie dosáhla primárního cíle noninferiority odpovědi (CR + PR) po 4 cyklech monoterapie bortezomibem jak u subkutánního tak i u intravenózního podání, 42 % v obou skupinách. Také sekundární cílové parametry účinnosti související s odpovědí na léčbu a dobou do příhody byly konzistentní pro subkutánní a intravenózní podání (tabulka 15).

Tabulka 15: Souhrn analýzy účinnosti srovnávající subkutánní a intravenózní podání bortezomibu

| | Bortezomib intravenózní rameno | Bortezomib subkutánní rameno |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Populace s hodnotitelnou odpovědí | n = 73 | n = 145 |

| | | |
|--|---------------------|-------------|
| Podíl léčebných odpovědí po 4 cyklech n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| p-hodnota ^a | 0,00201 | |
| CR n (%) | 6 (8) | 9 (6) |
| PR n (%) | 25 (34) | 52 (36) |
| nCR n (%) | 4 (5) | 9 (6) |
| Podíl léčebných odpovědí po 8 cyklech n (%) | | |
| ORR (CR+PR) | 38 (52) | 76 (52) |
| p-hodnota ^a | 0,0001 | |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| Populace Intent to Treat^b | n = 74 | n = 148 |
| TTP, měsíce | 9,4 | 10,4 |
| (95 % CI) | (7,6;10,6) | (8,5;11,7) |
| Poměr rizika (95 % CI) ^c | 0,839 (0,564;1,249) | |
| p-hodnota ^d | 0,38657 | |
| Přežití bez progresse, měsíce | 8,0 | 10,2 |
| (95 % CI) | (6,7;9,8) | (8,1;10,8) |
| Poměr rizika (95 % CI) ^c | 0,824 (0,574;1,183) | |
| p-hodnota ^d | 0,295 | |
| Celkové jednoleté přežití (%)^e | 76,7 | 72,6 |
| (95 % CI) | (64,1;85,4) | (63,1;80,0) |

^a p-hodnota je pro noninferioritní hypotézu, že rameno s.c. udrží alespoň 60 % odpovědi ramene i.v.

^b Studie se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno bortezomibem.

^c Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^d Log rank test přizpůsobený pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

^e Medián sledování je 11,8 měsíce.

Kombinovaná léčba bortezomibem s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (studie DOXIL MMY-3001)

Bylo provedeno randomizované, otevřené, multicentrické klinické hodnocení fáze III s paralelními skupinami, do něhož bylo zařazeno 646 pacientů. V tomto klinickém hodnocení se porovnávala bezpečnost a účinnost bortezomibu v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem a monoterapie bortezomibem u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali nejméně jednu předchozí léčbu, a u nichž nedocházelo k progresi při léčbě na bázi antracyklinů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla TTP, sekundární cílové parametry účinnosti byly OS a ORR (CR+PR) za použití kritérií European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Evropská skupina pro transplantace krve a kostní dřeně).

Na základě předběžné analýzy definované protokolem (po výskytu 249 příhod TTP) bylo přistoupeno k předčasnému ukončení klinického hodnocení z důvodu účinnosti. Tato předběžná analýza prokázala snížení rizika TTP o 45 % (95 % CI; 29-57 %, $p < 0,0001$) u pacientů s kombinovanou léčbou bortezomibem a pegylovaným liposomálním doxorubicinem. Medián TTP byl 6,5 měsíců v případě pacientů na monoterapii bortezomibem, v porovnání s 9,3 měsíci u pacientů s kombinovanou terapií bortezomib plus pegylovaný liposomální doxorubicin. Tyto výsledky, přestože byly zjištěny před vlastním dokončením, představovaly finální analýzu definovanou protokolem.

Závěrečná analýza u OS byla provedena při mediánu doby sledování 8,6 roku a neprokázala významný rozdíl v OS mezi oběma léčebnými rameny. Medián OS byl 30,8 měsíců (95 % CI; 25,2-36,5 měsíců) u pacientů na monoterapii bortezomibem a 33,0 měsíců (95 % CI; 28,9-

37,1 měsíců) s kombinovanou terapií bortezomib plus pegylovaný liposomální doxorubicin.

Kombinovaná léčba bortezomibem s dexamethasonem

Za nepřítomnosti přímého srovnání bortezomibu a bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem u pacientů s progresivním mnohočetným myelomem byla za účelem porovnání výsledků z nerandomizovaného ramene bortezomibu v kombinaci s dexamethasonem (otevřené klinické hodnocení fáze II, MMY-2045) s výsledky z ramen s monoterapií bortezomibem z různých randomizovaných klinických hodnocení fáze III (M34101-039 [APEX] a DOXIL MMY-3001) při stejné indikaci provedena statistická analýza párové shody.

Analýza párové shody je statistická metoda, jejímž prostřednictvím se dosáhne srovnatelnosti pacientů v léčebné skupině (např. bortezomib v kombinaci s dexamethasonem) a pacientů ve srovnávací skupině (např. bortezomib) s ohledem na matoucí faktory, a sice prostřednictvím spárování studijních subjektů. Tím dojde k minimalizaci vlivu pozorovaných matoucích faktorů při odhadu účinků léčby za použití nerandomizovaných dat.

Bylo identifikováno 127 párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (poměr šancí 3,769; 95 % CI 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (poměr rizik 0,511; 95 % CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (poměr rizik 0,385; 95 % CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) pro bortezomib v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s monoterapií bortezomibem.

Jsou k dispozici omezené informace o opakované léčbě relabujícího mnohočetného myelomu bortezomibem.

Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby bortezomibem. Sto třicet pacientů (≥ 18 let) s mnohočetným myelomem, kteří již dříve měli alespoň částečnou odpověď na léčebný režim obsahující bortezomib, bylo opakovaně léčeno až do progresu. Nejméně 6 měsíců po předchozí léčbě byla zahájena léčba bortezomibem na poslední tolerované dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) nebo $\leq 1,0 \text{ g/m}^2$ ($n = 37$) ve dnech 1, 4, 8 a 11 každé 3 týdny pro maximálně 8 cyklů buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s dexamethasonem dle standardu péče. Dexamethason byl podáván v kombinaci s bortezomibem 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávalo dexamethason v průběhu opakovaných cyklů léčby bortezomibem.

Primárním cílovým parametrem byla nejlepší potvrzená odpověď na opakovanou léčbu podle hodnocení EMBT kritérií. Celková nejlepší odpověď (CR + PR) na opakovanou léčbu u 130 pacientů byla 38,5 % (95 % CI: 30,1, 47,4).

Klinická účinnost u pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BR-CAP; $n = 243$) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP; $n = 244$) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (stadia II, III nebo IV). Pacienti v rameni BR-CAP dostávali bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab 375 mg/m^2 i.v. 1. den; cyklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. 1. den; doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. 1. den a prednison 100 mg/m^2 perorálně 1. až 5. den 21denního léčebného cyklu bortezomibem. Pacientům s odpovědí poprvé doloženou v 6. cyklu byly podány dva další cykly.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu nemoci, které bylo založeno na hodnocení nezávislou posudkovou komisí. Sekundární cílové parametry hodnocení zahrnovaly dobu do progresu nemoci (TTP), dobu do další protilymfomové léčby (TNT), trvání intervalu bez léčby

(TFI), celkový výskyt odpovědi (ORR) a výskyt úplné odpovědi (CR/CRu), celkové přežití (OS) a trvání odpovědi.

Demografické a výchozí charakteristiky nemoci byly mezi dvěma léčebnými rameny dobře vyváženy: medián věku pacientů byl 66 let, 74 % byli muži, 66 % byli běloši a 32 % Asiaté, 69 % pacientů mělo pozitivní aspirát kostní dřeně a/nebo pozitivní biopsii kostní dřeně pokud jde o lymfom z pláštěvých buněk, 54 % pacientů mělo skóre mezinárodního prognostického indexu (International Prognostic Index - IPI) ≥ 3 a 76 % mělo nemoc ve stadiu IV. Trvání léčby (medián = 17 týdnů) a trvání následného sledování (medián = 40 měsíců) byly v obou léčebných ramenech srovnatelné. Pacienti v obou léčebných ramenech dostali léčbu s mediánem 6 cyklů, přičemž 14 % subjektů ve skupině BR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BR-CAP a 82 % ve skupině R-CHOP. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 16:

Tabulka 16: výsledky účinnosti ze studie LYM-3002

| Cílový parametr účinnosti | BR-CAP | R-CHOP | |
|---|-------------------|-----------------|--|
| n: všichni zařazení pacienti (ITT) | 243 | 244 | |
| Přežití bez progresu nemoci (IRC)^a | | | |
| Příhody n (%) | 133 (54,7 %) | 165 (67,6 %) | HR ^b (95 % CI) = 0,63 (0,50;0,79) |
| Medián ^c (95 % CI) (měsíce) | 24,7 (19,8; 31,8) | 14,4 (12; 16,9) | hodnota p ^d < 0,001 |
| Výskyt odpovědi | | | |
| n: pacienti s hodnotitelnou odpovědí | 229 | 228 | |
| Celková úplná odpověď ^f (CR+CRu) ^f n(%) | 122 (53,3 %) | 95(41,7 %) | OR ^e (95 % CI)=1,688 (1,148; 2,481) hodnota p ^g = 0,007 |
| Celková radiologická odpověď ^f (CR+CRu+PR) ^h n(%) | 211 (92,1 %) | 204 (89,5 %) | OR ^e (95 % CI)=1,428 (0,749; 2,722) hodnota p ^g = 0,275 |

^a Na základě vyhodnocení nezávislou hodnotící komisí (pouze radiologické údaje).

^b Odhad poměru rizik je založen na Coxově modelu stratifikovaném podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby. Poměr rizik < 1 ukazuje na výhodu BR-CAP.

^c Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).

^d Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

^e Použil se Mantelův-Haenszelův odhad běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Poměr šancí (OR) > 1 ukazuje na výhodu BR- CAP.

^f Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

^g Hodnota p z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

^h Zahrnuje všechny CR + CRu + PR, podle nezávislé posudkové komise, bez ohledu na verifikaci z kostní dřeně a LDH. CR = úplná odpověď; CRu = nepotvrzená úplná odpověď; PR = částečná odpověď; CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik; OR = poměr šancí; ITT = záměr léčit

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BR-CAP a 16,1 měsíců ve skupině R-CHOP (poměr rizik [HR] = 0,51; p < 0,001). Statisticky významný přínos (p < 0,001) ve prospěch skupiny léčené BR-CAP oproti R-CHOP byl pozorován u TTP (medián 30,5 oproti 16,1 měsíců), TNT (medián 44,5 oproti 24,8 měsíce) a TFI (medián 40,6 oproti 20,5 měsíce). Medián trvání úplné odpovědi byl ve skupině BR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BR-CAP (medián 36,5 měsíce oproti 15,1 měsíce ve skupině R-CHOP). Po mediánu následného sledování v délce 82 měsíců byla provedena konečná analýza celkového přežití. Medián celkového přežití byl 90,7 měsíce ve skupině léčené BR-CAP v porovnání s 55,7 měsíce ve skupině léčené R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Pozorovaný konečný medián

rozdílu v celkovém přežití mezi těmito dvěma léčebnými skupinami byl 35 měsíců.

Pacienti s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců (AL)

Byla provedena otevřená nerandomizovaná studie fáze I/II, aby se stanovila bezpečnost a účinnost bortezomibu u pacientů s dříve léčenou amyloidózou s produkcí lehkých řetězců. Během studie nebyla zaznamenána nová bezpečnostní rizika a bortezomib nezhoršoval poškození cílových orgánů (srdce, ledvin a jater). U 49 hodnotitelných pacientů léčených maximální povolenou dávkou 1,6 mg/m² za týden a 1,3 mg/m² dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaný výskyt jednoletého přežití byl v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím bortezomib u všech podskupin pediatrické populace v indikaci mnohočetný myelom a lymfom z pláštěvých buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Ve studii fáze II s jedním aktivním ramenem sledující bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku, prováděné skupinou Children's Oncology Group, která hodnotila účinnost způsobenou přidáním bortezomibu ke kombinované reindukční chemoterapii u pediatrických a dospívajících pacientů s lymfoidními malignitami (pre B-buněčná forma akutní lymfoblastické leukemie [ALL], T-buněčná ALL a T-lymfoblastická leukemie [LL]). Účinný reindukční kombinovaný chemoterapeutický režim byl podáván ve 3 blocích. Bortezomib byl podáván pouze v bloku 1 a 2, aby se v bloku 3 předešlo případnému toxickému překrývání se současně podávanými přípravky.

Celková odpověď byla vyhodnocena na konci bloku 1. U pacientů s B-ALL s relapsem v průběhu 18 měsíců od stanovení diagnózy (n = 27) byl poměr CR 67 % (95 % CI: 46, 84); 4měsíční poměr případů celkového přežití byl 44 % (95 % CI: 26, 62). U pacientů s B-ALL s relapsem 18-36 měsíců od stanovení diagnózy (n = 33) byl poměr CR 79 % (95 % CI: 61, 91) a 4měsíční poměr celkového přežití bez onemocnění byl 73 % (95 % CI: 54, 85). CR poměr prvního relapsu u pacientů s T-buněčnou ALL (n = 22) byl 68 % (95 % CI: 45, 86) a poměr případů 4měsíčního celkového přežití bez onemocnění byl 67 % (95 % CI: 42, 83). Hlášené údaje o účinnosti jsou považovány za neprůkazné (viz bod 4.2).

Bylo zařazeno 140 pacientů s ALL nebo LL hodnocených z hlediska bezpečnosti; medián věku byl 10 let (rozsah 1 až 26). Pokud byl bortezomib přidán k základní chemoterapeutické léčbě u pediatrických pacientů s preB ALL, nebyla ve skupině léčené pouze touto základní chemoterapií pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň ≥ 3) byly pozorovány v této studii s vyšší incidencí v léčebném režimu s bortezomibem ve srovnání s předchozí kontrolní studií, kde byl režim chemoterapie v první linii léčby podáván samostatně: v bloku 1 periferní senzorická neuropatie (3 % versus 0 %); ileus (2,1 % versus 0 %); hypoxie (8 % versus 2 %). V této studii nebyly k dispozici žádné informace o možných následcích nebo výskytu vymizení periferní neuropatie. Vyšší incidence byla také zaznamenána v některých blocích s infekcí se stupněm ≥ 3 pro neutropenii 24 % versus 19 % v bloku 1 a 22 % versus 11 % v bloku 2), zvýšení ALT (17 % versus 8 % v bloku 2), hypokalemie (18 % versus 6 % v bloku 1 a 21 % versus 12 % v bloku 2) a hyponatremie (12 % versus 5 % v bloku 1 a 4 % versus 0 v bloku 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání intravenózního bolusu v dávce 1,0 mg/m² a 1,3 mg/m² 11 pacientům s mnohočetným

myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 resp. 112 ng/ml. Po následných dávkách se průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu pohybovaly v rozmezí od 67 do 106 ng/ml pro dávku 1,0 mg/m² a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m².

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem (n = 14 v intravenózní skupině, n = 17 v subkutánní skupině) byla celková systémová expozice po opakovaném podání (AUC_{last}) stejná pro subkutánní i intravenózní podání. C_{max} po s.c. podání (20,4 ng/ml) byla nižší než po i.v. (223 ng/ml). Geometrický průměr AUC_{last} byl 0,99 a 90% CI byl 80,18 % - 122,80 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem (V_d) bortezomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek 1,0 mg/m² nebo 1,3 mg/m² pacientům s mnohočetným myelomem. Tyto údaje svědčí o tom, že je bortezomib významně distribuován do periferních tkání. V koncentracích bortezomibu v rozmezí od 0,01 do 1,0 µg/ml činila vazba na lidské plazmatické proteiny *in vitro* v průměru 82,9 %. Frakce bortezomibu vázaného na plazmatické proteiny nebyla závislá na koncentraci.

Biotransformace

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy a lidskými izoenzymy cytochromu P450 vzniklými expresí cDNA ukazují, že bortezomib je primárně oxidativně metabolizován enzymy 3A4, 2C19 a 1A2 cytochromu P450. Hlavní metabolickou cestou je deboronace na dva deboronované metabolity, které následně podléhají hydroxylaci na několik metabolitů. Deboronované metabolity bortezomibu nevykazují aktivitu jako inhibitory proteazomu 26S.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas (t_{1/2}) bortezomibu po opakovaném podání se pohyboval v rozmezí 40 - 193 hodiny. Bortezomib je eliminován rychleji po první dávce ve srovnání s následnými dávkami. Průměrná celková tělesná clearance byla 102 a 112 l/h po první dávce u dávek 1,0 mg/m² resp. 1,3 mg/m² a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m² resp. 1,3 mg/m².

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku bortezomibu byl hodnocen ve studii fáze I během prvního léčebného cyklu, do níž bylo zahrnuto 61 pacientů primárně se solidními nádory a různými stupni jaterní poruchy, s dávkami bortezomibu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměnila lehká porucha funkce jater AUC bortezomibu při normalizované dávce. AUC bortezomibu při normalizované dávce však byly u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater zvýšeny o přibližně 60 %. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka a tyto pacienty je nutno pečlivě sledovat (viz bod 4.2 tabulka 6).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří byli podle hodnot clearance kreatininu (CrCl) rozděleni do následujících skupin: normální (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m², n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m², n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², n = 3), byla provedena farmakokinetická studie. Do této studie byla zahrnuta také skupina dialyzovaných pacientů, kterým byl přípravek podáván po dialýze (n = 8). Pacientům byl podáván bortezomib intravenózně v dávkách 0,7 až 1,3 mg/m² dvakrát

týdně. Expozice bortezomibu (dávkou normalizovaná AUC a C_{max}) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

Věk

Farmakokinetika bortezomibu byla charakterizována po intravenózním bolusu podávaném dvakrát týdně v dávce $1,3\text{mg/m}^2$ 104 pediatrickým pacientům (2 až 16 let) s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) nebo akutní myeloidní leukémií (AML). Na základě populační farmakokinetické analýzy se clearance bortezomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrický průměr clearance (% CV) byl 7,79 (25 %) l/hod/ m^2 , distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %) l/ m^2 a eliminační poločas byl 100 (44 %) hodin. Po korekci vlivu na BSA neměly další demografické údaje, jako je věk, tělesná hmotnost a pohlaví, klinický významný vliv na clearance bortezomibu. Normalizovaná clearance BSA u pediatrických pacientů byla podobná těm, jaké byly pozorovány u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bortezomib vykazoval pozitivní klastogenní účinek (strukturální chromozomální aberace) při *in vitro* stanovení chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínských křečků (CHO) v nízkých koncentracích, jako je $3,125\text{ }\mu\text{g/ml}$, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleárním testem na myších nebyla zjištěna genotoxicita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků prokázaly embryofetální letalitu při dávkách toxických pro matku, avšak nikoli přímou embryofetální toxicitu při dávkách nižších než dávkách toxických pro matku. Studie fertility nebyly provedeny, ale hodnocení reprodukčních tkání bylo provedeno při obecných studiích toxicity. V 6měsíční studii s potkany bylo pozorováno degenerativní působení na testes i na ovaria. Je proto pravděpodobné, že by bortezomib mohl mít vliv na samčí i samičí fertilitu. Studie perinatálního a postnatálního vývoje nebyly provedeny.

Ve studiích celkové toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt s výsledným zvracením a/nebo průjmem, hematopoetická a lymfatická tkáň s výslednou cytopenií v periferní krvi, atrofií lymfatické tkáně a hematopoetickou hypocelularitou kostní dřeně, periferní neuropatie (pozorovaná u opic, myší a psů) postihující senzorická nervová zakončení a mírné změny v ledvinách. Po skončení léčby bylo možné u všech těchto cílových orgánů pozorovat částečnou až úplnou regeneraci.

Na základě studií na zvířatech se prostup bortezomibu hematoencefalickou bariérou zdá být omezený, pokud k němu vůbec dochází, a význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti na opicích a psech ukazují, že intravenózní dávky přibližně dva až třikrát vyšší než doporučené klinické dávky (vztaženo na mg/m^2) jsou prováděné zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzi a úmrtím. Snížení srdeční kontraktility a hypotenze u psů odpovídaly na akutní léčbu pozitivně inotropními látkami nebo presorickými látkami. U psů bylo však pozorováno mírné prodloužení korigovaného QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatability

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Stabilita po prvním otevření/naředění před použitím

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření a/nebo po naředění před použitím byla prokázána na dobu:

- 28 dní, pokud je přípravek uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C a chráněn před světlem
- 28 dní, pokud je přípravek uchováván při teplotě 25 °C a chráněn před světlem
- 24 hodin, pokud je přípravek uchováván při teplotě 25 °C a za běžného osvětlení místnosti v původní injekční lahvičce a/nebo v polypropylenové injekční stříkačce.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, jestliže způsob otevření a/nebo naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření/naředění jsou v odpovědnosti uživatele.

Během přípravy pro podání a během samotného podání není potřebné chránit přípravek před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření a/nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (třída I) s brombutylovou pryžovou zátkou potaženou fluoropolymerem a s hliníkovým víčkem a plastovým odtrhovacím krytem.

Velikost balení

- 1 x 1ml injekční lahvička (2,5 mg/1 ml)
- 5 x 1ml injekční lahvička (2,5 mg/1 ml)
- 1 x 1,4ml injekční lahvička (3,5 mg/1,4 ml)
- 5 x 1,4ml injekční lahvička (3,5 mg/1,4 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Bortezomib je cytotoxická látka. Z tohoto důvodu musí být při manipulaci a přípravě přípravku Bortezomib EVER Pharma dodržována zvýšená opatrnost. K zamezení kontaktu s kůží se doporučuje používat rukavice a jiné ochranné oděvy.

Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem zacházet.

Při manipulaci s přípravkem Bortezomib EVER Pharma musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Staly se případy neúmyslného fatálního intratekálního podání bortezomibu.

Bortezomib EVER Pharma je určen k subkutánnímu nebo – po naředění – k intravenóznímu podání.

Bortezomib EVER Pharma se nesmí podávat intratekálně.

Návod k přípravě a podání

Léčivý přípravek Bortezomib EVER Pharma musí připravit zdravotnický pracovník.

Lahvička obsahuje dodatečné přeplnění 0,2 ml.

Intravenózní injekce

Jedna 1ml injekční lahvička přípravku Bortezomib EVER Pharma musí být pro intravenózní injekci pečlivě naředěna 1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) *za použití injekční stříkačky přiměřené velikosti bez odstranění zátky z lahvičky.*

NEBO

Jedna 1,4ml injekční lahvička přípravku Bortezomib EVER Pharma musí být pro intravenózní injekci pečlivě naředěna 2,4 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) *za použití injekční stříkačky přiměřené velikosti bez odstranění zátky z lahvičky.*

Po naředění obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Naředěný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Naředěný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být naředěný roztok zlikvidován.

Subkutánní injekce

Injekční lahvička přípravku Bortezomib EVER Pharma je připravená k použití pro subkutánní injekci. Jeden ml roztoku obsahuje 2,5 mg bortezomibu. Roztok je čirý a bezbarvý až světle žlutý s pH od 4,0 do 5,5. Roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být roztok zlikvidován.

Likvidace

Přípravek Bortezomib EVER Pharma je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxické látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/180/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.02.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 3. 2024