

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bortezomib MSN 3,5 mg prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje bortezomibum 3,5 mg (jako mannitoli ester bortezomibi).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml subkutánního injekčního roztoku bortezomibum 2,5 mg.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml intravenózního injekčního roztoku bortezomibum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Bortezomib MSN 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 nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk nebo nejsou pro tuto transplantaci vhodní.

Bortezomib MSN 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 MSN 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 MSN je v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bortezomibem musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onkologických pacientů, nicméně přípravek může být podáván zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s používáním chemoterapeutik. Bortezomib musí být rekonstituován zdravotnickým pracovníkem (viz bod 6.6).

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

### Monoterapie

Bortezomib 3,5 mg, prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí, doporučená dávka je 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 s potvrzenou kompletní odpovědí podstoupili 2 léčebné cykly bortezomibu. Doporučuje se rovněž, aby pacienti, kteří odpovídají na léčbu a u kterých nebylo dosaženo kompletní remise, podstoupili celkem 8 léčebných cyklů s bortezomibem. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

### Úprava dávkování během léčby a při opětovném zahájení léčby v monoterapii

Léčba bortezomibem 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 bortezomibem znovu zahájena dávkou sníženou o 25 % (1,3 mg/m<sup>2</sup> snížit na 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> snížit na 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jestliže toxicita neodezněla nebo se objeví i při nejnižší dávce, musí se uvažovat o ukončení léčby bortezomibem, 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 bortezomibem 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 bortezomib na 1,0 mg/m <sup>2</sup> nebo změnit dávkovací režim bortezomibu na 1,3 mg/m <sup>2</sup> jednou týdně
Stupeň 2 s bolestí nebo stupeň 3 (těžké příznaky, omezení sebeobslužných ADL***)	Přerušit léčbu bortezomibem, dokud příznaky toxicity neustoupí. Po ústupu toxicity obnovit léčbu bortezomibem dávkou sníženou na 0,7 mg/m <sup>2</sup> jednou týdně.
Stupeň 4 (život ohrožující následky, nutná okamžitá intervence) a/nebo závažná autonomní neuropatie	Ukončit léčbu bortezomibem

\* Založeno na úpravě dávkování ve studiích mnohočetného myelomu fáze II a III a na zkušenostech po uvedení přípravku na trh. 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 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Pegylovaný liposomální doxorubicin se podává v dávce 30 mg/m<sup>2</sup> 4. den léčebného cyklu s bortezomibem ve formě jednododinové intravenózní infuze podávané po injekci bortezomibu. 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 také pokračovat v léčbě, dokud tolerují léčbu a nadále na ni odpovídají.

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

#### *Kombinace s dexamethasonem*

Bortezomib 3,5 mg, prášek pro injekční roztok, se podává formou intravenózní nebo subkutánní injekce v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 bortezomibu 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 s bortezomibem.

Pacienti, kteří dosáhnou odpovědi, nebo se jejich onemocnění stabilizuje po 4 cyklech této kombinované léčby, mohou nadále dostávat stejnou kombinaci nejvýše 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 bortezomibu 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 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní nebo subkutánní 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 podává dvakrát týdně ve dnech 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 a 32. V cyklech 5 – 9 se bortezomib podává jednou týdně ve dnech 1, 8, 22 a 29. Odstup mezi po sobě jdoucími dávkami bortezomibu 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 léčby.

Podává se devět léčebných cyklů této kombinované léčby.

*Tabulka 2: Doporučené dávkování pro bortezomib v kombinaci s melfalanem a prednisonem*

<b>bortezomib dvakrát týdně (cykly 1 - 4)</b>												
<b>Týden</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1	--	--	Den 4	Den 8	Den 11	Klidové období	Den 22	Den 25	Den 29	Den 32	Klidové období
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--	--	Klidové období	--	--	--	--	Klidové období
<b>bortezomib jednou týdně (cykly 5 - 9)</b>												
<b>Týden</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1	--	--	--	Den 8		Klidové období	Den 22		Den 29		Klidové období
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	--		Klidové období	--				Klidové období

Bz = 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 absolutní 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 bortezomibu v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Toxicita	Úprava nebo odložení dávkování
<i>Hematologická toxicita během cyklu:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>V případě výskytu prolongované neutropenie stupně 4 nebo trombocytopenie nebo trombocytopenie s krvácením v předešlém cyklu</li> </ul>	Zvážit snížení dávky melfalanu o 25 % v příštím cyklu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>V případě počtu trombocytů <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> nebo ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> v den podávání bortezomibu (jiný než den 1)</li> </ul>	Léčbu bortezomibem vynechat.
<ul style="list-style-type: none"> <li>V případě vynechání více dávek bortezomibu v jednom cyklu (<math>\geq 3</math> dávky při podávání dvakrát týdně nebo <math>\geq 2</math> dávky při podávání jednou týdně)</li> </ul>	Dávku bortezomibu je nutno snížit o 1 dávkovou úroveň (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ nebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
<i>Nehematologické toxicity stupně <math>\geq 3</math></i>	Léčba bortezomibem se má přerušit do ustoupení příznaků toxicity na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu. Poté je možno znovu zahájit podání bortezomibu dávkou o jednu úroveň nižší (z $1,3 \text{ mg/m}^2$ na $1 \text{ mg/m}^2$ nebo z $1 \text{ mg/m}^2$ na $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Při neuropatické bolesti a/nebo periferní neuropatii spojené s bortezomibem 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 léčba)

*Kombinovaná léčba s dexamethasonem*

Bortezomib 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní injekcí nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce  $1,3 \text{ mg/m}^2$  plochy tělesného povrchu 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 bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

Dexamethason se podává perorálně v dávce 40 mg ve dnech 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 léčebného cyklu bortezomib.

Podávají se čtyři léčebné cykly této kombinované léčby.

*Kombinovaná léčba s dexamethasonem a thalidomidem*

Bortezomib 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce  $1,3 \text{ mg/m}^2$  plochy tělesného povrchu 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 bortezomibu má být nejméně 72 hodin.

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

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 dále může být zvýšena 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 bortezomibu v kombinované léčbě u dříve neléčených pacientů s mnohočetným myelomem, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk

Bz+ Dx	Cyklus 1 až 4				
	Týden	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	Cyklus 1				
	Týden	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 50 mg	Denně	Denně	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-
	Cyklus 2 to 4 <sup>b</sup>				
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Den 1, 4	Den 8, 11	Klidové období	Klidové období
	T 200 mg <sup>a</sup>	Denně	Denně	Denně	Denně
	Dx 40 mg	Den 1, 2, 3, 4	Den 8, 9, 10, 11	-	-

Bz = bortezomib; Dx = dexamethason; T = thalidomid

<sup>a.</sup> 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.

<sup>b.</sup> Pacientům, kteří dosáhnou po 4 cyklech alespoň částečné odpovědi, lze podat až 6 cyklů

#### Úprava dávkování u pacientů vhodných k transplantaci

Úprava dávkování bortezomibu se má řídit pokyny pro úpravu dávek při monoterapii.

Je-li bortezomib 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 (BzR-CAP)

Bortezomib 3,5 mg prášek pro injekční roztok se podává intravenózní nebo subkutánní injekcí v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu 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 bortezomibem, i když u pacientů s první doloženou odpovědí v 6. cyklu lze podat další 2 cykly léčby bortezomibem. Mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami bortezomibu má být odstup nejméně 72 hodin.

První den každého 3týdenního léčebného cyklu bortezomibu se ve formě intravenózních infuzí podávají následující léčivé přípravky: rituximab v dávce 375 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosamid v dávce 750 mg/m<sup>2</sup> a doxorubicin v dávce 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison se podává perorálně v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 2., 3., 4. a 5. den každého cyklu léčby bortezomibem.

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

Léčbu bortezomibem je nutno přerušit při vzniku jakékoli nehematologické toxicity související s 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 plášťových buněk*

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

Navíc pokud se bortezomib 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 plášťových 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 plášťových buněk dostávalo bortezomib 42,9 % pacientů ve věkovém rozmezí 65 - 74 let a 10,4 % pacientů ve věku  $\geq 75$  let. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let byly oba režimy, tj. BzR-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 mg/m<sup>2</sup> v injekci během prvního léčebného cyklu; v závislosti na pacientově snášenlivosti je možné zvážit zvýšení dávky na 1,0 mg/m<sup>2</sup> nebo další snížení na 0,5 mg/m<sup>2</sup> (viz tabulka 6 a body 4.4 a 5.2).

Tabulka 6: Doporučená modifikace počáteční dávky bortezomibu u pacientů s poruchou funkce jater

Stupeň poruchy funkce jater*	Hladina bilirubinu	Hladina SGOT (AST)	Modifikace počáteční dávky
Lehká	$\leq 1,0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	Žádná
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Žádná
Středně těžká	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	Snižte dávku bortezomibu 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 $0,5 \text{ mg/m}^2$ .
Těžká	$> 3 \times \text{ULN}$	Jakákoli	

Zkratky: SGOT = sérová glutamátalacetotransamináza; 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 podávat po provedení dialýzy (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost bortezomibu 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 MSN 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání.

Bortezomib se nesmí podávat jinou cestou. Intratekální podání vedlo k úmrtí.

#### Intravenózní injekce

Rekonstituovaný roztok bortezomibu 3,5 mg se podává jako 3 – 5sekundový bolus intravenózní injekcí periferním nebo centrálním intravenózním katetrem s následným výplachem injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Mezi 2 dávkami bortezomibu má být odstup alespoň 72 hodin.

#### Subkutánní injekce

Rekonstituovaný roztok bortezomibu 3,5 mg se podává subkutánně do stehna (pravého nebo levého) nebo do břicha (pravé nebo levé části). Roztok se vstříkne subkutánně pod úhlem 45° - 90°. Při opakovaných injekcích je nutno místa vpichu měnit.

Objeví-li se po subkutánní injekci bortezomibu lokální reakce, lze buď podat subkutánně roztok bortezomib o nižší koncentraci (bortezomib 3,5 mg se rekonstituuje na 1 mg/ml místo 2,5 mg/ml) nebo se doporučuje přejít na intravenózní injekci.

Pokud se bortezomib 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 na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Akutní difúzní infiltrativní plicní a perikardiální nemoc.



Pokud je bortezomib podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, další kontraindikace naleznete v příslušných souhrnech údajů pro tyto přípravky.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

##### Intratekální podání

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k úmrtím. Bortezomib MSN 3,5 mg prášek pro injekční roztok je určen pouze pro intravenózní nebo subkutánní podání. Bortezomib 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 plášťových buněk léčených bortezomibem v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-CAP), byla jednou z nejčastějších hematologických toxicit přechodná trombocytopenie. Počty trombocytů byly nejnižší 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 plášťových 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/l.

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk (studie LYM-3002) byla ve skupině léčené bortezomibem (BzR-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 BzR-CAP a 5,0 % ve skupině R-CHOP) i o krvácivé příhody stupně 3 a vyššího (BzR-CAP: 4 pacienti [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacienti [1,2 %]). Ve skupině BzR-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 bortezomibu 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 bortezomibem 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 bortezomibem 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 plášťových buněk byla pozorována přechodná neutropenie, která byla mezi cykly reverzibilní, přičemž zde nebyl žádný průkaz kumulativní neutropenie. Neutrofily byly nejnižší 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 BzR-CAP a 61 % pacientů v rameni R-CHOP. Jelikož jsou pacienti s neutropenií více ohroženi infekcemi,

je nutno u nich sledovat známky a příznaky infekce a bezodkladně je léčit. Faktory stimulující granulocytární kolonie lze podávat při hematologické toxicitě podle místní standardní praxe. Použití faktorů stimulujících kolonie granulocytů v profylaxi má být zváženo v případě opakovaných prodlev v cyklu dávkování (viz bod 4.2).

#### Reaktivace viru herpes zoster

U pacientů léčených bortezomibem 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 BzR-CAP a 1,2 % v rameni R-CHOP (viz bod 4.8).

#### Reaktivace a infekce virem hepatitidy B (HBV)

Pokud se v kombinaci s bortezomibem 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 bortezomibem a po ní pečlivě sledováni na klinické a laboratorní známky 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 bortezomibem 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 u pacientů byly pečlivě sledovány možné projevy neuropatie, k nimž patří pocit pálení, hyperestezie, hypostezie, parestezie, diskomfort, neuropatická bolest nebo slabost.

Ve studii fáze III srovnávající bortezomib podávaný intravenózně oproti subkutánnímu podání byla incidence příhod periferní neuropatie  $\geq 2$ . stupně 24 % u skupiny se subkutánní injekcí a 41 % u skupiny s intravenózní injekcí ( $p = 0,0124$ ). Periferní neuropatie  $\geq 3$ . stupně se vyskytla u 6 % pacientů ve skupině se subkutánní léčbou ve srovnání s 16 % ve skupině s intravenózní léčbou ( $p = 0,0246$ ). Výskyt všech stupňů periferní neuropatie po podání bortezomibu intravenózně byl v dřívějších studiích s 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 způsobu podávání bortezomibu na subkutánní (viz bod 4.2). Neuropatie byla zvládnutelná podpůrnou nebo jinou léčbou.

U pacientů léčených bortezomibem 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 dávkování antihypertenzních léků, rehydrataci nebo podání mineralokortikoidů a/nebo sympatomimetik. Pacienti mají být informováni o tom, 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 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 bortezomibem ukončena.

#### Srdeční selhání

V průběhu léčby bortezomibem byl pozorován akutní rozvoj nebo exacerpace 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 bortezomibem je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Dva pacienti (ze dvou), kterým byla během klinické studie podána vysoká dávka cytarabinu (2 g/m<sup>2</sup> za den) nepřetržitou 24hodinovou infúzí 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/m<sup>2</sup> za den) nepřetržitou 24hodinovou infúzí 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 bortezomibu 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, hyperbilirubinemie 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 pláštěvých 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 nutné pečlivě sledovat a učinit odpovídající opatření.

#### Současné podávání některých léčivých přípravků

Pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 mají být pečlivě sledováni. Při kombinaci bortezomibu 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 je třeba vysadit.

### **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 ke střednímu zvýšení hodnoty AUC o 35 % (CI90 % [1,032 až 1,772]). Proto pacienti léčení bortezomibem v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, ritonavirem) 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. rifampicinem, karbamazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou) 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 ukázala 17% zvýšení střední AUC bortezomibu (podávaného intravenózně) 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 bortezomibem, je nutné pečlivě sledovat glykemii a upravovat dávkování antidiabetik.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu bortezomibu (viz bod 5.3), ženy ve fertilním věku musí po dobu léčby bortezomibem a ještě dalších 8 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci a vyhnout se otěhotnění. Muži mají používat účinnou antikoncepci a mají být poučeni, aby nezpłodili dítě během léčby bortezomibem a po dobu 5 měsíců po ukončení léčby (viz bod 5.3).

##### 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 nesmí být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu bortezomibem. Jestliže je bortezomib 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 bortezomibem v kombinaci s thalidomidem mají 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 bortezomibu pro kojene dítě je nutno v průběhu léčby bortezomibu ukončit kojení.

##### Fertilita

S bortezomibem nebyly provedeny studie fertility (viz bod 5.3). Vzhledem ke genotoxickému potenciálu bortezomibu (viz bod 5.3) by pacienti mužského pohlaví měli před zahájením léčby vyhledat radu ohledně konzervace spermatu a ženy ve fertilním věku by se měly poradit ohledně kryokonzervace oocytů.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

#### *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/m<sup>2</sup> 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 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<sup>#</sup>*

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce infestace	Časté	Herpes zoster (včetně diseminovaného a očního), pneumonie*, infekce*, herpes simplex*, mykotické infekce*
	Méně časté	Infekce*, bakteriální infekce*, virová infekce*, seps (včetně septického šoku)*, bronchopneumonie, infekce herpetickým virem*, herpetická meningoencefalitida <sup>#</sup> , 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 novotvar, plasmocytární leukemie, karcinom ledvin, novotvar, mycosis fungoides, benigní novotvar*
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*, neutropenie*, anémie*
	Časté	Leukopenie*, lymfopenie*
	Méně časté	Pancytopenie*, febrilní neutropenie, koagulopatie*, leukocytóza*, lymfadenopatie, hemolytická anémie <sup>#</sup>
	Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie, trombocytóza*, syndrom hyperviskozity, porucha trombocytů blíže neurčená, trombotická mikroangiopatie (včetně trombocytopenické purpury) <sup>#</sup> , krevní porucha blíže neurčená, hemoragická diatéza, lymfocytární infiltrace

Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém <sup>#</sup> , 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	Snížená chuť 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 přízpůsobení, delirium, snížené libido
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neuropatie*, periferní senzorická neuropatie, dysestesie*, neuralgie*
	Časté	Motorická neuropatie, ztráta vědomí (včetně synkopy), závrať*, dysgeusie*, letargie, bolest hlavy*
	Méně časté	Třes, periferní senzomotorická neuropatie, dyskineze*, poruchy cerebelární koordinace a rovnováhy*, porucha paměti (kromě demence)*, encefalopatie*, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie <sup>#</sup> , neurotoxita, záchvatové poruchy*, postherpetická neuralgie, porucha řeči*, syndrom neklidných nohou, migréna, ischialgie, porucha pozornosti, abnormální reflexy*, parosmie
	Vzácné	Cerebrální krvácení*, intrakraniální krvácení (včetně subarachnoidálního)*, edém 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 <sup>#</sup> , demyelinizační polyneuropatie <sup>#</sup>
Poruchy oka	Časté	Otok oka*, abnormální vidění*, konjunktivitida*,
	Méně časté	Oční hemoragie*, infekce očních víček*, chalazion <sup>#</sup> , blefaritida <sup>#</sup> , 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), 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 levé a pravé komory)*, 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*, hematom (včetně perirenálního)*, 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), plicní alveolární krvácení#, bronchospasmus, chronické obstrukční plicní onemocnění*, hypoxemie*, kongesce respiračního traktu*, hypoxie, pleuritida*, škytavka, rhinorea, dysfonie, sípání
	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*, zánět gastrointestinálního traktu*, kolitida (včetně kolitidy způsobené clostridium difficile)*, ischemická kolitida#, gastrointestinální zánět*, dysfagie, syndrom dráždivého tračníku, esofagitida, 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, výtok z rektu, puchýře v orofaryngeální oblasti*, bolest rtů, periodontitida, anální fisura, změn avyprazdňovacích 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 neutrofilní 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, indurace kůže, papuly, fotosensitivní reakce seborrea, studený pot, kožní porucha blíže neurčená, erytróza, kožní ulcerace, porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*
	Časté	Svalové spasmy*, bolest končetin, svalová slabost
	Méně časté	Svalové záškuby, otok kloubů, artritida*, ztuhlost kloubů, myopatie*, pocit tíhy
	Vzácné	Rhabdomyolýza, syndrom temporomandibulárního skloubení, fistule, kloubní efuze, bolest čelisti, porucha kostí, infekce a zánět muskuloskeletální 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 v oblasti pánve, ulcerace vulvy

Vrozené, familiální genetické vady	Vzácné	Aplazie, gastrointestinální malformace, ichtyóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, astenie
	Časté	Otok (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 katétru*, 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 katétru, pocit cizího tělesa
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 léčebné postupy	Vzácné	Aktivace makrofágů

\* Zahrnutí více než jednoho preferovaného termínu MedDRA

# Postmarketingové hlášení nežádoucího účinku bez ohledu na indikaci

### *Lymfom z plášťových buněk (MCL)*

Bezpečnostní profil bortezomibu u pacientů s lymfomem z plášťových buněk byly hodnoceny u 240 pacientů léčených bortezomibem v doporučené dávce 1,3 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (BzR-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 (BzR-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. Zaznamenávanými rozdíly u populace pacientů s lymfomem z plášťových buněk v porovnání s pacienty ze studií s mnohočetným myelomem byla o  $\geq 5$  % vyšší incidence hematologických nežádoucích účinků (neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, lymfopenie), periferní senzorická neuropatie, hypertenze, pyrexie, pneumonie, stomatitida a poruchy ochlupení.

Nežádoucí účinky identifikované s  $\geq 1$  % incidencí, s podobnou nebo vyšší incidencí v rameni BzR-CAP a s přinejmenším možnou nebo pravděpodobnou příčinnou souvislostí se složkami použitými v rameni BzR-CAP, jsou uvedeny v tabulce 8 dále. Zařazeny jsou rovněž nežádoucí účinky identifikované v rameni

BzR-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 MedDRA verze 16.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených BzR-CAP 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 metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	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, závrať*, 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 Clostridium difficile)*
Poruchy jater	Časté	Hepatotoxicita (včetně jaterních poruch)

žlučových cest	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 spasmy*, muskuloskeletální bolest*, bolest v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Infekce močových cest*
Celkové poruchy reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie*, únava, slabost
	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 Bz+M+P. Incidence herpes zoster mezi pacienty ve skupině Bz+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 BzR-CAP byla 137 z 240 pacientům (57 %) podávána antivirová profylaxe. Incidence herpes zoster mezi pacienty v rameni BzR- 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 (BzR-CAP). Celková incidence infekcí virem hepatitidy B byla u pacientů léčených BzR-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*

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (n=239)	BzDx (n=239)	TDx (n=126)	BzTDx (n=130)
Incidence PN (%)	3	15	12	45
Všechny stupně PN				
≥ 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; BzDx = bortezomib, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; PN = periferní neuropatie

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

### Lymfom z pláštěvých 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*

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Incidence PN (%)	30	29
Všechny stupně PN		
≥ stupeň 2 PN	18	9
≥ stupeň 3 PN	8	4
Ukončení kvůli PN (%)	2	< 1

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

Periferní neuropatie zahrnovala preferované termíny: periferní senzorická neuropatie, neuropatie periferní, periferní motorická neuropatie a periferní senzomotorická neuropatie

### Starší pacienti s lymfomem z pláštěvých buněk

V rameni BzR-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 BzR-CAP tak R-CHOP méně tolerovány, výskyt závažných nežádoucích účinků ve skupině BzR-CAP byl 68 % v porovnání se 42 % ve skupině R-CHOP.

### Zaznamenané rozdíly v profilu bezpečnosti bortezomibu podaného subkutánně oproti intravenóznímu podání v monoterapii

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 podíl 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 recidivujícím mnohočetným myelomem, u kterých již dříve byla alespoň částečná odpověď na režim obsahující bortezomib, nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů vyskytující se nejméně u 25 % pacientů byly 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

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

## 4.9 Předávkování

Předávkování pacientů více než dvojnásobnou dávkou, než která je doporučena, bylo provázeno akutní symptomatickou hypotenzí a trombocytopenií s fatálními následky. Předklinické studie kardiovaskulární bezpečnosti, viz 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 savcích buňkách. Proteazom 26S je rozsáhlý proteinový komplex, který odbourává ubikvitované 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  $\mu\text{M}$  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- $\kappa$ B). Inhibice proteazomu vede k zastavení buněčného cyklu a apoptóze. NF- $\kappa$ 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 mikropříměm 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 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-3002VISTA) fáze III u 682 pacientů byla provedena, aby se stanovilo, zda u pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem při podání bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup> intravenózně) v kombinaci s melfalanem (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednisonem (60 mg/m<sup>2</sup>) dojde ve srovnání s melfalanem (9 mg/m<sup>2</sup>) a prednisonem (60 mg/m<sup>2</sup>) 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 nepříjemné toxicity. Medián věku 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 10<sup>9</sup>/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 dogrese, a pacientům v rameni s M+P byla nabídnuta léčba Bz+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 Bz+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) bez ohledu na další terapie včetně režimů založených na bortezomibu. Medián přežití pro skupinu léčenou Bz+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*

<b>Cílový parametr účinnosti</b>	<b>Bz+M+P n=344</b>	<b>M+P n=338</b>
<b>Doba dogrese – Příhody n (%)</b>	101 (29)	152 (45)
Medián <sup>a</sup> (95% CI)	20,7 měsíce (17,6; 24,7)	15,0 měsíce (14,1; 17,9)
poměr rizika <sup>b</sup> (95 % CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
hodnota p	0,000002	
<b>Přežití bezgrese Příhody n (%)</b>	135 (39)	190 (56)
Medián <sup>a</sup> (95 % CI)	18,3 měsíce (16,6; 21,7)	14,0 měsíce (11,1; 15,0)
Poměr rizikab (95 % CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
hodnota p <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Celkové přežití* Příhody (úmrtí) n (%)</b>	176 (51,2)	211 (62,4)
Medián <sup>a</sup> (95 % CI)	56,4 měsíce (52,8; 60,9)	43,1 měsíce (35,3; 48,3)
Poměr rizikab (95 % CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
hodnota p <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Výskyt odpovědi populace<sup>e</sup> n = 668</b>	n=337	n=331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
hodnota p <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Snížení sérového M-proteinu populace<sup>g</sup> n = 667</b>	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Doba do první odpovědi CR + PR</b>		
Medián	1,4 měsíce	4,2 měsíce
<b>Medián<sup>a</sup> trvání odpovědi</b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 měsíce	12,8 měsíce
CR+PR <sup>f</sup>	19,9 měsíce	13,1 měsíce
<b>Doba do další léčby Příhody n (%)</b>	224 (65,1)	260 (76,9)
Medián <sup>a</sup> (95 % CI (95% CI)	27,0 měsíce (24,7; 31,1)	19,2 měsíce (17,0; 21,0)

Poměr rizikab (95 % CI)	0,557 (0,462; 0,671)
hodnota p <sup>c</sup>	< 0,000001

<sup>a</sup> odhad podle Kaplan-Meiera.

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Hodnota p založená na stratifikovaném log-rank testu přizpůsobeném pro stratifikační faktory: 2-mikroglobulin, albumin a oblast

<sup>d</sup> p-hodnota pro výskyt odpovědi (CR + PR) podle Cochran-Mantel-Haenszelova chi-kvadrátového testu přizpůsobeného pro stratifikační faktory

<sup>e</sup> Reagující populace zahrnuje pacienty, kteří měli prokazatelné onemocnění na počátku

<sup>f</sup> CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď. EBMT kritéria

<sup>g</sup> 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 (BzDx, n = 240) srovnáván s kombinací vinkristin/doxorubicin/dexamethason (VDDx, n = 242). Pacienti ve skupině s BzDx dostali čtyři 21denní cykly, z nichž každý sestával z bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 BzDx, 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 BzDx. Medián počtu podaných cyklů byl u obou skupin 4 cykly. Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl poměr odpovědí CR + nCR po indukci. Statisticky významný rozdíl odpovědí (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	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; hodnota p <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	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) <sup>b</sup> 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; RR=výskyt odpovědi; Bz = bortezomib; BzDx = bortezomib, dexamethason; VDDx = vinkristin,



doxorubicin, dexamethason; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; PR = částečná odpověď; OR = odds ratio

\* Primární cílový parametr

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

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

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

Ve studii MMY-3010 byla srovnávána indukční léčba bortezomibem v kombinaci s thalidomidem a dexamethasonem (BzTDx, n = 130) s kombinací thalidomid/dexamethason (TDx, n = 127). Pacienti ve skupině s BzTDx dostali 6 čtyřtýdenních cyklů, z nichž se každý skládal z bortezomibu (1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 BzTDx 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 BzTDx byl 57 let, ve skupině s TDx 56 let, 99 %, resp. 98 % pacientů byli běloši a 58 %, resp. 54 % byli muži. Ve skupině s BzTDx 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 ve všech 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	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; hodnota p <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	n=130 (ITT population)	n=127 (ITT population)	
* RR (po indukci)			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>
* RR (po transplantaci) <sup>b</sup>			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; nCR = téměř kompletní odpověď; ITT=intent to treat;

RR = poměr odpovědí; Bz = bortezomib; BzTDx = bortezomib, thalidomid, dexamethason; TDx = thalidomid, dexamethason; PR = částečná odpověď, OR = odds ratio

\* Primární cílový parametr

<sup>a</sup> 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 Bz.

#### 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/m<sup>2</sup>: v randomizované, srovnávací studii fáze III (APEX), versus dexamethason

(dex) u 669 pacientů s relabujícím nebo s refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 1 – 3 předchozí léčby a v jednoramenné studii fáze II, do které bylo zahrnuto 202 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří podstoupili nejméně 2 předchozí léčby, a u kterých nastala při poslední léčbě progresie onemocnění.

Ve studii fáze III vedla léčba bortezomibem k prodloužení doby do progresie 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  $\beta_2$ -mikroglobulinu byly všechny parametry účinnosti (čas do progresie, 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 poměr odpovědí 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	Bz n=333 <sup>a</sup>	Dex n=336 <sup>a</sup>	Bz n=132 <sup>a</sup>	Dex n=119 <sup>a</sup>	Bz n=200 <sup>a</sup>	Dex n=217 <sup>a</sup>	Bz n=202 <sup>a</sup>
TTP, dny [95% CI]	189 <sup>b</sup> [148; 211]	106 <sup>b</sup> [86; 128]	212 <sup>d</sup> [188; 267]	169 <sup>d</sup> [105; 191]	148 <sup>b</sup> [129; 192]	87 <sup>b</sup> [84; 107]	210 [154; 281]
přežití 1 rok, % [95 % CI]	80 <sup>d</sup> [74;85]	66 <sup>d</sup> [59;72]	89 <sup>d</sup> [82;95]	72 <sup>d</sup> [62;83]	73 [64;82]	62 [53;71]	60
Nejlepší odezva (%)	Bz n=315 <sup>c</sup>	Dex n=312 <sup>c</sup>	Bz n=128	Dex n=110	Bz n=187	Dex n=202	Bz n=193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(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*

<b>Doba do odezvy CR+PR (dny)</b>	43	43	44	46	41	27	38*
-----------------------------------	----	----	----	----	----	----	-----

<sup>a</sup> populace se záměrem léčení (Intent to treat - ITT)

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

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

<sup>d</sup> hodnota p z Cochranova-Mentelova-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

Bz = 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/m<sup>2</sup> 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/μl. 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 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*

	<b>bortezomib rameno</b>	<b>intravenózní bortezomib subkutánní rameno</b>
<b>Populace s hodnotitelnou odpovědí</b>	<b>n=73</b>	<b>n=145</b>
<b>Výskyt léčebných odpovědí po 4 cyklech n 31 (42) (%)</b>		61 (42)
ORR (CR+PR)		
p-hodnota <sup>a</sup>		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Výskyt léčebných odpovědí po 8 cyklech n 38 (52) (%)</b>		76 (52)
ORR (CR+PR)		
p-hodnota <sup>a</sup>		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)

nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Populace podle léčebného záměru<sup>b</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>TTP, měsíce</b>	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Poměr rizika (95% CI) <sup>c</sup>	0,839 (0,564; 1,249)	
hodnota p <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Přežití bez progresu, měsíce</b>	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Poměr rizika (95% CI) <sup>c</sup>	0,824 (0,574; 1,183)	
p-hodnota <sup>d</sup>	0,295	
<b>Celkové jednoleté přežití (%)<sup>c</sup></b>	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

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

<sup>b</sup> Studie se účastnilo 222 pacientů, 221 pacientů bylo léčeno bortezomibem.

<sup>c</sup> Odhad poměru rizika je založen na Coxově modelu proporcionálního rizika přizpůsobeném pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby.

<sup>d</sup> Log rank test přizpůsobený pro stratifikační faktory: ISS staging a počet předchozích linií léčby. Střední doba 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 monoterapií 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 bortezomibem 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 bortezomibem 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 sto dvacet sedm párových shod pacientů. Tato analýza prokázala zlepšení ORR (CR+PR) (odds ratio [relativní riziko] 3,769; 95 % CI 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (hazard ratio [poměr rizik] 0,511; 95 % CI 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (hazard ratio 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 s bortezomibem. Byla provedena jednoramenná, otevřená klinická studie fáze II MMY-2036 (RETRIEVE) za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti opakované léčby bortezomibem. Sto třicet pacientů ( $\geq 18$  let věku) 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 až 83 pacientům v cyklu 1 a dalších 11 pacientů dostávalo dexamethason v průběhu bortezomib 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 pláštěvých buněk

Studie LYM-3002 byla randomizovanou, otevřenou studií fáze III porovnávající účinnost a bezpečnost kombinace bortezomibu, rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu a prednisonu (BzR-CAP;  $n = 243$ ) s kombinací rituximabu, cyklofosfamidu, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu (R-CHOP;  $n = 244$ ) u dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (stadia II, III nebo IV). Pacienti v rameni BzR- CAP dostávali bortezomib ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ; 1., 4., 8., 11. den, klidové období bylo mezi 12. a 21. dnem), rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. den; cyklofosamid  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. den; doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. den a prednison  $100 \text{ mg/m}^2$  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 (TPP), 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)  $\geq 3$  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 BzR-CAP a 17 % pacientů ve skupině R-CHOP dostalo dva další cykly. Většina pacientů v obou skupinách léčbu dokončila, 80 % ve skupině BzR-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	BzR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
<b>Přežití bez progresu nemoci (IRC)<sup>a</sup></b>			
Příhody n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR <sup>b</sup> (95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Medián <sup>c</sup> (95 % CI) (měsíce)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p- hodnota <sup>d</sup> < 0,001
<b>Výskyt odpovědi</b>			
n: pacienti s hodnotitelnou odpovědí	229	228	
Celková úplná odpověď (CR+CRu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR <sup>e</sup> (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-hodnota <sup>g</sup> =0,007
Celková radiologická odpověď (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR <sup>e</sup> (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-hodnota <sup>g</sup> =0,275

<sup>a</sup> Na základě vyhodnocení nezávislou hodnotící komisí (pouze radiologické údaje).

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

<sup>c</sup> Na základě Kaplan-Meierova odhadu funkce přežití (odhadu limitním součinem).

<sup>d</sup> Založeno na log rank testu stratifikovaném pomocí rizika dle mezinárodního prognostického indexu a stadia choroby.

<sup>e</sup> Použil se Mantel-Haenszelův odhad běžného odds ratio pro stratifikované tabulky, s rizikem dle mezinárodního prognostického indexu a stadiem choroby jako stratifikačními faktory. Odds ratio (OR) > 1 ukazuje na výhodu BzR-CAP.

<sup>f</sup> Zahrnuje všechny CR + CRu, podle nezávislé posudkové komise, kostní dřeně a LDH.

<sup>g</sup> Hodnota p z Cochran-Mantel-Haenszelova chi-kvadrátového testu s mezinárodním prognostickým indexem a stadiem choroby jako stratifikačními faktory.

<sup>h</sup> Zahrnuje všechny CR + CRu, 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 = Odds Ratio; ITT = intent to treat

Medián PFS podle hodnocení zkoušejícího byl 30,7 měsíce ve skupině BzR-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 BzR-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 BzR-CAP 42,1 měsíce v porovnání se skupinou R-CHOP 18 měsíců. Trvání celkové odpovědi bylo o 21,4 měsíce delší ve skupině BzR-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 BzR-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/m<sup>2</sup> za týden a 1,3 mg/m<sup>2</sup> dvakrát týdně došlo k odpovědi na léčbu, měřené jako hematologická odpověď (M-protein), u 67,3 % pacientů (včetně 28,6 % pacientů s kompletní remisí). Kombinovaná četnost jednoletého přežití byla v těchto kohortách s výše uvedeným dávkováním 88,1 %.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s bortezomibem 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 clymfoidními malignitami (pre B-buňková forma akutní lymfoblastické leukemie [ALL], T-buňková 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-buňkovou 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 přijato 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 srovnání s historickou kontrolní skupinou léčenou pouze touto základní chemoterapií pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Následující nežádoucí účinky (stupeň  $\geq 3$ ) 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 %). Vyšší incidence byla také zaznamenána v některých blocích s infekcí se stupněm  $\geq 3$  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/m<sup>2</sup> a 1,3 mg/m<sup>2</sup> 11 pacientům s mnohočetným myelomem a hodnotami clearance kreatininu vyššími než 50 ml/min byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace bortezomibu po první dávce 57 a 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/m<sup>2</sup> a od 89 do 120 ng/ml pro dávku 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Po intravenózním bolusu nebo subkutánní injekci dávky 1,3 mg/m<sup>2</sup> pacientům s mnohočetným myelomem (n = 14 ve skupině s intravenózním podáním, n = 17 ve skupině s subkutánním podáním) byla celková systémová expozice po opakovaném podání (AUClast) stejná pro subkutánní i intravenózní podání. C<sub>max</sub> po s.c. podání (20,4 ng/ml) byla nižší než po i.v. (223 ng/ml). Geometrický průměr AUClast byl 0,99 a 90 % CI byl 80,18 % - 122,80 %.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem (V<sub>d</sub>) bortezomibu se pohyboval v rozmezí od 1 659 l do 3 294 l po jednorázovém nebo opakovaném intravenózním podání dávek 1,0 mg/m<sup>2</sup> nebo 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> resp. 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pohybovala se v rozmezí od 15 do 32 l/h a od 18 do 32 l/h po následných dávkách 1,0 mg/m<sup>2</sup> resp. 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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/m<sup>2</sup>.

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater neměla 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  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), lehká porucha (CrCl = 40 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), středně těžká porucha (CrCl = 20 – 39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) a těžká porucha (CrCl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> dvakrát týdně. Expozice bortezomibu (dávkou normalizovaná AUC a C<sub>max</sub>) byla srovnatelná mezi všemi skupinami (viz bod 4.2).

##### *Věk*

Farmakokinetika bortezomibu byla charakterizována po intravenózním bolusu podávaném dvakrát týdně v dávce 1,3mg/m<sup>2</sup> 104 pediatrickým pacientům (2 až 16 let) s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) nebo akutní myeloidní leukémií (MLL). Na základě populační farmakokinetické analýzy se clearance bortezomibu zvyšuje s rostoucí plochou povrchu těla (BSA). Geometrická střední hodnota (% CV) clearance byla 7,79 (25 %)l/hod/m<sup>2</sup>, distribuční objem v ustáleném stavu byl 834 (39 %)l/m<sup>2</sup> 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 genotoxický potenciál. 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 µg/ml, která byla nejnižší hodnocenou koncentrací. Při stanovování mutagenity *in vitro* (Amesův test) a *in vivo* mikronukleolárním testem na myších nebyla zjištěna pozitivita bortezomibu.

Studie vývojové toxicity u laboratorních potkanů a králíků prokázaly embryofetální letalitu při toxických dávkách 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 laboratorními 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 borteomibu 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<sup>2</sup>) jsou provázené zvýšenou tepovou frekvencí, snížením kontraktility, hypotenzí 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 (E 421)

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička  
2 roky

#### Roztok po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 25 °C, pokud je přípravek uchováván v originální injekční lahvičce a/nebo polypropylenové injekční stříkačce. Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda rekonstituce nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li rekonstituovaný roztok použit okamžitě, celková doba uchovávání rekonstituovaného roztoku přípravku před podáním nesmí přesáhnout 8 hodin.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 ml injekční lahvička ze skla s brombutylovou zátkou a hliníkovým víčkem s modrým polypropylenovým krytem.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku k jednorázovému použití.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Obecná opatření

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

S tímto léčivým přípravkem by neměly manipulovat těhotné ženy.

Při manipulaci s bortezomibem musí být přísně dodržovány **aseptické podmínky**, protože přípravek neobsahuje žádné konzervansy.

Při neúmyslném intratekálním podání bortezomibu došlo k fatálním případům. Bortezomib 3,5 mg prášek pro injekční roztok je k intravenóznímu nebo subkutánnímu podání. Bortezomib se nesmí podávat intratekálně.

### Návod pro rekonstituci

Rekonstituci bortezomibu musí provádět zdravotnický pracovník.

#### *Intravenózní injekce*

Každá 10ml lahvička bortezomibu musí být opatrně rekonstituována 3,5 ml roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 1 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7.

Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

#### *Subkutánní injekce*

Každá 10ml injekční lahvička bortezomibu musí být opatrně rekonstituována 1,4 ml roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) za použití injekční stříkačky odpovídající velikosti bez odstranění zátky z lahvičky. Rozpuštění lyofilizovaného prášku je dokončeno do dvou minut.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 2,5 mg bortezomibu. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý s výsledným pH od 4 do 7. Rekonstituovaný roztok musí být před aplikací vizuálně prohlédnut s ohledem na přítomnost částic a zabarvení. Při zabarvení nebo výskytu částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

### Likvidace

Bortezomib je určen pouze pro jednorázové použití.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vivanta Generics s.r.o.  
Třtinová 260/1  
196 00 Praha 9 – Čakovice  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Reg.č: 44/378/17-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 3. 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 2. 2025