

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib BIOTECH 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține bortezomib 3,5 mg (sub formă de ester boronic de manitol).

După reconstituire 1 ml soluție pentru injectare subcutanată conține bortezomib 2,5 mg.

După reconstituire 1 ml soluție pentru injectare intravenoasă conține bortezomib 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Masă liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Bortezomib BIOTECH administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală peghilată sau dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și la care s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

Bortezomib BIOTECH administrat în asociere cu melfalan și prednison este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu, netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib BIOTECH administrat în asociere cu dexametazonă sau cu dexametazonă și talidomidă este indicat pentru inițierea tratamentului la pacienții adulți cu mielom multiplu, netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari, asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib BIOTECH administrat în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison este indicat în tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de mantă netratați anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Bortezomib BIOTECH trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu neoplazii, cu toate acestea, Bortezomib BIOTECH poate fi administrat de un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

Bortezomib BIOTECH trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătății (vezi pct. 6.6).

## Doze pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară)

### *Monoterapie*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală de două ori pe săptămână timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă ca la pacienți să se administreze 2 cicluri terapeutice de bortezomib după confirmarea unui răspuns complet. De asemenea, se recomandă ca la pacienții care răspund la tratament, dar la care nu se obține o remisiune completă, să se administreze un total de 8 cicluri terapeutice cu bortezomib. Între administrarea dozelor consecutive de bortezomib trebuie păstrat un interval de timp de cel puțin 72 ore.

### *Ajustări ale dozei în timpul tratamentului și reinițierea tratamentului pentru monoterapie*

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia, după cum este prezentat mai jos (vezi și pct. 4.4). Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu bortezomib poate fi reinițiat cu o doză scăzută cu 25% (de la 1,3 mg/m<sup>2</sup>, scăzută la 1,0 mg/m<sup>2</sup>; de la 1,0 mg/m<sup>2</sup>, scăzută la 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Dacă efectele toxice nu se remit sau dacă reapar la cea mai mică doză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bortezomib, cu excepția cazului în care beneficiul tratamentului depășește clar riscul.

### *Durere neuropatică și/sau neuropatie periferică*

Pacienții cu durere neuropatică și/sau neuropatie periferică determinată de administrarea de bortezomib trebuie tratați după cum este prezentat în tabelul 1 (vezi pct 4.4). Pacienții cu neuropatie severă preexistentă pot fi tratați cu bortezomib numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

*Tabelul 1: Modificări recomandate\* ale dozei la pacienții cu neuropatie determinată de bortezomib*

<b>Severitatea neuropatiei</b>	<b>Modificarea dozei</b>
Gradul 1 (asimptomatic; pierdere a reflexelor tendinoase profunde sau parestezii) fără dureri sau pierderea funcției	Niciuna
Gradul 1 cu dureri sau gradul 2 [simptome moderate; limitarea Activităților Cotidiene (AC) instrumentale**]	Scăderea dozei de Bortezomib BIOTECH la 1,0 mg/m <sup>2</sup> sau Schimbarea ritmului de administrare a Bortezomib BIOTECH la 1,3 mg/m <sup>2</sup> o dată pe săptămână
Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 (simptome severe; limitarea AC de autoîngrijire***)	Întreruperea tratamentului cu Bortezomib BIOTECH până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reinițiază tratamentul cu Bortezomib BIOTECH, se scade doza la 0,7 mg/m <sup>2</sup> o dată pe săptămână.
Gradul 4 (consecințe cu risc letal; se recomandă intervenție imediată) și/sau neuropatie vegetativă severă	Se întrerupe tratamentul cu Bortezomib BIOTECH

\* Pe baza modificărilor dozelor în studiile de Fază II și III la pacienți cu mielom multiplu și a experienței după punerea pe piață. Clasificare pe baza Criteriilor Comune de Toxicitate ale NCI, CTCAE v 4.0.

\*\* *AC instrumentale*: se referă la gătit, mersul la cumpărături după alimente sau haine, folosirea telefonului, gestionarea banilor, etc.

\*\*\* *AC de autoîngrijire*: se referă la spălat, îmbrăcat și dezbrăcat, hrănire, folosirea toaletei, administrarea medicamentelor, fără a fi imobilizat la pat.

*Asocierea terapeutică cu doxorubicină lipozomală peghilată*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doză recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre administrarea dozelor consecutive de Bortezomib BIOTECH trebuie să fie de minim 72 de ore.

Doxorubicina lipozomală peghilată se administrează în doză de 30 mg/m<sup>2</sup> în ziua 4 a ciclului de tratament cu Bortezomib BIOTECH, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, administrată după injecția Bortezomib BIOTECH. Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atât timp cât pacienții nu au prezentat progresia bolii și tolerează tratamentul. Pacienții care au obținut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pacienții ale căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri pot continua terapia atât timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă la acesta.

Pentru informații suplimentare despre doxorubicina lipozomală pegylată, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

#### *Tratamentul în asociere cu dexametazonă*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doză recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durată de 21 zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de Bortezomib BIOTECH trebuie să fie de minim 72 ore.

Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din ciclul de tratament cu Bortezomib BIOTECH.

La pacienții care obțin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea aceleiași asocieri pentru maxim 4 cicluri suplimentare.

Pentru informații suplimentare despre dexametazonă, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

#### *Ajustarea dozei în asocierea terapeutică la pacienți cu mielom multiplu progresiv*

Pentru ajustarea dozei de Bortezomib BIOTECH în asocierea terapeutică urmați ghidurile de modificare a dozei descrise mai sus în cazul monoterapiei.

#### Doze la pacienți cu mielom multiplu netratați anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

##### *Tratamentul în asociere cu melfalan și prednison*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în asociere cu melfalan și prednison administrate pe cale orală, după cum este prezentat în tabelul 2. O perioadă de 6 săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul ciclurilor 1-4, Bortezomib BIOTECH este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32. În cadrul ciclurilor 5-9, Bortezomib BIOTECH este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 și 29. Intervalul de timp dintre administrarea dozelor consecutive de Bortezomib BIOTECH trebuie să fie de minim 72 de ore. Melfalan și prednison trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 și 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.

Se administrează nouă cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

*Tabelul 2: Doze recomandate pentru Bortezomib BIOTECH când este utilizat în asociere cu melfalan și prednison*

<b>Bortezomib BIOTECH de două ori pe săptămână (ciclurile 1-4)</b>											
<b>Săptămâna</b>	<b>1</b>			<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>		<b>6</b>	
Bz	Ziua	--	--	Ziua	Ziua	perioad	Ziua	Ziua	Ziua	Ziua	perioadă

(1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1		4	8	11	ă de pauză	22	25	29	32	de pauză	
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	--	periodă ă de pauză	--	--	--	--	periodă de pauză

**Bortezomib BIOTECH o dată pe săptămână (ciclurile 5-9)**

Săptămâna	1	2	3	4	5	6
Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua -- -- -- 1	Ziua 8	periodă ă de pauză	Ziua 22	Ziua 29	periodă de pauză
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua Ziua Ziua Ziua 1 2 3 4	--	periodă ă de pauză	--		periodă de pauză

Bz= Bortezomib BIOTECH; M= melfalan, P= prednison

*Ajustările dozei în timpul tratamentului și reinițierea tratamentului pentru terapia asociată cu melfalan și prednison*

Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 70 \times 10^9/l$  și numărul absolut de neutrofile trebuie să fie  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Efectele toxice altele decât cele hematologice trebuie să se remită până la gradul 1 sau valoarea inițială

*Tabelul 3: Modificări ale dozei în timpul ciclurilor ulterioare ale terapiei cu Bortezomib BIOTECH în asociere cu melfalan și prednisone*

Toxicitate	Modificarea sau amânarea administrării dozei
<i>Toxicitate hematologică în timpul unui ciclu</i>	
• Dacă în ciclul anterior se observă neutropenie sau trombocitopenie prelungită de grad 4 sau trombocitopenie cu hemoragie	În următorul ciclu trebuie avută în vedere scăderea dozei de melfalan cu 25%.
• Dacă numărul de trombocite $\leq 30 \times 10^9/l$ sau NAN $\leq 0,75 \times 10^9/l$ într-o zi în care se administrează Bortezomib BIOTECH (alta decât ziua 1)	Terapia cu Bortezomib BIOTECH trebuie întreruptă
• Dacă nu sunt administrate mai multe doze de Bortezomib BIOTECH dintr-un ciclu ( $\geq 3$ doze în timpul administrării de două ori pe săptămână sau $\geq 2$ doze în timpul administrării o dată pe săptămână)	Doza de Bortezomib BIOTECH trebuie scăzută cu un nivel (de la 1,3 mg/m <sup>2</sup> la 1 mg/m <sup>2</sup> , sau de la 1 mg/m <sup>2</sup> la 0,7 mg/m <sup>2</sup> )
<i>Toxicitate alta decât cea hematologică de gradul <math>\geq 3</math></i>	Tratamentul cu Bortezomib BIOTECH trebuie întrerupt până când simptomele toxicității s-au remis la gradul 1 sau valoarea inițială. Apoi, Bortezomib BIOTECH poate fi reinițiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m <sup>2</sup> la 1 mg/m <sup>2</sup> , sau de la 1 mg/m <sup>2</sup> la 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Pentru durere neuropatică și/sau neuropatie periferică asociate cu Bortezomib BIOTECH, se menține și/sau se modifică Bortezomib BIOTECH după cum este prezentat în tabelul 1.

Pentru informații suplimentare privind melfalan și prednison, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

**Doze la pacienții cu mielom multiplu netratați anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)**

*Asocierea terapeutică cu dexametazonă*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de Bortezomib BIOTECH trebuie păstrat un interval de timp de cel puțin 72 ore.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament cu Bortezomib BIOTECH.

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

*Asocierea terapeutică cu dexametazonă și talidomidă*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată în doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 28 zile. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de Bortezomib BIOTECH trebuie păstrat un interval de timp de cel puțin 72 ore.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 și 11 ale ciclului de tratament cu Bortezomib BIOTECH.

Talidomida se administrează pe cale orală în doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14 și, dacă este tolerată, doza este crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28 și apoi, poate fi crescută la 200 mg zilnic începând cu ciclul 2 (a se vedea tabelul 4).

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienții care au cel puțin un răspuns parțial.

*Tabelul 4: Doze pentru asocierea terapeutică cu Bortezomib BIOTECH la pacienții cu mielom multiplu netratați anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice*

<b>Bz+ Dx</b>	<b>Ciclurile 1 până la 4</b>				
	<b>Săptămâna 1</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	
<b>Bz +Dx+T</b>	<b>Ciclu 1</b>				
	<b>Săptămâna 1</b>		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 50 mg	Zilnic	Zilnic	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-
	<b>Ciclurile 2 până la 4<sup>b</sup></b>				
	Bz (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioadă de pauză	Perioadă de pauză
	T 200 mg <sup>a</sup>	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-

Bz =Bortezomib BIOTECH; Dx= dexametazonă; T= talidomidă

<sup>a</sup> Doza de talidomidă este crescută la 100 mg din săptămâna 3 a ciclului 1 doar dacă este tolerată doza de 50 mg și la 200 mg din ciclul 2 în cazul în care doza de 100 mg este tolerată.

<sup>b</sup> Pacienților care obțin cel puțin un răspuns parțial după 4 cicluri li se pot administra 6 cicluri

### *Ajustarea dozei la pacienții care sunt eligibili pentru transplant*

Pentru ajustările dozei de Bortezomib BIOTECH trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei prezentate pentru monoterapie.

În plus, când Bortezomib BIOTECH se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere reducerea corespunzătoare a dozei acesta în cazul apariției toxicităților, în conformitate cu recomandările din Rezumatul caracteristicilor produsului.

### Doze la pacienți cu limfom cu celule de mantă (LCM) netratați anterior

#### *Asocierea terapeutică cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (BzR-CAP)*

Bortezomib BIOTECH se administrează prin injecție intravenoasă sau subcutanată la doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni, în zilele 1, 4, 8, și 11, urmată de o perioadă de pauză de 10 zile în zilele 12-21. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă administrarea a șase cicluri de bortezomib, deși în cazul pacienților care înregistrează răspuns pentru prima dată în ciclul 6, se pot administra încă două cicluri suplimentare de bortezomib. Trebuie să treacă cel puțin 72 ore între dozele consecutive de Bortezomib BIOTECH.

Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib cu durata de 3 săptămâni, prin perfuzie intravenoasă: rituximab la doza de 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m<sup>2</sup> și doxorubicină la doza de 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednison se administrează oral la doza de 100 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 2, 3, 4 și 5 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib.

### *Ajustări ale dozei în timpul tratamentului administrat pacienților cu limfom cu celule de mantă netratați anterior*

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/ $\mu$ l, iar numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/ $\mu$ l
- Numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 75000$  celule/ $\mu$ l la pacienții cu infiltrații la nivelul măduvei osoase sau la cei cu sechestrare splenică
- Hemoglobina  $\geq 8$  g/dl
- Toxicitățile non-hematologice trebuie să se fi remis la gradul 1 sau la nivelul inițial.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt la apariția oricăror toxicități non-hematologice  $\geq$  grad 3 asociate tratamentului cu bortezomib (cu excepția neuropatiei) sau a toxicităților hematologice  $\geq$  grad 3 (vezi și pct. 4.4). Pentru ajustarea dozei vezi tabelul 5 de mai jos.

În cazul toxicităților hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii standard locale. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament. Trebuie avută în vedere transfuzia de trombocite pentru tratamentul trombocitopeniei în cazurile în care este clinic indicată.

*Tabelul 5: Ajustări ale dozei în timpul tratamentului la pacienți cu limfom cu celule de mantă netratat anterior*

<b>Toxicitate</b>	<b>Modificarea sau amânarea administrării dozei</b>
<i>Toxicitate hematologică</i>	
• Neutropenie $\geq$ grad 3 însoțită de febră, neutropenie de grad 4 ce durează peste 7 zile, număr de trombocite $< 10000$ celule/ $\mu$ l	Terapia cu Bortezomib BIOTECH trebuie amânată timp de până la 2 săptămâni până când pacientul are ANC $\geq 750$ celule/ $\mu$ l și un număr de trombocite $\geq 25000$ celule/ $\mu$ l. • Dacă, după amânarea tratamentului cu Bortezomib BIOTECH toxicitatea nu se remite, așa cum este definit mai sus, atunci tratamentul cu Bortezomib BIOTECH trebuie întrerupt. • Dacă toxicitatea se remite, adică pacientul are NAN $\geq$

	750 celule/ $\mu$ l și număr de trombocite $\geq$ 25000 celule/ $\mu$ l, tratamentul cu Bortezomib BIOTECH se poate reiniția la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m <sup>2</sup> la 1 mg/m <sup>2</sup> , sau de la 1 mg/m <sup>2</sup> la 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
• Dacă numărul de trombocite < 25000 celule/ $\mu$ l sau NAN < 750 celule/ $\mu$ l în ziua de administrare a Bortezomib BIOTECH (în afară de Ziua 1 a fiecărui ciclu)	Terapia cu Bortezomib BIOTECH trebuie amânată
<i>Toxicități non-hematologice de grad <math>\geq</math> 3 considerate ca fiind asociate</i> Bortezomib BIOTECH	Terapia cu Bortezomib BIOTECH trebuie amânată până la remisiunea simptomelor de toxicitate la gradul 2 sau mai bine. Apoi, tratamentul cu Bortezomib BIOTECH se poate reiniția la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m <sup>2</sup> la 1 mg/m <sup>2</sup> sau de la 1 mg/m <sup>2</sup> la 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Pentru durere neuropatică și/sau neuropatie periferică asociate cu Bortezomib BIOTECH, se menține și/sau se modifică Bortezomib BIOTECH după cum este prezentat în tabelul 1.

În plus, dacă bortezomib se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere scăderea corespunzătoare a dozei acestor medicamente în cazul apariției toxicităților, conform recomandărilor din Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu vârsta peste 65 ani cu mielom multiplu sau limfom cu celule de mantă.

Nu există studii privind utilizarea bortezomib la pacienții vârstnici cu mielom multiplu netratați anterior care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice. Prin urmare, la această categorie de pacienți nu se pot face recomandări privind doza. Într-un studiu efectuat la pacienții netratați anterior pentru limfom cu celule de mantă, 42,9% și 10,4% dintre pacienții expuși la bortezomib au avut vârste cuprinse între 65-74 ani și respectiv  $\geq$  75 ani. La pacienții cu vârsta  $\geq$  75 ani, ambele scheme terapeutice, BzR-CAP precum și R-CHOP, au fost mai puțin tolerate (vezi pct 4.8).

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu necesită ajustarea dozei și trebuie tratați cu doza recomandată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă la care trebuie inițiat tratamentul cu Bortezomib BIOTECH cu o doză scăzută de 0,7 mg/m<sup>2</sup> per administrare în cursul primului ciclu de tratament, poate fi luată în considerare creșterea ulterioară a dozei la 1,0 mg/m<sup>2</sup> sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m<sup>2</sup>, în funcție de tolerabilitatea pacientului (vezi tabelul 6 și pct. 4.4 și 5.2).

*Tabelul 6: Modificarea dozei inițiale recomandate de Bortezomib BIOTECH la pacienții cu insuficiență hepatică*

<b>Gradul insuficienței hepatice*</b>	<b>Valorile bilirubinemiei</b>	<b>Valorile serice ale TGO (AST)</b>	<b>Modificarea dozei inițiale</b>
Ușoară	$\leq$ 1,0 x LSVN	> LSVN	Niciuna
	> 1,0 x – 1,5 x LSVN	Oricare	Niciuna
Moderată	> 1,5 x – 3 x LSVN	Oricare	Se reduce doza de Bortezomib BIOTECH la 0,7 mg/m <sup>2</sup> în primul ciclu de tratament. Se va lua în considerare creșterea dozei la 1,0 mg/m <sup>2</sup> sau scăderea ulterioară a
Severă	> 3 x LSVN	Oricare	

			dozei la 0,5 mg/m <sup>2</sup> în următoarele cicluri terapeutice, în funcție de tolerabilitatea pacientului
--	--	--	--

Abrevieri: TGO = transaminaza glutamil oxalacetică serică;

AST= aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

\* Pe baza clasificării Grupului de Lucru privind Disfuncția de Organ din cadrul NCI pentru încadrarea tipului de insuficiență hepatică (ușoară, moderată, severă).

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată [clearance-ul creatininei [ $Cl_{cr}$ ] > 20 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>] farmacocinetica bortezumibului nu este influențată; prin urmare, la acești pacienți nu este necesară modificarea dozei. Nu se cunoaște dacă farmacocinetica bortezumibului este influențată la pacienții cu insuficiență renală severă care nu efectuează ședințe de dializă ( $Cl_{cr}$  < 20 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>). Deoarece dializa poate scădea concentrația plasmatică de bortezumib, Bortezumib BIOTECH trebuie administrat după dializă (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea bortezumibului nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

#### Mod de administrare

Bortezumib BIOTECH 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă este destinat pentru administrare intravenoasă sau subcutanată.

Bortezumib BIOTECH nu trebuie utilizat pe alte căi de administrare. Administrarea intratecală de bortezumib a dus la deces.

#### *Administrare intravenoasă*

Soluția reconstituită de Bortezumib BIOTECH se administrează sub formă de injecție intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat periferic sau central, urmată de spălare cu o soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Intervalul de timp dintre administrarea dozelor consecutive de Bortezumib BIOTECH trebuie să fie de minim 72 ore.

#### *Administrare subcutanată*

Soluția reconstituită de Bortezumib BIOTECH se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapselor (dreaptă sau stângă) sau la nivelul abdomenului (partea stângă sau dreaptă). Soluția trebuie injectată subcutanat, sub un unghi de 45-90°. Locul de injecție trebuie schimbat prin rotație pentru injecțiile succesive.

Dacă în timpul injectării subcutanate de Bortezumib BIOTECH apar reacții locale la nivelul locului de injecție, fie se poate administra subcutanat o soluție cu o concentrație mai mică de Bortezumib BIOTECH (Bortezumib BIOTECH 3,5 mg se reconstituie la 1 mg/ml în loc de 2,5 mg/ml) sau se recomandă trecerea la administrare intravenoasă.

Atunci când Bortezumib BIOTECH se administrează în asociere cu alte medicamente, vă rugăm să luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente pentru instrucțiuni de administrare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, bor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Infiltrat pulmonar acut difuz și pericardită.

Atunci când Bortezumib BIOTECH se administrează în asociere cu alt medicament, vă rugăm să luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente, pentru

contraindicații suplimentare.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când Bortezomib BIOTECH se administrează în asociere cu alte medicamente, trebuie luat în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente, înainte de inițierea tratamentului cu Bortezomib BIOTECH. Atunci când se utilizează talidomida, este necesară o atenție deosebită în vederea depistării sarcinii și a necesității prevenirii acesteia (vezi pct. 4.6).

##### Administrare intratecală

Au existat cazuri de deces ca urmare a administrării intratecale inadecvate a bortezomib. Bortezomib BIOTECH 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează pe cale intravenoasă sau subcutanată. Bortezomib BIOTECH nu trebuie administrat pe cale intratecală.

##### Toxicitate gastro-intestinală

Efectele toxice gastro-intestinale, incluzând greață, diaree, vărsături și constipație sunt foarte frecvente în timpul tratamentului cu bortezomib. Au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de ileus (vezi pct. 4.8). De aceea pacienții cu constipație trebuie atent monitorizați.

##### Toxicitate hematologică

Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu efecte toxice hematologice (trombocitopenie, neutropenie și anemie). În studiile desfășurate la pacienți cu mielom multiplu recidivant care au fost tratați cu bortezomib și la pacienții cu LCM netratați anterior cărora li s-a administrat bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (BzR-CAP), unul din cele mai frecvente efecte toxice hematologice a fost trombocitopenia tranzitorie. Valoarea trombocitelor era cea mai scăzută în ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib și de obicei revenea la valorile inițiale până la ciclul următor. Nu s-a evidențiat trombocitopenie cumulativă. Valoarea medie a numărului minim de trombocite determinat a fost de aproximativ 40% din valoarea inițială în studiile cu monoterapie în mielomul multiplu și de 50% în studiul pentru LCM. La pacienții cu mielom în stadiu avansat severitatea trombocitopeniei s-a corelat cu numărul de trombocite anterior tratamentului: la pacienții cu număr inițial de trombocite  $< 75000/\mu\text{l}$ , 90% din 21 pacienți au prezentat în timpul studiului număr de trombocite  $\leq 25000/\mu\text{l}$ , inclusiv 14%  $< 10000/\mu\text{l}$ ; spre deosebire, la pacienții cu un număr inițial de trombocite  $> 75000/\mu\text{l}$ , numai 14% din 309 pacienți au prezentat în timpul studiului un număr de trombocite  $\leq 25000/\mu\text{l}$ .

La pacienții cu LCM (studiul LYM-3002), s-a observat o frecvență crescută (56,7% comparativ cu 5,8%) de apariție a trombocitopeniei de grad  $\geq 3$  la grupul de tratament cu bortezomib (BzR-CAP) comparativ cu grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison [R-CHOP]). Cele două grupuri de tratament au fost similare în ceea ce privește incidența globală a evenimentelor hemoragice de toate gradele (6,3% în grupul de tratament BzR-CAP și 5,0% în grupul R-CHOP) precum și a evenimentelor hemoragice de grad 3 și superior (BzR-CAP: 4 pacienți [1,7%]; R-CHOP: 3 pacienți [1,2%]). În grupul de tratament cu BzR-CAP, 22,5% dintre pacienți au primit transfuzii cu trombocite comparativ cu 2,9% din pacienții din grupul de tratament cu R-CHOP.

Hemoragiile gastro-intestinale și intracerebrale au fost raportate în asociere cu terapia cu bortezomib. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib. Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este  $< 25000/\mu\text{l}$  sau în cazul asocierii cu melfalan și prednison, dacă numărul de trombocite este  $\leq 30000/\mu\text{l}$  (vezi pct. 4.2). Beneficiul potențial al tratamentului trebuie evaluat atent comparativ cu riscurile, în special în cazul trombocitopeniei moderate până la severă și a factorilor de risc pentru hemoragie.

Hemoleucograma completă (HLG), inclusiv formula leucocitară și numărătoarea trombocitelor, trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului cu bortezomib. Transfuzia de trombocite trebuie avută în vedere atunci când este clinic indicată (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu LCM, s-a observat neutropenie tranzitorie reversibilă între ciclurile de tratament, fără dovezi de neutropenie cumulativă. Valoarea neutrofilelor era cea mai scăzută în Ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib și de obicei revenea la valorile inițiale până la ciclul următor. În studiul LYM-3002, s-au administrat factori de stimulare a coloniilor la 78% dintre pacienții din brațul de tratament cu BzR-CAP și la 61% dintre pacienții din brațul de tratament cu R-CHOP. Deoarece pacienții cu neutropenie prezintă un risc crescut de infecții, aceștia trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați cu promptitudine. În cazul toxicităților hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii locale standard. Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament (vezi pct.4.2).

#### Reactivarea virusului Herpes zoster

Profilaxia antivirală este recomandată la pacienții tratați cu bortezomib. Într-un studiu clinic de Fază III efectuat la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior, incidența globală a reactivării virusului herpes zoster a fost mai frecventă la pacienții tratați cu Bortezomib+Melfalan+Prednison comparativ cu Melfalan+Prednison (14% comparativ cu 4%).

La pacienții cu LCM (studiul LYM-3002), incidența infecțiilor cu virusul herpes zoster a fost de 6,7% în brațul de tratament cu BzR-CAP și de 1,2% în brațul de tratament cu R-CHOP (vezi pct. 4.8).

#### Reactivarea și infecția cu virusul hepatitei B (VHB)

În cazurile când rituximab este utilizat în asociere cu bortezomib, înainte de inițierea tratamentului trebuie să se efectueze întotdeauna screening-ul pentru VHB la pacienții cu risc de infecție cu VHB. Purtătorii de hepatită B și pacienții cu antecedente de hepatită B trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor clinice și de laborator de infecție activă cu VHB în timpul și după terapia de asociere cu rituximab și bortezomib. Trebuie avută în vedere profilaxia antivirală. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului al rituximab pentru informații suplimentare.

#### Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Au fost raportate la pacienții în tratament cu bortezomib, cazuri foarte rare de cauză necunoscută de infecție cu virus John Cunningham (JC), determinând LMP și deces. Pacienților diagnosticați cu LMP li s-a administrat anterior sau concomitent tratament imunosupresor. Cele mai multe cazuri de LMP au fost diagnosticate nu mai târziu de 12 luni de la administrarea primei doze de bortezomib. Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate de timp pentru orice simptome sau semne neurologice noi sau agravate care ar putea sugera LMP ca parte a diagnosticului diferențial al problemelor de la nivel SNC. Dacă se suspectează un diagnostic de LMP, pacienții trebuie să se adreseze unui specialist în LMP și trebuie inițiate măsuri corespunzătoare de diagnostic pentru LMP. Se întrerupe tratamentul cu bortezomib în cazul în care LMP este diagnosticat.

#### Neuropatie periferică

Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu neuropatie periferică predominant senzorială. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri de neuropatie motorie severă cu sau fără neuropatie periferică senzorială. Incidența neuropatiei periferice crește la începutul tratamentului și s-a observat că este maximă în timpul ciclului 5 de tratament.

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru simptome de neuropatie cum sunt senzație de arsură, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, disconfort, durere neuropatică sau senzație de slăbiciune. În cadrul studiului de Fază III care a comparat bortezomib administrat intravenos și administrat subcutanat, incidența evenimentelor de neuropatie periferică de grad  $\geq 2$  a fost de 24% pentru grupul la care tratamentul s-a administrat prin injecție subcutanată și de 41% pentru grupul la care tratamentul s-a administrat prin injecție intravenoasă ( $p = 0,0124$ ). Neuropatia periferică de grad  $\geq 3$  a apărut la 6% dintre pacienții din grupul de tratament cu administrare subcutanată în comparație cu 16% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă ( $p = 0,0264$ ). Incidența neuropatiei periferice de toate gradele în cazul administrării intravenoase de bortezomib a fost mai redusă în studiile anterioare cu bortezomib administrat intravenos în comparație cu studiul MMY-3021.

Pacienții la care apare sau se agravează neuropatia periferică, trebuie supuși unei evaluări neurologice

și pot necesita o ajustarea a dozei, a schemei de tratament sau a căii de administrare la cea subcutanată (vezi pct. 4.2). Neuropatia a fost tratată cu terapie de susținere și alte terapii.

La pacienții cărora li se administrează borteomib în asociere cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu neuropatia (de exemplu talidomidă) trebuie avută în vedere monitorizarea precoce și regulată a simptomelor de neuropatie cauzată de tratament, împreună cu o evaluare neurologică și trebuie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului.

În anumite cazuri există și o componentă de neuropatie vegetativă cu reacții adverse cum sunt hipotensiunea arterială ortostatică și constipația severă cu ileus, în plus față de neuropatia periferică. Informațiile despre neuropatia vegetativă și rolul acesteia la aceste reacții adverse sunt limitate.

#### Convulsii

La pacienții fără antecedente de convulsii sau epilepsie s-au raportat mai puțin frecvent convulsiile. Când se tratează pacienți cu orice factori de risc pentru convulsii, sunt necesare precauții speciale.

#### Hipotensiune arterială

Tratamentul cu borteomib se asociază frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și apar în timpul tratamentului. La pacienții la care a apărut hipotensiune arterială ortostatică în timpul tratamentului cu borteomib (injectare intravenoasă) nu s-a evidențiat existența hipotensiunii arteriale ortostatice anterior tratamentului cu borteomib. La majoritatea pacienților a fost necesar un tratament pentru hipotensiunea arterială ortostatică. O mică parte dintre pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică au prezentat episoade de sincopă. Hipotensiunea arterială ortostatică/posturală nu a avut o legătură strânsă cu administrarea în bolus a medicamentului borteomib. Nu se cunoaște mecanismul acestui efect, deși o componentă poate fi determinată de neuropatia vegetativă. Neuropatia vegetativă poate avea legătură cu administrarea de borteomib sau borteomibil poate agrava o afecțiune preexistentă, cum este neuropatia diabetică sau amiloidă. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de sincopă și la care se administrează medicamente cunoscute ca fiind asociate cu hipotensiunea arterială; sau la pacienții deshidratați din cauza diareei sau a vărsăturilor recurente. Tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice/posturale poate include ajustarea dozelor de antihipertensive, rehidratarea sau administrarea de mineralocorticoizi și/sau de simpatomimetice. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă apar simptome de amețală, confuzie sau leșin.

#### Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Au fost raportate cazuri de SEPR la pacienții cărora li s-a administrat borteomib. SEPR este o boală neurologică rară, cu evoluție rapidă, deseori reversibilă, care se manifestă prin crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, letargie, confuzie, cecitate și alte tulburări neurologice și oculare. Imagistica cerebrală, de preferință imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), este utilizată pentru a confirma diagnosticul. La pacienții care dezvoltă SEPR, tratamentul cu borteomib trebuie întrerupt.

#### Insuficiență cardiacă

În timpul tratamentului cu borteomib s-au raportat dezvoltarea în mod acut sau agravarea insuficienței cardiace congestive și/sau apariția scăderii fracției de ejeție a ventriculului stâng. Retenția lichidiană poate fi un factor predispozant pentru semnele și simptomele de insuficiență cardiacă. Pacienții cu factori de risc pentru cardiopatie sau cardiopatie prezentă trebuie monitorizați atent.

#### Electrocardiograma

În studii clinice s-au observat cazuri izolate de prelungire a intervalului QT, fără a fi stabilită cauza.

#### Tulburări pulmonare

La pacienții tratați cu borteomib s-au raportat rar boli pulmonare infiltrative difuze acute de etiologie necunoscută precum pneumonie, pneumonie interstițială, infiltrat pulmonar și sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste evenimente au fost letale. Se recomandă

efectuarea unei radiografii toracice înainte de inițierea tratamentului pentru a servi ca referință pentru eventuale modificări pulmonare post tratament.

În eventualitatea unor simptome pulmonare noi sau agravate (de exemplu tuse, dispnee) trebuie evaluat prompt diagnosticul și pacienții trebuie tratați corespunzător. Înainte de a continua terapia cu bortezomib trebuie luat în considerare raportul risc/beneficiu.

Într-un studiu clinic, doi pacienți (din doi) la care s-au administrat doze mari de citarabină (2 g/m<sup>2</sup> pe zi) în perfuzie continuă timp de 24 ore, în asociere cu daunorubicină și bortezomib, pentru leucemie mieloidă acută recidivată, au decedat prin SDRA la scurt timp de la debutul tratamentului și studiul a fost încheiat. De aceea, acest regim specific cu administrare concomitentă de citarabină în doze mari (2 g/m<sup>2</sup> pe zi) prin perfuzie continuă pe durata a 24 de ore, nu este recomandat.

#### Insuficiență renală

Complicațiile renale sunt frecvente la pacienții cu mielom multiplu. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați atent (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Bortezomib este metabolizat de enzimele hepatice. Expunerea la bortezomib este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă; acești pacienți trebuie tratați cu doze scăzute de bortezomib și monitorizați atent pentru toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Reacții hepatice

S-au raportat cazuri rare de insuficiență hepatică la pacienții tratați cu bortezomib cărora li s-au administrat concomitent medicamente și care aveau afecțiuni grave preexistente. Alte reacții hepatice raportate includ creșteri ale enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie și hepatită. Aceste modificări pot fi reversibile după întreruperea tratamentului cu bortezomib (vezi pct. 4.8).

#### Sindromul de liză tumorală

Deoarece bortezomib este o substanță citotoxică, poate distruge rapid celulele maligne plasmactice și celulele LCM și pot să apară complicațiile sindromului de liză tumorală. Pacienții cu impregnare neoplazică mare, anterior tratamentului sunt expuși riscului de sindrom de liză tumorală. Acești pacienți trebuie monitorizați atent și trebuie luate precauțiile adecvate.

#### Administrarea concomitentă de medicamente

Pacienții trebuie să fie monitorizați atent când li se administrează bortezomib în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Se recomandă prudență când bortezomib se administrează în asociere cu substraturi ale enzimelor CYP3A4 sau CYP2C19 (vezi pct 4.5).

La pacienții la care se administrează oral medicamente hipoglicemice este necesară confirmarea unei funcții hepatice normale și trebuie manifestată prudență (vezi pct. 4.5).

#### Reacții potențial mediate prin complexe imune

S-au raportat, mai puțin frecvent, reacții potențiale mediate prin complexe imune, cum sunt reacțiile de tip boala serului, poliartrită cu erupții cutanate tranzitorii și glomerulonefrită proliferativă. Dacă apar reacții grave, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Studiile *in vitro* demonstrează că bortezomib este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Având ca argument contribuția limitată (7 %) a CYP2D6 la metabolizarea bortezomibului, nu se așteaptă ca fenotipul metabolizatorului slab al CYP2D6 să afecteze distribuția generală a bortezomibului.

Un studiu de interacțiune medicamentoasă, care a evaluat efectul ketoconazolului, un inhibitor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o creștere medie a

ASC pentru bortezumib de 35% (Î 90% [1,032 la 1,772], bazat pe datele de la 12 pacienți. De aceea, pacienții trebuie să fie atenți monitorizați atunci când li se administrează bortezumib concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, ritonavir).

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, care a evaluat efectul omeprazolului, un inhibitor potent al CYP2C19 asupra farmacocineticii bortezumib (administrat intravenos), nu s-a evidențiat un efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezumibului, bazat pe datele obținute de la 17 pacienți.

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, care a evaluat efectul rifampicinei, un inductor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezumib (administrat intravenos), a arătat o scădere medie a ASC pentru bortezumib de 45%, bazat pe datele obținute de la 6 pacienți. De aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă a bortezumib cu inductori potenți de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital și sunătoare), din moment ce eficacitatea poate fi scăzută.

În același studiu de interacțiune medicamentoasă, care a evaluat efectul dexametazonei, un inductor mai slab al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezumib (administrat intravenos), nu s-a evidențiat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezumibului, bazat pe datele obținute de la 7 pacienți.

Un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat pentru evaluarea efectului asocierii melfalan-prednison asupra farmacocineticii bortezumib (administrat intravenos) a demonstrat o creștere a ASC medie a bortezumib de 17%, pe baza datelor obținute de la 21 pacienți. Aceasta nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

În timpul studiilor clinice, la pacienții diabetici tratați cu medicamente antidiabetice orale s-au raportat mai puțin frecvent și frecvent hipoglicemie și hiperglicemie. Pacienții tratați cu antidiabetice orale și la care se administrează bortezumib pot necesita monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozei de antidiabetice orale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului și 3 luni după tratament, pacienții bărbați și femei cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la bortezumib în timpul sarcinii. Potențialul teratogen al bortezumibului nu a fost complet studiat.

În studiile preclinice, la cele mai mari doze tolerate de femelele gestante, bortezumibul nu a prezentat efecte asupra dezvoltării embrionului /fetusului la șobolan și iepure. Nu s-au efectuat studii la animale pentru a determina efectele bortezumib asupra parturii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Bortezumib nu trebuie administrat în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu bortezumib. Dacă bortezumib se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată despre riscurile potențiale pentru făt.

Talidomida este o substanță activă cu efect teratogen cunoscut la om care produce malformații congenitale care pun în pericol viața. Talidomida este contraindicată în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite criteriile din programul de prevenire a sarcinii. Pacientele la care se administrează bortezumib în asociere cu talidomidă trebuie să participe la programul de prevenire a sarcinii în timpul utilizării talidomidei. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru talidomidă.

##### Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă bortezomib se elimină în laptele matern. Din cauza potențialului medicamentului bortezomib de a determina reacții adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu bortezomib.

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectul bortezomib asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Bortezomib BIOTECH poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Administrarea de bortezomib poate fi asociată foarte frecvent cu fatigabilitate, frecvent cu amețeli, mai puțin frecvent cu sincopă și frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală sau cu vedere încețoșată. În consecință, pacienții trebuie să fie prudenți când conduc vehicule sau folosesc utilaje și trebuie avizizați să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste simptome (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave mai puțin frecvente raportate în timpul tratamentului cu bortezomib includ insuficiența cardiacă, sindromul de liză tumorală, hipertensiunea pulmonară, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă, afecțiunile pulmonare infiltrative difuze acute și, rar, neuropatia vegetativă.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu bortezomib sunt greața, diareea, constipația, vărsăturile, fatigabilitatea, febra, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferică (inclusiv senzorială), cefaleea, parestezia, scăderea apetitului alimentar, dispneea, erupția cutanată tranzitorie, herpesul zoster și mialgia.

##### Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

###### *Mielom multiplu*

Reacțiile adverse menționate în Tabelul 7 au fost considerate de către investigatori a avea cel puțin o relație causală, posibilă sau probabilă cu bortezomib. Aceste reacții adverse au la bază un set integrat de date ce provin de la 5 476 pacienți, dintre care 3 996 pacienți au fost tratați cu bortezomib în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> și au fost incluși în Tabelul 7.

La nivel global, bortezomib a fost administrat la 3 974 pacienți pentru tratamentul mielomului multiplu.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității. Tabelul 7 a fost generat utilizând versiunea 14.1 MedDRA.

Reacțiile adverse apărute ulterior punerii pe piață și care nu au fost observate în studiile clinice sunt, de asemenea, incluse.

*Tabelul 7: Reacții adverse la pacienți cu mielom multiplu tratați cu bortezomib în studii clinice și toate reacțiile adverse apărute după punerea pe piață, indiferent de indicație<sup>#</sup>*

<b>Aparate, sisteme, organe</b>	<b>Incidență</b>	<b>Reacția adversă</b>
Infections and infestations	Frecvente	Herpes zoster (inclusiv difuz și oftalmic), pneumonie*, Herpes simplex*, infecție fungică*
	Mai puțin frecvente	Infecție*, infecții bacteriene*, infecții virale*, sepsis (inclusiv șoc septic)*, bronhopneumonie, infecție cu virusul herpetic*, meningoencefalită

		herpetică#, bacteremie (inclusiv stafilococică), hordeolum, gripă, celulită, infecții asociate dispozitivului, infecții cutanate*, infecție auriculară*, infecție stafilococică*, infecție dentară*
	Rare	Meningită (inclusiv bacteriană), infecție cu virus Epstein-Barr, herpes genital, amigdalită, mastoidită, sindrom de oboseală postvirală
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Rare	Afecțiune neoplazică malignă, leucemie plasmocitară, carcinom renocelular, formațiuni tumorale, micoză fungică, tumori benigne*
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie*, anemie*
	Frecvente	Leucopenie*, limfopenie*
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie*, neutropenie febrilă, coagulopatie*, leucocitoză*, limfadenopatie, anemie hemolitică#
	Rare	Coagulare intravasculară diseminată, trombocitoză*, sindrom de hipervâscozitate, tulburări trombocitare nespecificate, microangiopatie trombotică (inclusiv purpură trombocitopenică)#, tulburări hematologice nespecificate, diateză hemoragică, infiltrat limfocitar
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	angioedem#, hipersensibilitate*
	Rare	Șoc anafilactic, amiloidoză, reacții potențial mediate prin complexe imune de tip III
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Sindrom Cushing*, hipertiroidism*, secreție inadecvată de hormon antidiuretic
	Rare	Hipotiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului
	Frecvente	Deshidratare, hipokaliemie*, hiponatremie*, glicemie anormală*, hipocalcemie*, anomalii enzimatice*
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală, dezvoltare insuficientă*, hipomagnezemie*, hipofosfatemie*, hiperkaliemie*, hipercalcemie*, hipernatremie*, anomalii ale acidului uric*, diabet zaharat*, retenție de lichide
	Rare	Hipermagnezemie*, acidoză, dezechilibru electrolitic*, supraîncărcare lichidiană, hipocloremie*, hipovolemie, hipercloremie*, hiperfosfatemie*, tulburări metabolice, deficit al complexului de vitamine B, deficit de vitamină B 12, gută, creșterea apetitului alimentar, intoleranță la alcool etilic
Tulburări psihice	Frecvente	Modificări și tulburări ale dispoziției*, tulburare de anxietate*, tulburări de somn și dereglări ale somnului*
	Mai puțin frecvente	Tulburări mentale*, halucinații*, tulburare psihotică*, confuzie*, neliniște
	Rare	Ideație suicidară*, tulburare de adaptare, delir, scăderea libidoului
Tulburări ale sistemului	Foarte	Neuropatii*, neuropatie senzorială periferică,

nervos	frecvente	disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatie motorie*, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), amețeli*, disgeuzie*, letargie, cefalee*
	Mai puțin frecvente	Tremor, neuropatie senzitivo-motorie periferică, diskinezie*, tulburări de echilibru și coordonare cerebeloase*, pierdere a memoriei (excepție demența)*, encefalopatie*, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă#, neurotoxicitate, convulsii*, nevralgie post herpetică, tulburări de vorbire*, sindromul picioarelor neliniștite, migrenă, sciatică, tulburări de atenție, anomalii ale reflexelor*, parosmie
	Rare	Hemoragie cerebrală*, hemoragie intracraniană (inclusive subarahnoidiană)*, edem cerebral, atac ischemic tranzitoriu, comă, dezechilibru al sistemului nervos vegetativ, neuropatie vegetativă, paralizie de nervi cranieni*, paralizie*, pareză*, presincopă, sindrom de trunchi cerebral, tulburare cerebrovasculară, leziune a rădăcinii nervoase, hiperactivitate psihomotorie, compresie medulară, tulburări cognitive nespecificate, disfuncții motorii, tulburări ale sistemului nervos nespecificate, radiculită, salivare, hipotonie
Tulburări oculare	Frecvente	Tumefacții oculare*, tulburări de vedere*, conjunctivită*
	Mai puțin frecvente	Hemoragii oculare*, infecții palpebrale*, șalazion#, blefarită#, inflamații oculare*, diplopie, xeroftalmie*, iritații oculare*, dureri oculare, creștere a secreției lacrimale, secreții oculare
	Rare	Leziuni ale corneei*, exoftalmie, retinită, scotom, tulburări oculare (inclusiv palpebrale) NOS, dacrioadenită dobândită, fotofobie, fotopsie, neuropatie optică#, diferite grade ale scăderii acuității vizuale (mergând până la cecitate)*
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij*
	Mai puțin frecvente	Disacuzie (inclusiv tinitus)*, deficit de auz (până la și inclusiv surditate), disconfort la nivelul urechii*
	Rare	Hemoragii auriculare, neuronită vestibulară, tulburări acustice NOS
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tamponadă cardiacă#, stop cardiopulmonar*, fibrilație cardiacă (inclusiv atrială), insuficiență cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă ventriculară stângă și dreaptă)*, aritmii*, tahicardie*, palpitații, angină pectorală, pericardită (inclusiv efuzie pericardică)*, cardiomiopatie*, disfuncții ventriculare*, bradicardie
	Rare	Flutter atrial, infarct miocardic*, bloc atrioventricular*, afecțiuni cardiovasculare (inclusiv șoc cardiogen), torsada vârfulilor, angină pectorală instabilă, boli valvulare cardiace*, insuficiență coronariană, stop sinusal
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială*
	Mai puțin	Accident vascular cerebral#, tromboză venoasă

	frecvente	profundă*, hemoragii, tromboflebită (inclusiv superficială), colaps circulator (inclusiv șoc hipovolemic), flebită, hiperemie facială*, hematoame (inclusiv perirenale)*, insuficiența circulației periferice*, vasculită, hiperemie (inclusiv oculară)*
	Rare	Embolie periferică, limfedem, paloare, eritromelalgie, vasodilatație, modificări de culoare la nivelul venelor, insuficiență venoasă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee*, epistaxis, infecții ale căilor respiratorii superioare/inferioare*, tuse*
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară, efuziuni pleurale, edem pulmonar (inclusiv acut), hemoragie pulmonară alveolară#, bronhospasm, boală pulmonară obstructivă cronică*, hipoxemie*, congestie a căilor respiratorii*, hipoxie, pleurezie*, sughiț, rinoree, disfonie, wheezing
	Rare	Insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută, apnee, pneumotorax, atelectazie, hipertensiune pulmonară, hemoptizie, hiperventilație, ortopnee, pneumonită, alcaloză respiratorie, tahipnee, fibroză pulmonară, afecțiuni bronșice*, hipocapnie*, boală pulmonară interstițială, infiltrație pulmonară, constricție la nivelul gâtului, senzație de uscăciune a gâtului, secreții crescute ale căilor respiratorii superioare, iritație a gâtului, sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome precum greață și vărsături*, diaree*, constipație
	Frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (inclusiv ale mucoaselor)*, dispepsie, stomatită*, distensie abdominală, dureri orofaringiene*, dureri abdominale (inclusiv dureri gastro-intestinale și splenice)*, afecțiuni ale cavității bucale*, flatulență
	Mai puțin frecvente	Pancreatită (inclusiv cronică)*, hematemeză, inflamație a buzelor*, ocluzie gastro-intestinală (inclusiv ocluzie la nivelul intestinului subțire, ileus)*, disconfort abdominal, ulcerații bucale*, enterită*, gastrită*, hemoragii gingivale, boală de reflux gastro-esofagian*, colită (inclusiv colită cu clostridium difficile)*, colită ischemică#, inflamație gastro-intestinală*, disfagii, sindrom de colon iritabil, tulburări gastro-intestinale NOS, limbă saburală, tulburări de motilitate gastro-intestinală*, tulburări ale glandelor salivare*
	Rare	Pancreatită acută, peritonită*, edem lingual*, ascită, esofagită, cheilită, incontinență fecală, atonie a sfîncterului anal, fecalom*, ulcerație și perforație gastro-intestinală*, hipertrofie gingivală, megacolon, secreții rectale, pustule orofaringiene*, dureri la nivelul buzelor, periodontită, fisuri anale, tulburări ale tranzitului intestinal, proctalgie, materii fecale anormale
Tulburări	Frecvente	Valori anormale ale enzimelor hepatice*

hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecțiuni hepatice), hepatită*, coleastă
	Rare	Insuficiență hepatică, hepatomegalie, sindrom Budd-Chiari, hepatită cu Citomegalovirus, hemoragie hepatică, colelitiază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii* prurit*, eritem, xerodermie
	Mai puțin frecvente	Eritem polimorf, urticarie, dermatoză acută neutrofilică febrilă, erupție cutanată toxică, necroliză epidermică toxică#, sindrom Stevens-Johnson#, dermatită*, afecțiuni ale părului*, peteșii, echimoze, leziuni cutanate, purpură, formațiuni tumorale cutanată*, psoriazis, hiperhidroză, transpirații nocturne, ulcer de decubit#, acnee*, pustule*, tulburări de pigmentare*
	Rare	Reacție cutanată, infiltrație limfocitară Jessner, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, hemoragii subcutanate, livedo reticularis, indurații cutanate, vezicule, reacții de fotosensibilizare, seboree, transpirații reci, afecțiuni cutanate NOS, eritroză, ulcer cutanat, boli ale unghiilor
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice*
	Frecvente	Spasme musculare*, dureri la nivelul extremităților, slăbiciune musculară
	Mai puțin frecvente	Crampe musculare, tumefiere a articulațiilor, artrită*, rigiditate a articulațiilor, miopatie*, senzație de greutate
	Rare	Rabdomioliză, sindromul articulației temporomandibulare, fistule, efuziune articulară, dureri la nivelul maxilarului, tulburări osoase, infecții și inflamații la nivelul țesutului musculoscheletic și conjunctiv*, chist sinovial
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Disfuncție renală*
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, insuficiență renală cronică*, infecții ale căilor urinare*, semne și simptome ale căilor urinare*, hematurie*, retenție de urină, tulburări de micțiune*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakiurie
	Rare	Iritație a vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Hemoragii vaginale, dureri genitale*, disfuncții erectile
	Rare	Afecțiuni testiculare*, prostatită, tulburări ale sânului la femei, sensibilitate epididimală, epididimită, dureri pelvine, ulceratii vulvare
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	Rare	Aplazie, malformații gastro-intestinale, ihtioză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, dureri*, stare generală de rău*
	Mai puțin frecvente	Deteriorare generală a sănătății fizice*, edem facial*, reacție la locul injectării*, afecțiuni ale mucoaselor*, dureri toracice, tulburări de mers,

		sindrom pseudogripal, extravazare*, complicații asociate cateterului*, modificări ale senzației de sete*, disconfort toracic, senzație de modificare a temperaturii corporale, dureri la locul injectării*
	Rare	Deces (inclusiv subit), insuficiență multiorgan, hemoragii la locul injectării*, hernie (inclusiv hiatală)*, tulburări de vindecare*, inflamație, flebită la locul administrării*, sensibilitate, ulcerații, iritabilitate, dureri toracice altele decât cele de origine cardiacă, dureri în zona cateterului, senzație de corp străin
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puțin frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, creștere ponderală, rezultate anormale la analizele de sânge*, proteina C-reactivă crescută
	Rare	Valori anormale ale presiunilor gazelor sanguine*, modificări pe electrocardiogramă (inclusiv prelungirea intervalului QT)*, valori anormale ale ratei normalizate internaționale*, scăderea pH-ului gastric, creștere a agregării plachetare, valori crescute ale concentrației plasmatică ale troponinei I, modificări ale testelor de identificare virale și serologice*, valori anormale ale testelor de laborator ale urinei*
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Căderi, contuzii
	Rare	Reacție la transfuzie, fracturi*, rigiditate*, leziuni faciale, leziuni ale articulațiilor*, arsuri, plăgi lacerate, dureri cauzate de procedurile utilizate, leziuni cauzate de radiație*
Proceduri medicale și chirurgicale	Rare	Activare a macrofagelor

NOS= dacă nu se specifică altfel

\* Indică termenii unde este inclus mai mult de un termen preferat MedDRA.

# Reacții adverse raportate ulterior punerii pe piață indiferent de indicație

#### *Limfom cu celule de mantă (LCM)*

Profilul de siguranță al bortezumibului la 240 pacienți cu LCM tratați cu bortezumib la doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (BzR-CAP) comparativ cu 242 pacienți tratați cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison [R-CHOP] a fost relativ concordant cu cel observat la pacienții cu mielom multiplu, diferențele principale fiind descrise mai jos. Reacțiile adverse la medicament identificate suplimentar în contextul utilizării terapiei de asociere (BzR-CAP) au fost infecția cu virusul hepatitic B (< 1%) și ischemie miocardică (1,3%). Incidențele similare ale acestor evenimente în ambele brațe de tratament au indicat faptul că aceste reacții adverse la medicament nu se pot atribui doar tratamentului cu bortezumib. Diferențele importante între categoria de pacienți cu LCM comparativ cu pacienții din studiile cu mielom multiplu au fost o incidență crescută cu  $\geq 5\%$  a reacțiilor adverse hematologice (neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie, limfopenie), neuropatie senzorială periferică, hipertensiune arterială, pirexie, pneumonie, stomatită și afecțiuni ale părului.

În tabelul 8 de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse identificate ca având o frecvență  $\geq 1\%$ , o frecvență similară sau mai mare în brațul de tratament cu BzR-CAP și ca având o relație de cauzalitate cel puțin posibilă sau probabilă cu componentele brațului de tratament cu BzR-CAP. Sunt de asemenea incluse reacțiile adverse la medicament identificate în brațul de tratament cu BzR-CAP care au fost considerate de către investigatori ca având cel puțin o relație de cauzalitate posibilă sau probabilă cu bortezumib, pe baza datelor anterioare din studiile pentru mielom multiplu..

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității. Tabelul 8 a fost generat utilizând Versiunea 16 a MedDRA.

*Tabelul 8: Reacții adverse la pacienții cu limfom cu celule de mantă tratați cu BzR-CAP într-un studiu clinic*

<b>Aparate, sisteme, organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Pneumonie*
	Frecvente	Sepsis (inclusiv șoc septic)*, herpes zoster (inclusiv diseminat și oftalmic), infecție cu virusul herpes*, infecții bacteriene*, infecții ale căilor respiratorii superioare / inferioare*, infecție fungică*, herpes simplex*
	Mai puțin frecvente	Infecție cu virusul hepatitic B*, bronhopneumonie
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie febrilă, neutropenie*, leucopenie*, anemie*, limfopenie*
	Mai puțin frecvente	Pancitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate*
	Mai puțin frecvente	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului
	Frecvente	Hipopotasemie*, valori anormale ale glucozei sanguine*, hiponatremie*, diabet zaharat*, retenție de lichide
	Mai puțin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări și dereglări ale somnului*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzitivă periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatii*, neuropatie motorie *, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), encefalopatie*, neuropatie periferică senzitivomotorie, amețeli*, disgeuzie*, neuropatie vegetativă
	Mai puțin frecvente	Dezechilibru al sistemului nervos vegetativ
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere*
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Dizacuzii (inclusiv tinitus)*
	Mai puțin frecvente	Vertij*, tulburări de auz (până la și inclusiv surditate)
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilație cardiacă (inclusiv atrială), aritmie*, insuficiență cardiacă (inclusiv ventriculară stânga și dreapta)*, ischemie miocardică, disfuncție ventriculară*
	Mai puțin frecvente	Tulburări cardiovasculare (inclusiv șoc cardiogen)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială*, hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee*, tuse*, singultus
	Mai puțin frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută, embolism pulmonar, pneumonită, hipertensiune pulmonară, edem pulmonar (inclusiv acut)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Simptome de greață și vărsături*, diaree*, stomatită*, constipație
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv la nivelul mucoaselor)*, distensie abdominală, dispepsie, durere orofaringiană*, gastrită*, ulceratii orale*, disconfort abdominal, disfagie, inflamație gastro-intestinală*, durere abdominală (inclusiv durere gastro-intestinală și splenică)*, afecțiuni ale cavității bucale*
	Mai puțin frecvente	Colită (inclusiv infecție cu Clostridium difficile)*
Tulburări Hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecțiuni hepatice)
	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Afecțiuni ale părului*
	Frecvente	Prurit*, dermatită*, erupții cutanate tranzitorii*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare*, dureri musculoscheletice*, dureri la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Infecții ale tractului urinar*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, reacție la locul de injectare*, stare de rău*
Investigații Diagnostice	Frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor*, scădere ponderală, creștere ponderală

\* Grupează mai mult de un termen preferat MedDRA.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reactivarea virusului Herpes zoster

###### Mielom Multiplu

Profilaxia antivirală a fost administrată la 26% din pacienții grupului tratat cu Bz+M+P. Incidența reactivării virusului herpes zoster la pacienții din grupul tratat cu Bz+M+P a fost de 17% pentru pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxie antivirală comparativ cu 3% pentru pacienții cărora li s-a administrat profilaxie antivirală.

###### Limfom cu celule de mantă

Profilaxia antivirală a fost administrată la 137 pacienți din 240 (57%) din brațul de tratament cu BzR-CAP. Incidența infecției *Herpes zoster* în rândul pacienților din brațul de tratament cu BzR-CAP a fost de 10,7% pentru pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxia antivirală, comparativ cu 3,6% pentru pacienții cărora li s-a administrat profilaxia antivirală (vezi pct. 4.4).

##### Reactivarea și infecția cu virusul hepatitei B (VHB)

###### Limfom cu celule de mantă

Infecția cu VHB cu rezultate letale s-a produs la 0,8% (n = 2) dintre pacienții din grupul de tratament fără bortezumib (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, și prednison; R-CHOP) și la 0,4% (n = 1) dintre pacienții care au fost tratați cu bortezumib în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, și prednison (BzR-CAP). Incidența globală a infecțiilor cu hepatita B a

fost similară la pacienții tratați cu BzR-CAP sau cu R-CHOP (0,8% comparativ cu 1,2% respectiv).

#### Neuropatia periferică în cazul terapiilor asociate

##### Mielom multiplu

În studiile în care bortezomib s-a administrat ca tratament de inducție în asociere cu dexametazonă (studiul IFM-2005-01) și cu dexametazonă-talidomidă (studiul MMY-3010), incidența neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

*Tabelul 9: Incidența neuropatiei periferice în timpul tratamentului de inducție în funcție de toxicitate și întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice*

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	Bz Dx (N=239)	TDx (N=126)	Bz TDx (N=130)
<b>Incidența NP (%)</b>				
NP de toate gradele	3	15	12	45
NP ≥ grad 2	1	10	2	31
NP ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Întreruperi din cauza NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx= vincristină, doxorubicină, dexametazonă; Bz Dx=Bortezomib, dexametazonă; TDx= talidomidă, dexametazonă; Bz TDx=Bortezomib, talidomidă, dexametazonă; NP= neuropatie periferică

Notă: Neuropatia periferică a inclus termenii preferați: neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială și polineuropatiile.

##### Limfom cu celule de mantă

În studiul LYM-3002 în care bortezomib s-a administrat împreună cu rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina și prednison (BzR-CAP), frecvența neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

*Tabelul 10: Incidența neuropatiei periferice în studiul LYM-3002 în funcție de toxicitate și întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice*

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
<b>Incidența NP (%)</b>		
NP de toate gradele	30	29
NP ≥ grad 2	18	9
NP ≥ grad 3	8	4
Întreruperi din cauza NP (%)	2	< 1

BzR-CAP = bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison; NP = neuropatie periferică

Neuropatia periferică a inclus termenii preferați: neuropatie periferică senzorială, neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie și neuropatie periferică senzitivo-motorie.

##### Pacienții vârstnici cu LCM

42,9% și 10,4% dintre pacienții din brațul BzR-CAP cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani și respectiv, cu vârsta ≥ 75 ani. Deși la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, atât BzR-CAP cât și R-CHOP au fost mai puțin tolerate, rata de apariție a evenimentelor adverse grave în grupul BzR-CAP a fost de 68%, comparativ cu 42% în grupul R-CHOP.

##### *Diferențe semnificative în ceea ce privește profilul de siguranță al bortezomib administrat subcutanat comparativ cu bortezomib administrat intravenos în monoterapie*

În studiul de Fază III, pacienții tratați cu bortezomib administrat subcutanat în comparație cu cei care au fost tratați prin administrare intravenoasă, au avut incidența generală a reacțiilor adverse legate de

tratament cu toxicitate de grad 3 sau mai mare mai redusă cu 13%, și o incidență cu 5% mai mică a întreruperii tratamentului cu bortezumib. Incidența generală de apariție a diareei, durerilor gastro-intestinale și abdominale, a afecțiunilor astenice, infecțiilor tractului respirator superior și a neuropatiilor periferice a fost mai redusă cu 12%-15% la grupul cu administrare subcutanată decât la grupul cu administrare intravenoasă. În plus, incidența neuropatiilor periferice de grad 3 sau mai mare a fost redusă cu 10% și rata întreruperii tratamentului din cauza neuropatiilor periferice a fost redusă cu 8% la grupul cu administrare subcutanată în comparație cu grupul cu administrare intravenoasă.

Șase la sută dintre pacienți au avut o reacție adversă locală la administrarea subcutanată, de cele mai multe ori eritem. Aceste cazuri s-au rezolvat într-o perioadă cu o mediană de 6 zile, la unii pacienți fiind necesară modificarea dozei. Doi (1%) dintre pacienți au avut reacții adverse severe: 1 caz de prurit și 1 caz de eritem.

Incidența decesului în timpul tratamentului a fost de 5% în grupul de tratament cu administrare subcutanată și de 7% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă. Incidența decesului determinat de "progresia bolii" a fost de 18% în grupul de tratament cu administrare subcutanată și de 9% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă.

#### *Repetarea tratamentului la pacienții cu mielom multiplu în faza de recădere*

Într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu mielom multiplu în faza de recădere la care s-a repetat tratamentul cu bortezumib, pacienți care au avut anterior un răspuns parțial la schema terapeutică care a conținut bortezumib, cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la cel puțin 25% dintre pacienți au fost trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemie de toate gradele (37%), diareea (35%) și constipația (28%). Au fost observate toate gradele de neuropatie periferică și respectiv, neuropatie periferică de grad  $\geq 3$  la 40% și, respectiv 8,5% dintre pacienți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

La pacienți, supradozajul cu doze mai mari de două ori decât dozele recomandate s-a asociat cu instalarea acută a hipotensiunii arteriale simptomatice și a trombocitopeniei cu evoluție letală. Pentru studiile farmacologice preclinice de siguranță cardiovasculară vezi pct. 5.3.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu bortezumib. În eventualitatea unui supradozaj, funcțiile vitale ale pacientului trebuie monitorizate și trebuie acordată asistență medicală adecvată de susținere a tensiunii arteriale (precum administrarea de lichide, substanțe vasopresoare și/sau medicamente cu efect inotrop) și a temperaturii corpului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XX32

### Mecanism de acțiune

Bortezomib este un inhibitor proteazomal. Este special conceput să inhibe activitatea asemănătoare chemotripsinei a proteazomului 26S în celulele de mamifer. Proteazomul 26S este un complex proteic mare care degradează proteinele de care se leagă ubiquitina. Calea metabolică ubiquitin-proteazomală are un rol esențial în reglarea turnover-ului proteinelor specifice, menținând astfel homeostazia în interiorul celulelor. Inhibarea proteazomului 26S împiedică această proteoliză țintită și afectează multiplele cascade de semnale din interiorul celulei, având ca rezultat final apoptoza celulei neoplazice.

Bortezomib prezintă selectivitate mare pentru proteazom. La concentrații de 10 μM, bortezomib nu inhibă niciunul dintr-o mare varietate de receptori și proteaze cercetate și este de peste 1500 ori mai selectiv față de proteazom decât față de următoarea enzimă pe care o preferă. Cinetica inhibării proteazomale s-a evaluat *in vitro* și s-a evidențiat că bortezomibul disociază de pe proteazom cu un timp de înjumătățire plasmatică de 20 minute, prin aceasta demonstrând că inhibarea proteazomală prin bortezomib este reversibilă.

Inhibarea proteazomală mediată prin bortezomib afectează celulele neoplazice în câteva moduri, incluzând, dar fără a se limita la, alterarea proteinelor de reglare, care controlează progresia ciclului celular și activarea factorului nuclear kappa B (NF-kB). Inhibarea proteazomului are ca rezultat oprirea ciclului celular și apoptoza. NF-kB este un factor de transcripție a cărui activare este necesară pentru multe aspecte ale genezei tumorale, inclusiv creșterea și supraviețuirea celulară, angiogeneza, interacțiunile celulă-celulă și metastazarea. În cadrul mielomului multiplu, bortezomibul afectează capacitatea celulelor mielomatoase de a interacționa cu micromediul din măduva osoasă.

Cercetările experimentale au demonstrat că bortezomib este citotoxic pentru o varietate de tipuri de celule neoplazice și că celulele neoplazice sunt mult mai sensibile la efectele pro-apoptice ale inhibării proteazomale decât celulele normale. Bortezomib determină scăderea creșterii tumorale *in vivo* la multe modele tumorale preclinice, inclusiv în mielomul multiplu.

Date rezultate din studii cu bortezomib efectuate *in vitro*, *ex-vivo* și la modele animale sugerează că acesta crește diferențierea și activitatea osteoblastelor și inhibă funcția osteoclastelor. Aceste efecte au fost observate la pacienți cu mielom multiplu diagnosticați cu o boală osteolitică în stadiu avansat și care au fost tratați cu bortezomib.

### Eficacitatea clinică la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior:

Un studiu clinic prospectiv (MMY-3002 VISTA), de Fază III, deschis, randomizat (1:1), internațional, care a inclus 682 pacienți cu mielom multiplu netratat anterior, a fost efectuat pentru a determina dacă bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> administrat intravenos) în asociere cu melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) și prednison (60 mg/m<sup>2</sup>) a determinat o îmbunătățire a timpului până la progresia bolii (TPP) comparativ cu melfalan (9 mg/m<sup>2</sup>) și prednison (60 mg/m<sup>2</sup>). Tratamentul a fost administrat pentru maximum 9 cicluri (aproximativ 54 săptămâni) și a fost întrerupt precoce datorită progresiei bolii sau a toxicității majore. Vârsta mediană a pacienților din studiu a fost de 71 ani, 50% au fost de sex masculin, 88% au aparținut rasei albe, iar scorul median al statusului de performanță Karnofsky al pacienților a fost de 80. În 63%/25%/8% din cazuri pacienții sufereau de mielom multiplu IgG/IgA/cu lanț ușor, mediana hemoglobinei era de 105 g/l, iar numărul median de trombocite era de 221,5 x 10<sup>9</sup> /l. Proportii similare de pacienți aveau clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min (3% în fiecare braț).

În momentul analizei interimare programate, criteriul final principal, timpul până la progresia bolii a fost îndeplinit și pacienților din grupul M+P li s-a propus tratament Bz+M+P. Perioada de urmărire mediană a fost de 16,3 luni. Actualizarea finală a ratei de supraviețuire a fost făcută cu o valoare mediană a duratei de urmărire de 60,1 luni. S-a observat o îmbunătățire statistic semnificativă a ratei de supraviețuire în favoarea grupului tratat cu Bz+M+P (RR = 0,695; p = 0,00043), în pofida utilizării ulterioare a tratamentelor care au inclus scheme de administrare pe bază de bortezomib. Valoarea mediană a duratei de supraviețuire în grupul tratat cu Bz+M+P a fost de 56,4 luni, comparativ cu 43,1 luni în grupul tratat cu M+P. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 11:

Tabelul 11: Rezultatele eficacității după actualizarea finală a supraviețuirii în studiul VISTA

<b>Criteriul final de eficacitate</b>	<b>Bz+M+P n=344</b>	<b>M+P n=338</b>
<b>Timp până la progresia bolii</b>		
Evenimente n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediană <sup>a</sup> (Î 95%)	20,7 lu (17,6, 24,7)	15,0 lu (14,1, 17,9)
Rată de risc <sup>b</sup> (Î 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valoare p <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Supraviețuire fără progresia bolii</b>		
Evenimente n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediană <sup>a</sup> (Î 95%)	18,3 lu (16,6, 21,7)	14,0 lu (11,1, 15,0)
Rată de risc <sup>b</sup> (Î 95%)	0,61 (0,49, 0,76)	
Valoare p <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Supraviețuirea generală*</b>		
Evenimente (decese) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediană <sup>a</sup> (Î 95%)	56,4 lu (52,8, 60,9)	43,1 lu (35,3, 48,3)
Rată de risc <sup>b</sup> (Î 95%)	0,695 (0,567, 0,852)	
Valoare p <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Rata de răspuns populație<sup>e</sup> n = 668</b>	n=337	n=331
RC <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
RP <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
Valoare p <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Scăderea proteinei plasmatice M populație<sup>g</sup> n = 667</b>	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Timpul până la primul răspuns RC + RP</b>		
Mediană	1,4 luni	4,2 luni
<b>Durata mediană<sup>a</sup> a răspunsului</b>		
RC <sup>f</sup>	24,0 luni	12,8 luni
RC+RP <sup>f</sup>	19,9 luni	13,1 luni
<b>Timpul până la următorul tratament</b>		
Evenimente n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediană <sup>a</sup> (Î 95%)	27,0 luni (24,7, 31,1)	19,2 luni (17,0, 21,0)
Rată de risc <sup>b</sup> (Î 95%)	0,557 (0,462, 0,671)	
Valoare p <sup>c</sup>	< 0,000001	

<sup>a</sup> Estimare Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Estimarea ratei de risc se bazează pe modelul CoX de risc proporțional, adaptat pentru factorii de stratificare: β2-microglobulină, albumină și regiune geografică. O rată de risc mai mică decât 1 indică un avantaj pentru VMP

<sup>c</sup> Valoarea nominală a p calculată cu testul log-rank stratificat; adaptat pentru factorii de stratificare: β2-microglobulină, albumină și regiune geografică

<sup>d</sup> Valoarea p pentru Rata de Răspuns (RC + RP) din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare

<sup>e</sup> Populația evaluabilă include pacienții care au avut boală măsurabilă în momentul inițial

<sup>f</sup> RC =Răspuns complet; RP=Răspuns parțial, Criteriu EBMT

<sup>g</sup> Toți pacienții randomizați cu mielom secretor

\* Rata de supraviețuire actualizată pe baza unei valori mediane a duratei de urmărire de 60,1 luni

ÎÎ=Interval de încredere

#### *Pacienți eligibili pentru transplant de celule stem*

Două studii randomizate, deschise, multicentrice, de Fază III (IFM-2005-01, MMY-3010) s-au desfășurat pentru a demonstra siguranța și eficacitatea bortezomib în asocieri duble și triple cu alte substanțe chimioterapice, ca terapie de inducție înaintea transplantului de celule stem, la pacienți cu mielom multiplu, netratați anterior.

În studiul IFM-2005-01 tratamentul cu bortezomib în asociere cu dexametazonă [BzDx, n = 240] a fost comparat cu tratamentul cu vincristină-doxorubicină-dexametazonă [VDDx, n = 242]. La pacienții din grupul de tratament cu BzDx s-au administrat patru cicluri de 21 zile, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> administrat intravenos de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, și 11) și dexametazonă administrată pe cale orală (40 mg/zi în zilele 1 - 4 și zilele 9 - 12, în ciclurile 1 și 2, și în zilele 1 - 4 în ciclurile 3 și 4).

Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 198 (82%) pacienți și la 208 (87%) dintre pacienții din grupurile de tratament cu VDDx și, respectiv BzDx; la majoritatea pacienților s-a efectuat o singură procedură de transplant. Datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de 57 ani, 55% dintre pacienți erau de sex masculin și 48% dintre pacienți au prezentat risc citogenetic mare.

Durata mediană a tratamentului a fost de 13 săptămâni pentru grupul VDDx și de 11 săptămâni pentru grupul BzDx. Numărul median de cicluri administrate ambelor grupuri a fost de 4 cicluri.

Criteriul final principal de eficacitate al studiului a fost rata de răspuns post-inducție (RC+nRC). O diferență a ratei de răspuns semnificativă statistic RC+nRC s-a observat în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacității au inclus ratele de răspuns post-transplant (RC+nRC, RC+nRC+RPFB+RP), supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuire generală. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în tabelul 12.

*Tabelul 12: Rezultatele de eficacitate din studiul IFM-2005-01*

<b>Criterii finale</b>	<b>BzDx</b>	<b>VDDx</b>	<b>RR; ÎÎ 95%; Valoare p<sup>a</sup></b>
<b>IFM-2005-01</b>	N=240 (populația în IT)	N=242 (populația în IT)	
<i>RR (Post-inducție)</i>			
*RC+nRC	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
RC+nRC+RPFB+RP % (ÎÎ 95%)	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>RR (Post-transplant)<sup>b</sup></i>			
RC+nRC	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
RC+nRC+RPFB+RP % (ÎÎ 95%)	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179

ÎÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; IT = intenția de tratament; RR = risc relativ; Bz=Bortezomib; BzDx=Bortezomib, dexametazonă; VDDx = vincristină, doxorubicină, dexametazonă; RPFB = răspuns parțial foarte bun; RP = răspuns parțial, RR = risc relativ estimat;

\* Criteriul final principal

<sup>a</sup> RR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>b</sup> Se referă la rata răspunsului după al doilea transplant la pacienții la care s-a efectuat al doilea transplant (42/240 [18%] la pacienții din grupul BzDx și 52/242 [21%] la pacienții din grupul VDDx). Notă: o valoare a RR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducție ce conține Bz.

În studiul MMY-3010 tratamentul de inducție cu bortezomib în asociere cu talidomidă și dexametazonă [BzTDx, n = 130] a fost comparat cu tratamentul cu talidomidă-dexametazonă [TDx, n = 127]. La pacienții din grupul de tratament cu BzTDx s-au administrat șase cicluri de 4 săptămâni, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, și 11, urmat de o perioadă de pauză de 17 zile începând din ziua 12 și până în ziua 28), dexametazonă (doză de 40 mg administrată pe cale orală în zilele 1-4 și zilele 8-11) și talidomidă (administrare pe cale orală în doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14, apoi doza este crescută la 100 mg în zilele 15-28 și ulterior la 200 mg zilnic).

Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 105 (81%) pacienți din grupul de tratament cu BzTDx și la 78 (61%) pacienți din grupul de tratament cu TDx. Datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienților din grupurile BzTDx și, respectiv TDx a fost de 57 ani respectiv 56 ani, 99% respectiv 98% dintre pacienți au aparținut rasei albe și 58% respectiv 54% dintre pacienți au fost de sex masculin. În grupul de tratament BzTDx, 12% dintre pacienți au fost clasificați ca având risc mare citogenetic comparativ cu 16% dintre pacienții din grupul de tratament TDx. Durata mediană a tratamentului a fost de 24,0 săptămâni și numărul de cicluri de tratament administrate a fost de 6,0, tratamentul a fost uniform în grupurile de tratament.

Criteriul final principal de eficacitate al studiului au fost ratele de răspuns post-inducție și post-transplant (RC+nRC). A fost observată o diferență semnificativă statistic a RC+nRC în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă și talidomidă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală. Rezultatele de eficacitate principale sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele de eficacitate din studiul MMY-3010

Criterii finale	BzTDx	TDx	RR; ÎI 95%; Valoare p <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N=130 (populația în ITT)	N=127 (populația în ITT)	
<i>*RR (Post-inducție)</i>			
RC+nRC	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup>
RC+nRC+RP % (ÎI 95%)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
<i>*RR (Post-transplant)</i>			
RC+nRC	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup>
RC+nRC+RP % (ÎI 95%)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; nRC = răspuns apropiat de răspunsul complet; ITT = intenția de tratament; RR = risc relativ; Bz=Bortezomib; BzTDx=Bortezomib, talidomidă, dexametazonă; TDx= talidomidă, dexametazonă; RP = răspuns parțial, RR = risc relativ estimat

\* Criteriul final principal

<sup>a</sup> RR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.

Observație: o valoare a RR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducție ce conține bortezomib

#### Eficacitatea clinică în cazul mielomului multiplu refractar la tratament sau recidivant

Siguranța și eficacitatea bortezomib (administrat intravenos) au fost evaluate în 2 studii clinice cu doza recomandată de 1,3 mg/m<sup>2</sup>: un studiu de Fază III randomizat, studiu comparativ (APEX) cu dexametazonă (Dex), la 669 pacienți cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior 1-3 linii de tratament și un studiu de Fază II cu un singur braț, la 202 pacienți cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior cel puțin 2 cicluri de tratament și la care s-a observat progresia bolii în cursul tratamentului cel mai recent.

În studiul clinic de Fază III, tratamentul cu bortezomib a condus la o creștere semnificativă a timpului până la progresia bolii, o supraviețuire semnificativ crescută și o rată de răspuns semnificativ mai mare, comparativ cu tratamentul cu dexametazonă (vezi tabelul 14), la toți pacienții precum și la

pacienții la care s-a administrat anterior un ciclu de tratament. Ca rezultat al analizei interimare programate, brațul de tratament cu dexametazonă a fost oprit la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor și tuturor pacienților randomizați la tratament cu dexametazonă li s-a administrat bortezomib, indiferent de statutul bolii. Din cauza acestei administrări încrucișate precoce, durata mediană de supraviețuire la pacienții care au supraviețuit a fost de 8,3 luni. Atât la pacienții refractari la ultimul ciclu anterior de tratament, cât și la cei care nu au fost refractari la tratament, supraviețuirea totală a fost crescută semnificativ și rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în brațul la care s-a administrat bortezomib.

Dintre cei 669 pacienți incluși în studiu, 245 (37%) aveau vârsta de 65 ani sau peste. Parametrii de răspuns la tratament precum și TTP (timpul până la progresia bolii) au rămas semnificativ mai buni pentru bortezomib, independent de vârstă. Indiferent de valorile inițiale ale  $\beta_2$ -microglobulinei, toți parametrii de eficacitate (timpul până la progresia bolii și supraviețuirea totală, precum și rata de răspuns) au fost îmbunătățiți semnificativ în brațul la care s-a administrat bortezomib.

În populația refractară din studiul clinic de Fază II, răspunsurile au fost stabilite de un comitet independent de evaluare și criteriile de răspuns au fost cele ale Grupului European de Transplant de Măduvă Osoasă. Mediana supraviețuirii tuturor pacienților incluși a fost de 17 luni (limite extreme < 1 și 36+ luni). Această supraviețuire a fost mai mare decât mediana de supraviețuire de șase-la-nouă luni anticipată de investigatorii clinicieni consultanți pentru o populație similară de pacienți. Prin analiza multivariabilă, rata răspunsului a fost independentă de tipul mielomului, statutul de performanță, statutul deleției cromozomului 13 sau de numărul sau tipul tratamentelor anterioare.

Pacienții la care s-au administrat anterior 2 sau 3 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 32% (10/32) și pacienții la care s-au administrat mai mult de 7 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 31% (21/67).

Tabelul 14: Rezumatul consecințelor bolii din studiile de Fază III (APEX) și de Fază II

	Fază III		Fază III		Fază III		Fază II
	Toți pacienții		1 ciclu anterior de tratament		> 1 ciclu anterior de tratament		≥ 2 cicluri anterioare de tratament
Evenimente în funcție de timp	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, zile [II 95%]	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]
1 an de supraviețuire, % [II 95%]	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
Cel mai bun răspuns (%)	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
RC	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + nRC	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC + nRC + RP	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)**
RC + nRC + RP + RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediană Zile (luni)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Timpul până	43	43	44	46	41	27	38*

<b>la răspuns</b> RC + RP (zile)							
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Populația cu intenție de tratament (ITT)

<sup>b</sup> Valoarea p din testul log-rank stratificat; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic;  $p < 0,0001$

<sup>c</sup> Populația care răspunde include pacienții care au avut boală detectabilă la momentul inițial și la care s-a administrat cel puțin o doză de medicament în studiu.

<sup>d</sup> Valoarea p din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic

\* RC+RP+RM \*\*RC = RC, (IF-); nRC = RC (IF+)

NA = nu se aplică, NE = nu s-a estimat

TTP-Timpul până la progresia bolii

Î = Interval de încredere

Bz=Bortezomib; Dex=dexametazonă

RC=Răspuns complet; nRC = Răspuns apropiat de răspunsul complet

RP=Răspuns parțial; RM = Răspuns minim

În studiul clinic de Fază II, pacienții la care nu s-a obținut un răspuns optim la tratamentul cu bortezomib în monoterapie au putut utiliza doze mari de dexametazonă în asociere cu bortezomib. Protocolul a permis pacienților să utilizeze dexametazonă dacă au prezentat un răspuns suboptimal la monoterapia cu bortezomib. Un număr total de 74 pacienți evaluați au utilizat dexametazonă în asociere cu bortezomib. Optsprezece procente din pacienți au obținut sau au prezentat un răspuns ameliorat [RM (11%) sau RP (7%)] la tratamentul asociat.

*Eficacitatea clinică a administrării subcutanate de bortezomib la pacienți cu mielom multiplu recidivant/refractor la tratament*

Un studiu deschis, randomizat, de fază III pentru demonstrarea non-inferiorității a comparat eficacitatea și siguranța administrării subcutanate de bortezomib versus administrarea intravenoasă. Acest studiu a inclus 222 de pacienți cu mielom multiplu recidivant/refractor la tratament, care au fost randomizați în raport de 2:1 să li se administreze 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib, fie pe cale subcutanată sau intravenoasă pentru 8 cicluri. La pacienții care după 4 cicluri nu au obținut un răspuns optim (mai puțin decât Răspuns Complet [RC]) la terapia cu bortezomib administrat în monoterapie, s-a permis administrarea de dexametazonă 20 mg zilnic în ziua de utilizare și după utilizarea bortezomibului. Au fost excluși pacienții care la momentul inițial aveau neuropatie periferică de Grad  $\geq 2$  sau un număr de trombocite  $< 50000/\mu\text{l}$ . Un număr total de 218 pacienți au fost evaluabili pentru răspuns.

Acest studiu a atins criteriul principal de non-inferioritate a ratei de răspuns (RC+RP) după 4 cicluri de tratament cu bortezomib în monoterapie, pentru ambele căi de administrare atât cea subcutanată cât și cea intravenoasă, 42% în ambele grupuri. În plus, criteriul final secundar de eficacitate corelat cu răspunsul și durata de timp până la apariția evenimentului a demonstrat rezultate concordante atât pentru administrarea subcutanată cât și pentru cea intravenoasă (Tabel 15).

*Tabelul 15: Rezumatul analizelor de eficacitate ce compară administrarea subcutanată și cea intravenoasă a bortezomib*

	<b>Brațul de administrare intravenoasă a bortezomib</b>	<b>Brațul de administrare subcutanată a bortezomib</b>
<b>Populația evaluabilă din punct de vedere al răspunsului</b>	<b>n=73</b>	<b>n=145</b>
<b>Rata Răspunsului după 4 cicluri n (%)</b>		
RRG (RC+RP)	31 (42)	61 (42)
Valoarea p <sup>a</sup>	0.00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)

RP n (%)	25 (34)	52 (36)
nRC n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Rata Răspunsului după 8 cicluri n (%)</b>		
RRG (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
Valoarea p <sup>a</sup>	0.0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nRC n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Populația cu intenție de tratament<sup>b</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>TPP, luni</b>	9,4	10,4
(Î 95%)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Risc relativ (Î 95%) <sup>c</sup>	0,839 (0,564, 1,249)	
Valoarea p <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Supraviețuire în absența progresiei bolii, luni</b>	8,0	10,2
(Î 95%)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Risc relativ (Î 95%) <sup>c</sup>	0,824 (0,574, 1,183)	
Valoarea p <sup>d</sup>	0,295	
<b>Supraviețuirea globală 1-an (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(Î 95%)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

<sup>a</sup> Valoarea p este pentru ipoteza de non-inferioritate, conform căreia brațul SC își păstrează cel puțin 60% din rata răspunsului pentru brațul IV.

<sup>b</sup> au fost înrolați în studiu 222 de subiecți; 221 de subiecți au fost tratați cu bortezomib

<sup>c</sup> Estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS și numărul de linii terapeutice anterioare.

<sup>d</sup> Testul log rank ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS și numărul de linii terapeutice anterioare.

<sup>e</sup> Durata mediană a urmăririi este de 11,8 luni

#### *Asocierea terapeutică cu bortezomib și doxorubicină lipozomală peghilată (studiul DOXIL-MMY-3001)*

Un studiu multicentric, de fază III, randomizat, cu grupuri paralele, deschis, a fost efectuat la 646 pacienți pentru a evalua siguranța și eficacitatea bortezomibului plus doxorubicină lipozomală peghilată comparativ cu monoterapia cu bortezomib la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin 1 tratament anterior și care nu au înregistrat progresie a bolii în timpul terapiei cu antraciline.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost TTP, în timp ce obiectivele secundare de eficacitate au fost SG și RRG (RC + RP), utilizând criteriile Grupului European pentru sânge și transplant de maduvă (EBMT).

O analiză intermediară definită în protocol (pe baza a 249 evenimente TTP) a condus la întreruperea prematură a studiului din motive de eficacitate. Această analiză interimară a indicat o scădere a riscului de TTP cu 45% (Î 95%, 29-57%,  $p < 0,0001$ ) pentru pacienții tratați cu asocierea terapeutică cu bortezomib și doxorubicină lipozomală peghilată. Mediana TPP a fost de 6,5 luni pentru pacienții tratați cu bortezomib în monoterapie, comparativ cu 9,3 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat asocierea terapeutică cu bortezomib plus doxorubicină lipozomală peghilată. Aceste rezultate, deși nu foarte elaborate, au constituit analiza finală definită de protocol.

Analiza finală referitoare la ST realizată după o perioadă mediană de urmărire de 8,6 ani, nu a înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește ST între cele două brațe de tratament. Valoarea

mediană a ST a fost de 30,8 luni (95% ÎI; 25,2 – 36,5 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat bortezomib ca monoterapie și 33,0 luni (95% ÎI; 28,9 - 37,1 luni) pentru pacienții cărora li s-a administrat tratamentul asociat bortezomib cu doxorubicină lipozomală peghilată.

#### *Asocierea terapeutică bortezomib și dexametazonă*

În lipsa unei comparații directe între monoterapia cu bortezomib și asocierea terapeutică cu bortezomib și dexametazonă la pacienți cu mielom multiplu progresiv, s-a efectuat o analiză statistică pe perechi corespunzătoare pentru a compara rezultatele obținute în brațul de tratament ne-randomizat cu bortezomib în asociere cu dexametazonă (studiu deschis, de fază II, MMY-2045), cu rezultatele obținute în brațele de tratament cu bortezomib în monoterapie din diferite studii randomizate, de fază III (M34101-039 [APEX ] și DOXIL MMY-3001) în aceeași indicație.

Analiza pe perechi corespunzătoare este o metodă statistică în care pacienții din grupul de tratament (de exemplu, bortezomib în asociere cu dexametazonă) și pacienții din grupul de comparație (de exemplu, bortezomib) sunt comparabili în ceea ce privește factorii de confuzie prin asocierea individuală a subiecților din studiu. Aceasta minimizează efectele factorilor de confuzie observați atunci când se estimează efectele tratamentului, folosind date care nu sunt randomizate.

Au fost identificate o sută și douăzeci și șapte de perechi corespunzătoare pacienților. Analiza a demonstrat îmbunătățirea RRG (RC + RP) (risc relativ 3,769, ÎI 95 % 2,045-6,947, p <0,001), PFS (Risc relativ 0,511; ÎI 95 % 0,309-0,845; p = 0,008), TTP (Risc relativ 0,385; ÎI 95% 0,212-0,698, p=0,001) pentru bortezomib în asociere cu dexametazonă comparativ cu monoterapia cu bortezomib.

Sunt disponibile informații limitate cu privire la repetarea tratamentului cu bortezomib la pacienții cu mielom multiplu recidivat.

Studiul MMY-2036 (RETRIEVE) de fază II, cu un singur braț, deschis, a fost realizat în vederea determinării eficacității și siguranței la repetarea tratamentului cu bortezomib. La o sută treizeci de pacienți (cu vârsta  $\geq 18$  ani) cu mielom multiplu care au avut anterior cel puțin un răspuns parțial la schemele terapeutice care au conținut și bortezomib s-a repetat tratamentul din cauza progresiei bolii. A fost inițiat tratamentul cu bortezomib la cel puțin 6 luni după tratamentul anterior, cu ultima doză tolerată de 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n=93) sau  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n=37) și s-a administrat în zilele 1, 4, 8 și 11 la interval de 3 săptămâni, timp de maximum 8 cicluri de tratament, fie în monoterapie, fie în asociere cu dexametazonă, în conformitate cu standardul de îngrijire. Dexametazona a fost administrată în asociere cu bortezomib la 83 pacienți în Ciclul 1, cu un număr suplimentar de 11 pacienți cărora li s-a administrat dexametazonă în timpul ciclurilor de repetare a tratamentului cu bortezomib. Criteriul final principal a fost cel mai bun răspuns confirmat la repetarea tratamentului și a fost evaluat pe baza criteriilor EBMT. Rata de răspuns cea mai bună generală (RC + RP) la repetarea tratamentului la 130 pacienți a fost de 38,5% (95% ÎI: 30,1, 47,4).

#### Eficacitatea clinică la pacienții cu limfom cu celule de mantă (LCM) netratați anterior

Studiul LYM 3002 a fost un studiu de fază III, randomizat, deschis ce a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei de asociere cu bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (BzR-CAP; n = 243), comparativ cu terapia cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP; n = 244), la pacienți adulți cu LCM, netratați anterior (stadiul II, III sau IV). Pacienții din brațul de tratament cu BzR-CAP au primit bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>; în zilele 1, 4, 8, 11, cu o perioadă de pauză între zilele 12- 21), rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV în ziua 1; ciclofosfamidă 750 mg/m<sup>2</sup> IV în ziua 1; doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> IV în ziua 1; și prednison 100 mg/m<sup>2</sup> oral, în ziua 1 până în ziua 5 a ciclului de tratament cu bortezomib cu durată de 21 zile. Pacienților care au avut un răspuns documentat pentru prima dată în ciclul 6, li s-au administrat două cicluri suplimentare de tratament.

Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii, bazat pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC). Obiectivele secundare au inclus durata de timp până la progresia bolii (TTP), durata de timp până la următorul tratament anti-limfom (TNT), durata intervalului fără tratament (TFI), rata răspunsului global (RRG) și rata răspunsului complet (RC/RCN), supraviețuirea globală (SG ) și durata răspunsului.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost în general bine echilibrate între cele două brațe de tratament: vârsta medie a pacienților a fost 66 ani, 74% au fost de sex masculin, 66% au fost caucazieni și 32% asiatici, 69% dintre pacienți au avut un aspirat medular pozitiv și /sau o biopsie de măduvă osoasă pozitivă pentru LCM, 54% dintre pacienți au avut un scor de  $\geq 3$  la Indicele Internațional de Prognostic (IPI), iar 76% au avut boală în Stadiul IV. Durata tratamentului (mediana = 17 săptămâni) și durata de urmărire (medie = 40 luni) au fost comparabile în ambele brațe de tratament. Pacienții din ambele brațe de tratament au fost tratați în medie cu 6 cicluri de tratament, iar 14% din subiecții din grupul BzR-CAP și 17% din pacienții din grupul R-CHOP au primit 2 cicluri suplimentare de tratament. Majoritatea pacienților din ambele grupuri au finalizat tratamentul, 80% în grupul BzR-CAP și 82% în grupul R-CHOP. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 16:

Tabelul 16: Rezultate privind eficacitatea din studiul LYM-3002

Criteria final de eficacitate	BzR-CAP	R-CHOP	
n: pacienți ITT	243	244	
<b>Supraviețuire fără progresia bolii (IRC)<sup>a</sup></b>			
Evenimente n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RR <sup>b</sup> (Î95%)=0,63 (0,50; 0,79)
Mediana <sup>c</sup> (Î95%) (luni)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	Valoarea-p <sup>d</sup> < 0.001
<b>Rata de răspuns</b>			
n: pacienți cu răspuns evaluabil	229	228	
Răspuns complet global (RC + RCn) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	RR <sup>e</sup> (Î95%)=1,688 (1,148; 2,481) Valoarea-p <sup>g</sup> =0.007
Răspuns global (RC + RCn+ RP) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	RR <sup>e</sup> (Î95%)=1,428 (0,749; 2,722) Valoarea-p <sup>g</sup> =0,275

- <sup>a</sup> bazată pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC) (doar date radiografice).
- <sup>b</sup> estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox stratificat în funcție de riscul IPI și stadiul bolii. Un risc relativ < 1 indică un avantaj în favoarea BzR-CAP.
- <sup>c</sup> pe baza estimatorului de produs limită Kaplan-Meier.
- <sup>d</sup> pe baza testului Log rank stratificat în funcție de riscul IPI și stadiul bolii.
- <sup>e</sup> se utilizează estimarea Mantel-Haenszel privind riscul relativ estimat frecvent pentru tabelele de stratificare, în care factori de stratificare sunt riscul IPI și stadiul bolii. Un risc relativ estimat (RR) > 1 indică un avantaj în favoarea BzR-CAP.
- <sup>f</sup> Include toate CR+CRu, în funcție de IRC, măduvă osoasă și LDH.
- <sup>g</sup> Valoarea -p din testul chi-pătrat după Cochran Mantel-Haenszel, în care factori de stratificare sunt IPI și stadiul bolii.
- <sup>h</sup> Include toate evaluările radiografice CR+CRu+PR efectuate de IRC indiferent de verificarea în funcție de măduva osoasă și LDH.

RC = Răspuns complet; RCn = Răspuns complet neconfirmat; RP = răspuns parțial; Î = Interval de încredere, RR = risc relativ; RRe = risc relativ estimat; ITT=Intenția de tratament

Mediana SFP conform evaluării investigatorului a fost de 30,7 luni în grupul de tratament cu BzR-CAP și de 16,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP (risc relativ [RR] = 0,51; p < 0,001). Un beneficiu semnificativ statistic (p < 0,001) în favoarea grupului de tratament cu BzR-CAP față de grupul de tratament cu R-CHOP a fost observat pentru TTP (mediana 30,5 comparativ cu 16,1 luni), TNT (mediana 44,5 comparativ cu 24,8 luni) și TFI (mediana 40,6 comparativ cu 20,5 luni). Durata medie a răspunsului complet a fost 42,1 luni în grupul de tratament cu BzR-CAP comparativ cu 18 luni în grupul de tratament cu R-CHOP. Durata răspunsului global a fost cu 21,4 luni mai mare în grupul de tratament cu BzR-CAP (mediana 36,5 luni comparativ cu 15,1 luni în grupul de tratament cu R-CHOP). Analiza finală pentru SG a fost efectuată după o durată medie de urmărire de 82 de luni. Valoarea mediană a SG a fost de 90,7 luni pentru grupul de tratament cu BzR-CAP comparativ cu

55,7 luni pentru grupul de tratament cu R-CHOP (RR = 0,66; p=0,001). Diferența finală medie observată între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește SG a fost de 35 luni.

#### Pacienți tratați anterior pentru amiloidoză cu lanțuri ușoare (LA)

Un studiu de Fază I/II deschis, nerandomizat, a fost efectuat pentru a determina siguranța și eficacitatea bortezomib la pacienții tratați anterior pentru amiloidoză cu lanțuri ușoare (LA). Pe parcursul studiului nu au fost observate noi motive de îngrijorare și în mod particular bortezomib nu a produs o agravare a afectării organelor țintă (inimă, rinichi și ficat). Într-o analiză experimentală a eficacității, la 49 pacienți evaluați, tratați cu doza maximă admisă de 1,6 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână și 1,3 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe săptămână, a fost raportată o rată de răspuns de 67,3% (incluzând o rată a RC de 28,6%) măsurată prin răspuns hematologic (proteina M). Pentru aceste grup, rata de supraviețuire combinată la 1 an a fost de 88,1%.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bortezomib la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu mielom multiplu și cu limfom cu celule de mantă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Un studiu de Fază II, cu un singur braț de tratament, desfășurat de Grupul de Oncologie Pediatrică pentru evaluarea activității, siguranței și farmacocineticii a evaluat efectul adăugării bortezomib la chimioterapia de reinducție cu medicamente multiple la pacienți copii și adolescenți și tineri adulți cu tumori maligne ale țesutului limfoid (leucemie limfoblastică acută [LLA] cu celule pre-B, LLA cu celule T, și limfom limfoblastic [LL] cu celule T). Un regim eficient de chimioterapie de reinducție cu medicamente multiple a fost administrat în 3 blocuri. Bortezomib a fost administrat doar în Blocurile 1 și 2 pentru a evita eventualele toxicități ce se pot suprapune cu medicamentele administrate concomitent în Blocul 3.

Răspunsul complet (RC) a fost evaluat la încheierea Blocului 1. La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18 luni de la diagnosticare (n = 27) rata RC a fost de 67% (ÎI 95%: 46, 84); rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 44% (ÎI 95%: 26, 62). La pacienții cu LLA-B care au recidivat în termen de 18-36 luni de la diagnosticare (n = 33) rata RC a fost de 79% (ÎI 95%: 61, 91), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 73% (ÎI 95%: 54, 85). Rata RC la pacienții cu LLA cu celule T aflați la prima recidivă (n = 22) a fost de 68% (ÎI 95%: 45, 86), iar rata de supraviețuire fără evenimente timp de 4 luni a fost de 67% (ÎI 95%: 42, 83). Datele raportate privind eficacitatea sunt considerate ca fiind neconcludente (vezi pct. 4.2).

Un număr de 140 pacienți cu LLA sau LL au fost înrolați și evaluați pentru siguranță; vârsta medie a fost de 10 ani (interval 1-26). Nu au fost observate preocupări noi legate de siguranță în contextul asocierii bortezomib cu regimul standard de chimioterapie de bază la copii și adolescenți cu LLA cu celule pre-B. Următoarele reacții adverse (grad  $\geq$  3) au fost observate cu o frecvență superioară pentru regimul terapeutic ce includea și bortezomib în comparație cu un studiu de control desfășurat anterior în care regimul de bază se administra în monoterapie: în Blocul 1 neuropatie senzitivă periferică (3% comparativ cu 0%); ileus (2,1% comparativ cu 0%); hipoxie (8% comparativ cu 2%). În acest studiu nu au fost disponibile informații privind eventuale sechele sau ratele de rezolvare ale neuropatiilor periferice. De asemenea, a fost observată o frecvență crescută a infecțiilor cu neutropenie de grad  $\geq$  3 (24% comparativ cu 19% în Blocul 1 și 22% comparativ cu 11% în Blocul 2), valori crescute ale ALT (17% comparativ cu 8% în Blocul 2), hipototsemie (18% comparativ cu 6% în Blocul 1 și 21% comparativ cu 12% în Blocul 2) și hiponatremie (12% comparativ cu 5% în Blocul 1 și 4% comparativ cu 0 în Blocul 2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă în bolus a unei doze de 1,0 mg/m<sup>2</sup> și 1,3 mg/m<sup>2</sup> la 11 pacienți cu mielom multiplu și valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/min, mediile concentrațiilor plasmatice maxime de bortezomib după prima doză au fost de 57 ng/ml și, respectiv, 112 ng/ml. La următoarele administrări, mediile concentrațiilor plasmatice maxime observate au fost cuprinse între

67 până la 106 ng/ml pentru doza de 1,0 mg/m<sup>2</sup> și de la 89 la 120 ng/ml, pentru doza de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Ca urmare a injectării intravenoase în bolus sau a injectării subcutanate a unei doze de 1,3 mg/m<sup>2</sup> la pacienți cu mielom multiplu (n = 14 în grupul cu administrare intravenoasă, n = 17 în grupul cu administrare subcutanată), expunerea sistemică totală după administrarea dozelor repetate (ASC<sub>last</sub>) a fost echivalentă pentru administrările subcutanate și intravenoase. C<sub>max</sub> după administrare subcutanată (20,4 ng/ml) a fost mai mică decât cea obținută după administrarea intravenoasă (223 ng/ml). Raportul mediei geometrice ASC<sub>last</sub> a fost de 0,99 și intervalele de încredere de 90% au fost 80,18% - 122,80%.

#### Distribuție

Volumul mediu de distribuție (Vd) al borteomibului a variat între 1659 litri și 3294 litri după administrarea intravenoasă în doză unică sau doze repetate de 1,0 mg/m<sup>2</sup> sau de 1,3 mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu mielom multiplu. Aceasta sugerează că borteomibul se distribuie într-o mare măsură în țesuturile periferice. Într-un interval de concentrații plasmatice de borteomib de la 0,01 μg/ml până la 1,0 μg/ml, la om, legarea de proteinele plasmatice *in vitro* a atins o medie de 82,9%. Frația de borteomib legată de proteinele plasmatice nu a fost dependentă de concentrație.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani și izoenzime ale citocromului P450 uman expresie a ADNc indică faptul că borteomibul este metabolizat prin oxidare în principal via enzimele 3A4, 2C19 și 1A2 ale citocromului P450. Călea metabolică principală este deboronarea pentru a forma doi metaboliți deboronați care sunt ulterior hidroxilați la diferiți metaboliți. Metaboliții deboronați ai borteomibului nu prezintă activitate de inhibare a proteazomului 26S.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (T<sub>1/2</sub>) al borteomibului după administrarea de doze repetate a variat între 40-193 de ore. Borteomibul este eliminat mai rapid după prima doză administrată, în comparație cu dozele ulterioare.

Mediile clearance-ului corporal total au fost de 102 și 112 l/oră după prima doză, pentru doze de 1,0 mg/m<sup>2</sup>, respectiv de 1,3 mg/m<sup>2</sup> și au variat de la 15 la 32 l/oră și 18 la 32 l/oră după doze ulterioare, pentru doze de 1,0 mg/m<sup>2</sup>, respectiv de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii borteomib a fost evaluat într-un studiu de fază pe perioada primului ciclu terapeutic, la 61 de pacienți care au în principal tumori solide și grade variate de insuficiență hepatică tratați cu doze variate de borteomib de la 0,5 la 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, insuficiența hepatică ușoară nu a modificat ASC a dozei normalizate de borteomib. Cu toate acestea, valorile ASC medii determinate de administrarea dozei normalizate au crescut cu aproximativ 60% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. O doză de inițiere mai scăzută este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2, tabelul 6).

##### Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală care au fost clasificați în funcție de valorile clearance-ului la creatinină (Cl<sub>Cr</sub>): funcție renală normală (Cl<sub>Cr</sub> > 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, n=12), insuficiență renală ușoară (Cl<sub>Cr</sub> = 40-59 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, n=10), insuficiență renală moderată (Cl<sub>Cr</sub> = 20-39 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, n=9) și insuficiență renală severă (Cl<sub>Cr</sub> < 20 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, n=3). A fost inclus în studiu și un grup de pacienți care efectuau dializă cărora li s-a administrat tratament după dializă (n=8). Pacienților li s-a administrat borteomib intravenos în doză de 0,7-1,3 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe săptămână. Expunerea la borteomib (ASC și C<sub>max</sub> corectate în funcție de doză) au fost comparabile pentru toate grupurile (vezi pct. 4.2).

##### Vârstă

Farmacocinetica borteomib a fost descrisă după administrarea de două ori pe săptămână în bolus intravenos a unei doze de 1,3 mg/m<sup>2</sup> la 104 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 2-16 ani) cu

leucemie limfoblastică acută (LLA) sau leucemie mieloidă acută (LMA). Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul bortezumibului crește proporțional cu aria suprafeței corporale (ASC). Media geometrică (%CV) a clearance-ului a fost de 7,79 (25%) l/oră/m<sup>2</sup>, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de 834 (39%) l/m<sup>2</sup>, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 100 (44%) ore. După corectarea în funcție de efectul ASC, alte date demografice, precum vârsta, greutatea corporală și sexul nu au avut efecte clinic semnificative asupra clearance-ului bortezumib. Clearance-ul bortezumib normalizat în funcție de ASC la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

La evaluarea *in vitro* a aberațiilor cromozomiale, utilizând celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), la concentrații mici de 3,125 μg/ml, care a fost concentrația cea mai mică studiată, bortezumib a prezentat un rezultat pozitiv privind activitatea clastogenă (aberații cromozomiale structurale). Bortezumibul nu a prezentat genotoxicitate când a fost testat prin evaluarea mutagenității *in vitro* (testul Ames) și *in vivo* prin testul micronucleilor la șoarece.

Studiile de toxicitate asupra dezvoltării la șobolan și iepure au prezentat efecte letale embrio-fetale la doze toxice pentru femelă, dar nu și toxicitate directă embrio-fetală la doze mai mici decât dozele toxice pentru femela gestantă. Nu s-au realizat studii de fertilitate, dar evaluarea țesuturilor implicate în funcția reproductivă a fost efectuată în studiile de toxicitate generală. Într-un studiu cu durata de 6 luni la șobolan s-au observat efecte degenerative atât în testicule, cât și în ovare. De aceea, este probabil ca bortezumib să prezinte efect potențial asupra fertilității masculine sau feminine. Nu s-au realizat studii de dezvoltare peri- și postnatală.

În studii multi-ciclu de toxicitate generală efectuate la șobolan și maimuță, principalele organe țintă au inclus tractul gastro-intestinal având ca rezultat vărsături și/sau diaree; țesuturile hematopoietic și limfatic rezultând citopenie în sângele periferic, atrofia țesutului limfatic și hipocelularitatea măduvei osoase hematopoietice, neuropatie periferică (observată la maimuță, șoarece și câine) implicând axonii nervilor senzitivi și ușoare modificări la nivelul rinichiului. După întreruperea tratamentului, în toate aceste organe țintă s-a demonstrat o recuperare parțială până la totală.

Pe baza studiilor la animale, traversarea barierei hemato-encefalice de către bortezumib pare să fie scăzută dacă aceasta există și relevanța la om nu este cunoscută.

Studiile farmacologice de siguranță cardiovasculară la maimuță și câine au evidențiat că doze administrate intravenos de aproximativ două până la trei ori doza clinică recomandată exprimată în mg/m<sup>2</sup> sunt asociate cu creșteri ale frecvenței cardiace, scăderea contractilității, hipotensiune arterială și letalitate.

La câine, scăderea contractilității cardiace și hipotensiunea arterială au prezentat răspuns la intervenția rapidă cu medicamente inotrop pozitive și vasopresoare. Mai mult, în studiile efectuate la câine s-a observat o creștere ușoară a intervalului QT corectat.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 24 luni

#### Soluția reconstituită

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat după preparare. Dacă soluția reconstituită nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Totuși, stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o durată de 8 ore la 25°C, păstrată în flaconul original și/sau într-o seringă. Durata totală de păstrare a medicamentului reconstituit nu trebuie să depășească 8 ore înainte de administrare.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Medicamentul nu trebuie păstrat la temperaturi peste 30°C. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. Pentru condiții de păstrare după reconstituirea soluției, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Bortezomib BIOTECH 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă este furnizat într-un flacon tubular din sticlă transparentă cu capacitatea de 10 ml (tip I), cu dop din cauciuc butilic de 20 mm, de culoare gri (Slotted) și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil (culoare roșie).

Mărime ambalaj: 1 flacon per ambalaj.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Precauții generale

Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, Bortezomib BIOTECH trebuie manipulat și preparat cu prudență. Se recomandă utilizarea mănușilor și a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

**Tehnica aseptică** trebuie respectată strict în timpul manipulării medicamentului Bortezomib BIOTECH, deoarece acesta nu conține nici un conservant.

Au existat cazuri letale de administrare inadecvată a bortezomib pe cale intratecală. Bortezomib 1 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează numai pe cale intravenoasă, în timp ce Bortezomib BIOTECH 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă se administrează intravenos sau subcutanat. Bortezomib BIOTECH nu trebuie administrat intratecal.

##### Instrucțiuni pentru reconstituire

Bortezomib BIOTECH trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătății.

##### *Administrare intravenoasă*

Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib BIOTECH trebuie reconstituit cu atenție cu 3,5 ml din soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare, fără îndepărtarea opritorului seringii. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puțin de 2 minute.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține 1 mg de bortezomib. Soluția reconstituită este limpede și incoloră, cu un pH final de 4 până la 7.

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluția reconstituită trebuie eliminată.

##### *Administrare subcutanată*

Fiecare flacon de 10 ml de Bortezomib BIOTECH trebuie reconstituit cu atenție cu 1,4 ml din soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin utilizarea unei seringi de mărime corespunzătoare,

fără îndepărtarea opritorului seringii. Dizolvarea pulberii liofilizate este completă în mai puțin de 2 minute.

După reconstituire, fiecare ml de soluție conține 2,5 mg de bortezumib. Soluția reconstituită este limpede și incoloră, cu un pH final de 4 până la 7. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluția reconstituită trebuie eliminată.

#### Eliminarea reziduurilor

Bortezomib BIOTECH este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Biotech Pharma Limited  
Ambe House, Commerce Way,  
Edenbridge, Kent, TN8 6ED,  
Marea Britanie

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13431/2020/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – Septembrie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2020