

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Velcade®; 3,5mg; prašak za rastvor za injekciju
INN: bortezomib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar pripremljenog rastvora za *supkutanu injekciju* sadrži 2,5 mg bortezomiba.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar pripremljenog rastvora za *intravensku injekciju* sadrži 1mg bortezomiba.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.
Beo do skoro beo prašak ili kolač.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Velcade je indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom ili deksametazonom za lečenje odraslih pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom koji su prethodno završili bar jedan terapijski protokol i kod kojih je izvršena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili su nepodobni za nju.

Lek Velcade u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom, indikovano je u terapiji odraslih pacijenata obolelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu lečeni, a kod kojih se ne može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Velcade u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa deksametazonom i talidomidom je indikovano za indukcionu terapiju odraslih pacijenata obolelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu lečeni a kod kojih se može primeniti visokodozna hemioterapija sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Lek Velcade u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom je indikovano za terapiju odraslih pacijenata obolelih od *mantle* ćelijskog limfoma koji prethodno nisu lečeni, a kod kojih se ne može primeniti transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Velcade se mora započeti pod nadzorom lekara iskusnog u lečenju pacijenata sa kancerom, međutim lek Velcade može primeniti zdravstveni radnik koji je iskusan u primeni hemioterapije. Lek Velcade mora rekonstituisati zdravstveni radnik (videti odeljak 6.6).

Doziranje za terapiju progresivnog multiplog mijeloma (pacijenti koji su prethodno primili najmanje jedan terapijski protokol)

Monoterapija

Lek Velcade 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom.

Preporučuje se da pacijenti nakon potvrđenog postignutog kompletnog odgovora, prime još dva dodatna ciklusa leka Velcade. Takođe se preporučuje da pacijenti koji reaguju na lek, ali kod kojih nije postignuta kompletna remisija, prime ukupno 8 terapijskih ciklusa leka Velcade. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Preporučeno prilagođavanje doze tokom lečenja i ponovnog započinjanja monoterapije

Terapija lekom Velcade se mora prekinuti pri pojavi bilo kakvih nehematoloških toksičnosti 3. stepena ili bilo kakvih hematoloških toksičnosti 4. stepena, osim neuropatije, kao što se objašnjava u daljem tekstu (pogledati takođe odeljak 4.4). Kada se povuku simptomi toksičnosti, lečenje lekom Velcade može da se započne ponovo sa dozom smanjenom za 25% (1,3 mg/m² smanjeno na 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² smanjeno na 0,7 mg/m²). Ukoliko se znaci toksičnosti ne povuku ili ukoliko se ponovo jave pri najnižoj dozi, treba razmotriti prekid terapije lekom Velcade, osim ako je korist od lečenja jasno veća od rizika.

Neuropatski bol i/ili periferna neuropatija

Pacijente kod kojih je bortezomib izazvao neuropatski bol i/ili perifernu neuropatiju treba lečiti kako je prikazano u Tabeli 1. (videti odeljak 4.4). Pacijenti sa već postojećom teškom neuropatijom mogu se lečiti lekom Velcade samo posle pažljive procene odnosa rizika i koristi terapije.

Tabela 1: Preporučeno* prilagođavanje doze u slučaju neuropatije izazvane bortezomibom

Stepen periferne neuropatije	Prilagođavanje doze
Stepen 1 (asimptomatski; gubitak dubokih tetivnih refleksa ili parestezije) bez bola ili gubitka funkcija	Nije potrebno prilagođavanje doze
Stepen 1 sa bolom ili stepen 2 (umereni simptomi: ograničen uticaj na instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života (<i>eng. Activities of Daily Living</i> , ADL**))	Smanjiti dozu leka Velcade na 1,0 mg/m ² ili Promeniti terapijski režim davanja leka Velcade na 1,3mg/m ² jednom nedeljno.
Stepen 2 sa bolom ili stepen 3 (teški simptomi: ograničena samostalna nega u ADL***)	Prekinuti terapiju lekom Velcade dok se ne povuku simptomi toksičnosti. Kada se toksičnost povuče, započeti ponovo terapiju lekom Velcade, ali smanjiti dozu na 0,7 mg/m ² i lek davati jednom nedeljno.
Stepen 4 (životno ugrožavajuće posledice; indikovane urgentne intervencije) i/ili ozbiljna neuropatija autonomnog nervnog sistema.	Prekinuti terapiju lekom Velcade

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

** Instrumentalne ADL: odnosi se na spremanje obroka, kupovina namernica ili odeće, upotrebu telefona, upravljanje novcem, itd

*** Samostalna nega u ADL: odnosi se na kupanje, oblačenje i svlačenje, samostalno hranjenje, upotrebu toaleta, uzimanje lekova i da osoba nije vezana za krevet.

Kombinovana terapija sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom

Lek Velcade 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1, 4, 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Pegilovani lipozomalni doksorubicin se primenjuje u dozi 30 mg/m² u danu 4 terapijskog ciklusa leka Velcade kao jednočasovna intravenska infuzija nakon injekcije leka Velcade.

Može se primeniti do 8 ciklusa ove kombinovane terapije, sve dok bolest ne progredira i dok pacijenti dobro podnose terapiju. Pacijenti koji dostignu kompletan odgovor mogu nastaviti sa terapijom najmanje 2 ciklusa nakon prvog evidentiranja kompletnog odgovora, iako ovo može zahtevati davanje više od 8 ciklusa. Pacijenti kod kojih se nastavlja smanjivanje koncentracije paraproteina nakon 8 ciklusa, takođe mogu da nastave sa terapijom sve dok dobro podnose terapiju i nastavljaju sa odgovorom.

Za dodatne informacije koje se odnose na pegilovani lipozomalni doksorubicin videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Kombinacija sa deksametazonom

Lek Velcade 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1, 4, 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 20 mg u danima 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 terapijskog ciklusa leka Velcade.

Pacijenti koji dostignu odgovor ili imaju stabilnu bolest nakon 4 ciklusa ove kombinovane terapije mogu da nastave da primaju istu kombinaciju do maksimalno 4 dodatna ciklusa.

Za dodatne informacije koje se odnose na deksametazon videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Prilagođavanje doziranja kombinovane terapije kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom

Za prilagođavanje doziranja leka Velcade u kombinovanoj terapiji, slediti smernice za modifikaciju doziranja koje su prethodno opisane u delu za monoterapiju

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su nepodobni za transplantaciju hematopoetskim stem ćelijama

Kombinovana terapija sa melfalanom i prednizonom

Lek Velcade 3,5mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u kombinaciji sa oralnim melfalanom i oralnim prednizonom kako je prikazano u Tabeli 2. Period od 6 nedelja se smatra terapijskim ciklusom. U ciklusima 1 – 4, Velcade se primenjuje dva puta nedeljno (dan 1.; 4.; 8.; 11.; 22.; 25.; 29. i 32. dana). U ciklusima 5 – 9, Velcade se primenjuje jednom nedeljno (1.; 8.; 22. i 29. dana). Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade. Melfalan i prednizon treba dati oralno u danima 1, 2, 3 i 4 u prvoj nedelji svakog terapijskog ciklusa leka Velcade.

Primenjuje se 9 terapijskih ciklusa ove kombinovane terapije.

Tabela 2 - Preporučeni dozni režim za lek Velcade u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Lek Velcade primenjen dva puta nedeljno (Ciklus 1-4)						
Nedelja	1	2	3	4	5	6

Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	Dan 4	Dan 8	Dan 11	pauza	Dan 22	Dan 25	Dan 29	Dan 32	pauza
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	--	pauza	--	--	--	--	pauza

Lek Velcade primenjen jednom nedeljno (Ciklus 5-9)

Nedelja	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1	--	--	--	Dan 8	pauza
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	--	pauza

Vc = Velcade; M = melfalan, P= prednizon

Preporuka za prilagođavanje doziranja prilikom terapije i ponovnog započinjanja kombinovane terapije melfalanom i prednizonom

Pre započinjanja novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita mora biti $\geq 70 \times 10^9/L$ i apsolutni broj neutrofila mora biti $\geq 1,0 \times 10^9/L$
- Nehematološka toksičnost mora biti svedena do 1. stepena ili osnovnog nivoa

Tabela 3 – Podešavanje doze u toku narednih ciklusa leka Velcade u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom:

Toksičnost	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost u toku ciklusa:</i>	
• Ukoliko je u toku prethodnog ciklusa zapažena produžena neutropenija stepena 4 ili trombocitopenija, ili trombocitopenija sa krvarenjem	Razmotriti smanjenje doze melfalana za 25% u sledećem ciklusu.
• Ukoliko je broj trombocita $\leq 30 \times 10^9/L$ ili apsolutni broj neutrofila (<i>engl. absolute neutrophil count, ANC</i>) $\leq 0,75 \times 10^9/L$ na dan primene leka Velcade (izuzev dana 1)	Terapiju lekom Velcade treba obustaviti
• Ukoliko više doza leka Velcade u ciklusu nije primenjeno (≥ 3 doze u toku dvonedeljne primene ili ≥ 2 doze u toku jednonedeljne primene)	Dozu leka Velcade treba smanjiti za 1 dozni nivo (od 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , ili od 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)
Stepen ≥ 3 nehematološke toksičnosti	Terapiju lekom Velcade treba obustaviti sve dok se simptomi toksičnosti ne svedu do 1. stepena ili osnovnog nivoa. Zatim se terapija lekom Velcade može ponovo započeti sa dozom smanjenom za jedan dozni nivo (od 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² , ili od 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). U slučaju neuropatskog bola izazvanog lekom Velcade i/ili periferne neuropatije, održavati i/ili prilagođavati terapiju lekom Velcade kao što je označeno u Tabeli 1.

Za dodatne informacije o melfalanu i prednizonu videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Doziranje kod pacijenata sa prethodno nelečenim mutiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (indukciona terapija)

Kombinovana terapija sa deksametazonom

Lek Velcade 3,5mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 21 dan. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40mg u danima 1,2,3,4,8,9,10 i 11 terapijskog ciklusa leka Velcade.

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije.

Kombinovana terapija sa deksametazonom i talidomidom

Lek Velcade 3,5mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi bortezomiba od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje (1., 4., 8. i 11. dan) u terapijskom ciklusu koji traje 28 dana. Ovaj period od 4 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Deksametazon se primenjuje oralno u dozi od 40 mg u danima 1,2,3,4, 8,9,10 i 11, terapijskog ciklusa leka Velcade.

Talidomid se primenjuje oralno u dozi od 50 mg dnevno u danima 1-14 i ukoliko se doza dobro podnosi, nakon toga povećati dozu na 100 mg od 15.-28. i nakon toga može da se poveća na 200 mg dnevno od 2. ciklusa (videti Tabelu 4).

Primenjuju se 4 terapijska ciklusa ove kombinovane terapije. Preporučuje se da pacijenti sa najmanje parcijalnim odgovorom dobiju 2 dodatna ciklusa.

Tabela 4: Doziranje leka Velcade u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa prethodno nelečenim mutiplim mijelomom koji su podobni za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze

Vc+ Dx	Ciklusi 1 do 4				
	Nedelja	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez leka	
	Dx 40 mg	Dan 1,2, 3, 4,	Dan 8,9,10,11	-	
Vc +Dx +T	Ciklus 1				
	Nedelja	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez leka	Period bez leka
	T 50mg	Dnevno	Dnevno	-	-
	T 100mg ^a	-	-	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1,2, 3, 4,	Dan 8,9,10,11	-	-
	Ciklus 2 do 4^b				
	Vc (1,3 mg/m ²)	Dan 1, 4	Dan 8, 11	Period bez leka	Period bez leka
	T 200mg ^a	Dnevno	Dnevno	Dnevno	Dnevno
	Dx 40 mg	Dan 1,2, 3, 4,	Dan 8,9,10,11	-	-

Vc=Velcade; Dx=deksametazon; T=talidomid

^a Doza talidomida se može povećati na 100 mg od 3. nedelje 1. ciklusa samo ukoliko se 50 mg dobro podnosi i na 200 mg od 2. ciklusa ako se 100 mg dobro podnosi

^b Do 6 ciklusa se može davati pacijentima koji dostignu najmanje parcijalan odgovor nakon 4 ciklusa.

Prilagođavanje doze kod pacijenata koji su podobni za transplantaciju

Za prilagođavanje doziranja leka Velcade potrebno je pratiti smernice za izmenu doze koje su opisane za monoterapiju.

Dodatno, kada se lek Velcade primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeutcima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika lekova.

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

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

Lek Velcade 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju se primenjuje intravenskom ili subkutanom injekcijom u preporučenoj dozi od 1,3 mg/m² telesne površine dva puta nedeljno tokom dve nedelje u danima 1, 4, 8, i 11. dana nakon čega sledi period odmora od 10 dana u periodu od 12.-21. dana. Ovaj period od 3 nedelje smatra se terapijskim ciklusom. Preporučuje se 6 ciklusa, a u slučaju da je prvi odgovor zabeležen u 6. ciklusu, mogu se primeniti dva dodatna ciklusa leka Velcade. Najmanje 72 sata treba da prođe između dve uzastopne doze leka Velcade.

Sledeći lekovi se primenjuju prvog dana svakog tronedelnog terapijskog ciklusa lečenja lekom Velcade, kao intravenska infuzija: rituksimab 375 mg/m², ciklofosfamid 750 mg/m² i doksorubicin 50 mg/m².

Prednizon se daje oralno u dozi od 100 mg/m² u danima 1,2,3,4 i 5. dana svakog terapijskog ciklusa lečenja lekom Velcade.

*Prilagođavanje doze tokom terapije za pacijente sa prethodno nelečenim *mantle* ćelijskim limfomom*

Pre početka novog terapijskog ciklusa:

- Broj trombocita treba da bude ≥ 100000 ćelija/mikrolitru i apsolutni broj neutrofila (ANC) treba da bude ≥ 1500 ćelija/ mikrolitru
- Broj trombocita treba da bude ≥ 75000 ćelija/mikrolitru kod pacijenata sa infiltracijom koštane srži ili sekvstracijom slezine.
- Hemoglobin ≥ 8 g/dL
- Nehematološke toksičnosti treba da se povuku do prvog stepena ili na početno stanje.

Terapija lekom Velcade se mora obustaviti na početku bilo koje nehematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3, koje su povezane sa primenom leka Velcade (isključujući neuropatiju) ili hematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3 (videti takođe odeljak 4.4). Za prilagođavanje doze videti Tabelu 5 u nastavku.

U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije kolonije granulocita mogu se primeniti za hematološke toksičnosti. Profilaksa upotrebom faktora stimulacije kolonije granulocita se treba uzeti u obzir u slučaju ponavljano odlaganja primene terapijskog ciklusa. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano.

*Tabela 5: Prilagođavanje doze tokom terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim *mantle* ćelijskim limfomom*

Toksičnosti	Podešavanje doze ili odlaganje
<i>Hematološka toksičnost</i>	
Neutropenija $\geq$ stepena 3 sa groznicom, neutropenija stepena 4 koja traje duže od 7 dana, broj trombocita < 10000 ćelija/mikrolitru	Terapiju lekom Velcade treba obustaviti do 2 nedelje dok se pacijentu ne dostigne apsolutni broj neutrofila (ANC) ≥ 750 ćelija/mikrolitru i broj trombocita od ≥ 25000 ćelija/ mikrolitru. - Ako se nakon obustave terapije lekom Velcade ne reši toksičnost, kako je prethodno definisano, primena leka Velcade se mora obustaviti. - Ako se reši toksičnost, tj. pacijent ima apsolutni broj neutrofila (ANC) ≥ 750 ćelija/ mikrolitru i broj trombocita ≥ 25000 ćelija/ mikrolitru, terapija lekom Velcade se može ponovo započeti dozom smanjenom za jedan dozni nivo (sa $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2, ili sa 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Ako je broj trombocita < 25000 ćelija/ mikrolitru ili apsolutni broj neutrofila (ANC) < 750 ćelija/ mikrolitru u danu kada treba da se primeni lek Velcade (osim 1. dana svakog ciklusa)	Terapiju lekom Velcade treba obustaviti
<i>Nehematološke toksičnosti $\geq$ stepena 3 za koje se smatra da su povezane sa lekom Velcade</i>	Terapiju lekom Velcade treba obustaviti dok se simptomi toksičnosti ne povuku do stepena 2 ili manje. Nakon toga, lek Velcade se može ponovo uvesti u dozi smanjenoj za jedan dozni nivo (sa $1,3 \text{ mg/m}^2$ na 1 mg/m^2 , ili sa 1 mg/m^2 na $0,7 \text{ mg/m}^2$). Kod neuropatskog bola i/ili periferne neuropatije povezanih sa primenom leka Velcade, potrebno je obustaviti i/ili podesiti dozu leka Velcade kako je navedeno u Tabeli 1.

Dodatno, kada se lek Velcade primenjuje u kombinaciji sa drugim hemioterapeuticima, treba razmotriti adekvatno smanjenje doze ovih lekova u slučaju pojave toksičnosti, a u skladu sa preporukama iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika leka.

Posebne populacije

Stariji

Nema podataka koji bi ukazivali da je podešavanje doze neophodno kod pacijenata starijih od 65 godina sa mutiplim mijelomom ili *mantle* ćelijskim limfomom.

Nema kliničkih ispitivanja o upotrebi leka Velcade kod starijih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji su podobni za visokodoznu hemioterapiju sa transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze.

Zato se ne mogu preporučiti doze u ovoj populaciji.

U kliničkom ispitivanju sa pacijentima sa prethodno nelečenim *mantle* ćelijskim limfomom, 42,9% i 10,4% pacijenata izloženih leku Velcade je bilo starosti od 65-74 godina, odnosno ≥ 75 godina. Pacijenti starosti ≥ 75 godina, su oba režima, VcR-CAP kao i R-CHOP podnosili lošije (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje doze i treba primenjivati preporučeno doziranje. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju treba započeti sa nižom dozom leka Velcade koja iznosi 0,7 mg/m² po injekciji tokom prvog terapijskog ciklusa, a nakon toga može se razmotriti povećanje doze do 1 mg/m² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m², na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju. (videti Tabelu 6 i odeljke 4.4. i 5.2).

Tabela 6: Preporučena modifikacija početne doze za lek Velcade kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Stepen oštećenja funkcije jetre*	Nivo bilirubina	SGOT (AST) koncentracije	Modifikacija početne doze
Blag	≤ 1,0xULN	> ULN	Nema
	≥ 1,0x–1,5xULN	Bilo koje vrednosti	Nema
Umeren	> 1,5x–3xULN	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu leka Velcade na 0,7 mg/m ² tokom prvog terapijskog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
	> 3xULN	Bilo koje vrednosti	Smanjiti dozu leka Velcade na 0,7 mg/m ² tokom prvog ciklusa. Razmotriti povećanje doze do 1 mg/m ² ili dalje smanjenje doze do 0,5 mg/m ² tokom narednih ciklusa, na osnovu toga kako pacijent podnosi terapiju.
Težak			

Skraćenice:

SGOT – serumska glutamat-oksaloacetatna transaminaza

AST – aspartat aminotransferaza

ULN – gornja granica normalnog opsega

*Zasnovano na NCI klasifikaciji radne grupe za disfunkciju organa za kategorizaciju oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško)

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika bortezomiba se ne menja kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl > 20 mL/min/1,73 m²); zato, kod ovih pacijenata, nije potrebno prilagođavati dozu. Nije poznato da li je farmakokinetika bortezomiba izmenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 20 mL/min/1,73 m²), koji nisu na dijalizi. S obzirom da se koncentracija leka Velcade može smanjiti tokom dijalize, lek treba primeniti nakon završene dijalize (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Velcade kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena (videti odeljke 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Velcade 3,5 mg prašak za rastvor za injekciju je namenjen za intravensku ili supkutanu primenu.

Lek Velcade 1 mg prašak za rastvor za injekciju je namenjen za intravensku primenu.

Lek Velcade se ne sme davati drugim načinima primene. Intratekalna primena je dovela do smrti.

Intravenska injekcija

Rekonstituisani rastvor leka Velcade od 3,5 mg se primenjuje u trajanju od 3-5 sekundi kao intravenska bolus injekcija kroz periferni ili centralni venski kateter, nakon čega se kateter ispira 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum hlorida za injekcije. Najmanje 72 sata treba da prođe između uzastopnih doza leka Velcade.

Supkutana injekcija

Rekonstituisani rastvor leka Velcade od 1 mg se primenjuje supkutano u predeo butina (leva ili desna butina) ili abdomena (sa leve ili desne strane). Rastvor treba dati injekcijom supkutano pod uglom od 45-90°. Treba menjati (rotirati) mesto primene injekcije prilikom davanja uzastopnih injekcija.

Ukoliko se jave lokalne reakcije na mestu supkutane primene leka Velcade, preporučuje se da se smanji koncentracija leka Velcade u rastvoru prilikom davanja leka supkutano (lek Velcade 3,5mg rekonstituisati da sadrži 1mg/mL umesto 2,5mg/mL) ili se preporučuje prebacivanje na intravensku primenu.

Kada se lek Velcade daje u kombinaciji sa drugim lekovima, pogledati Sažetke karakteristika tih lekova za instrukcije za primenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, bor ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Akutna difuzna infiltrativna oboljenja pluća i perikarda.

Kada se lek Velcade daje u kombinaciji sa drugim lekovima, pogledajte Sažetke karakteristika ovih lekova za dodatne kontraindikacije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Velcade daje u kombinaciji sa drugim lekovima, potrebno je pročitati Sažetke karakteristika ovih lekova pre započinjanja terapije lekom Velcade. Kada se primenjuje talidomid, posebnu pažnju usmeriti na testiranja na trudnoću i preventivne preporuke ukoliko je potrebno (videti odeljak 4.6).

Intratekalna primena

Dogodili su se smrtni ishodi prilikom zadesnog intratekalnog davanja leka Velcade. Lek Velcade 1mg prašak za rastvor za injekciju je samo za intravensku upotrebu, dok je lek Velcade 3,5mg za intravensku ili supkutanu upotrebu. Lek Velcade se ne sme primenjivati intratekalno.

Gastrointestinalna toksičnost

Gastrointestinalna toksičnost, uključujući mučninu, dijareju, povraćanje i opstipaciju, veoma često se javljaju kod lečenja lekom Velcade. Povremeno su prijavljivani slučajevi ileusa (videti odeljak 4.8), zbog toga, stanje pacijenata kod kojih se javi opstipacija treba pažljivo pratiti.

Hematološka toksičnost

Terapija lekom Velcade je veoma često povezana sa hematološkim poremećajima (trombocitopenija, neutropenija i anemija). U studijama sa pacijentima sa relapsom mutiplog mijeloma koji su lečeni lekom Velcade i kod pacijenata sa prethodno nelečenim MCL koji su lečeni lekom Velcade u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP), jedna od najčešćih hematoloških toksičnosti je bila prolazna trombocitopenija. Broj trombocita je bio najniži 11. dana svakog terapijskog ciklusa lekom Velcade i tipično se vraćao na početne vrednosti do sledećeg ciklusa.

Nije bilo dokaza o kumulativnoj trombocitopeniji. Najniži izmereni prosečan broj trombocita iznosio je približno 40% od početne vrednosti u studijama sa multiplim mijelomom sa jednim lekom i 50% u MCL studijama. Kod pacijenata sa uznapredovalim mijelomom težina trombocitopenije je bila povezana sa brojem trombocita pre lečenja: kod početnog broja trombocita <75000/mikrolitru, 90% od 21 pacijenta imalo je broj trombocita $\leq$ 25000/mikrolitru tokom studije, uključujući 14% <10000/mikrolitru; za razliku od njih, kod početnog broja trombocita >75000/mikrolitru, samo 14% od 309 pacijenata imalo je broj trombocita $\leq$ 25000/mikrolitru tokom studije.

Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002) javila se povećana incidenca (56,7% u odnosu na 5,8%) trombocitopenije $\geq$ stepena 3 u terapijskoj grupi koja je lečena lekom Velcade (VcR-CAP) u poređenju sa terapijskom grupom bez leka Velcade (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon (R-CHOP)). Obe grupe su bile slične u odnosu na ukupnu incidencu krvarenja svih stepena (6,3% u VcR-CAP grupi i 5% u R-CHOP grupi) kao i u odnosu na krvarenja Stepena 3 i više (VcR-CAP: 4 pacijenta (1,7%); R-CHOP: 3 pacijenta (1,2%). U VcR-CAP grupi, 22,5% pacijenata je dobijalo transfuziju trombocita u odnosu na 2,9% pacijenata u R-CHOP grupi.

Gastrointestinalna i intracerebralna krvarenja su bila prijavljena u vezi sa terapijom leka Velcade. Zato, broj trombocita treba proveriti pre svake doze leka Velcade. Terapiju treba prekinuti kada broj trombocita iznosi <25000/mikrolitru ili kada je u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom broj trombocita iznosi $\leq$ 30000/mikrolitru (videti odeljak 4.2). Potencijalnu korist od lečenja treba pažljivo proceniti u odnosu na rizik, posebno u slučaju umerene do teške trombocitopenije i faktora rizika u pogledu krvarenja.

Kompletna krvna slika sa leukocitnom formulom uključujući i broj trombocita treba da se prati tokom lečenja lekom Velcade. Treba razmotriti transfuziju trombocita za terapiju trombocitopenije kada je klinički opravdano. (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa MCL bila je primećena prolazna, reverzibilna neutropenija između ciklusa, bez dokaza o kumulativnoj neutropeniji. Broj neutrofila je bio najniži u 11. dana svakog Velcade terapijskog ciklusa i obično su se vraćali na početne vrednosti do sledećeg ciklusa. U studiji LYM-3002, faktori stimulacije su bili primenjeni kod 78% pacijenata u VcR-CAP grupi i kod 61% pacijenata u R-CHOP grupi. Obzirom da su pacijenti sa neutropenijom u povećanom riziku od infekcije, treba ih pratiti na znake i simptome infekcije i lečiti ih bez odlaganja. U skladu sa lokalnom standardnom praksom, faktori stimulacije granulocita mogu se primeniti za hematološke toksičnosti. Profilaksa upotrebom faktora stimulacije granulocita se treba uzeti u obzir ukoliko se ponavlja odlaganje u primeni terapijskog ciklusa (videti odeljak 4.2)

Reaktivacija herpes zoster virusa

Preporučuje se upotreba antivirusne profilakse kod pacijenata koji su lečeni lekom Velcade. U kliničkom ispitivanju Faze III kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom, ukupna incidenca reaktivacije herpes zoster virusa je bila češća kod pacijenata koji su lečeni Velcade+melfalan+prednizon u odnosu na pacijente koji su dobijali melfalan+prednizon (14% prema 4%)

Kod pacijenata sa MCL (studija LYM-3002), incidenca herpes zoster infekcije je bila 6,7% u VcR-CAP grupi i 1,2% u R-CHOP grupi (videti odeljak 4.8).

Hepatitis B Virus (HBV) reaktivacija i infekcija

Kada se rituksimab primenjuje u kombinaciji sa lekom Velcade, HBV skrining se uvek mora obaviti kod pacijenata koji su pod rizikom od HBV infekcije pre započinjanja terapije. Nosioci hepatitisa B i pacijenti sa hepatitisom B u anamnezi se moraju pažljivo pratiti za kliničke i laboratorijske znake aktivne hepatitisa B infekcije tokom i nakon terapije rituksimabom u kombinaciji sa lekom Velcade. Treba razmotriti antivirusnu profilaksu. Pročitajte Sažetak karakteristika leka za rituksimab za više informacija.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Veoma retki slučajevi sa nepoznatim uzrokom virusne infekcije John Cunningham (JC) koji su doveli do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) i smrti, prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom Velcade. Pacijenti kod kojih je dijagnostikovana PML su prethodno ili istovremeno dobijali imunosupresivnu terapiju. Najveći broj slučajeva je dijagnostikovana unutar 12 meseci od prve doze leka Velcade. Pacijente treba pratiti u regularnim intervalima na pojavu bilo kog novog ili pogoršanje postojećih neuroloških simptoma ili znakova koji mogu da nagoveste PML kao deo diferencijalne dijagnoze problema sa CNS-om. Ukoliko se sumnja na dijagnozu PML, pacijente treba uputiti kod specijaliste za PML i treba inicirati odgovarajuće dijagnostičke mere za PML. Ako se dijagnostikuje PML, obustaviti davanje leka Velcade.

Periferna neuropatija

Terapija lekom Velcade veoma često je udružena sa perifernom neuropatijom, uglavnom senzornom. Međutim, zabeleženi su i slučajevi teške motorne neuropatije sa ili bez senzorne periferne neuropatije. Incidenca periferne neuropatije raste na početku lečenja, a zapaženo je da dostiže maksimum tokom 5. ciklusa.

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata na simptome neuropatije, kao što su osećaj žarenja, hiperestezija, hipoestezija, parestezija, nelagodnost, neuropatski bol ili slabost.

U Fazi III kliničkog ispitivanja kada se upoređivao lek Velcade primenjen intravenski u odnosu na primenjen supkutano, incidenca događaja periferne neuropatije stepena ≥ 2 je bila 24% kod pacijenata u grupi koja je primala lek supkutano u odnosu 41% grupe koja je primala lek intravenski. ($p=0,0124$). Perifernu neuropatiju stepena ≥ 3 su se javile kod 6% pacijenata koji su bili u grupi koja je lek primala supkutano u odnosu na 16% pacijenata koji su lek primali intravenski ($p=0,0264$). Incidenca svih stepena periferne neuropatije sa lekom Velcade primenjenim intravenski je bila niža u prethodnim ispitivanjima kada je lek Velcade bio primenjen intravenski nego u kliničkom ispitivanju MMY-3021.

Pacijente kod kojih se javi ili im se pogorša već postojeća periferna neuropatija, treba podvrgnuti neurološkom pregledu i kod njih može biti neophodna izmena doze, režima doziranja ili prelazak na supkutanu primenu (videti odeljak 4.2).

Neuropatija se leči suportivnim merama i drugim terapijskim metodama.

Treba razmotriti rano i redovno praćenje simptoma neuropatije koja zahteva hitno lečenje sa neurološkom evaluacijom kod pacijenata koji primaju lek Velcade u kombinaciji sa drugim lekovima za koje je poznato da su udruženi sa neuropatijom (na primer talidomid) i takođe treba razmotriti smanjenje doze ili obustavljanje terapije.

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

Epileptični napadi

Napadi su retko beleženi kod pacijenata bez prethodne istorije napada ili epilepsije. Posebna pažnja je potrebna kod lečenja pacijenata sa bilo kakvim faktorima rizika za epileptičke napade.

Hipotenzija

Terapija lekom Velcade je često povezana sa ortostatskom/posturalnom hipotenzijom. U većini slučajeva, neželjene reakcije su po svojoj prirodi blage do umerene i zapažaju se tokom celog toka lečenja. Pacijenti kod kojih se javila ortostatska hipotenzija prilikom upotrebe leka Velcade (primenjen intravenski) nisu imali znake ortostatske hipotenzije pre terapije ovim lekom. Većini pacijenata je bilo

potrebno lečenje ortostatske hipotenzije. Mali broj pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom imao je sinkope. Ortostatska/posturalna hipotenzija nije bila direktno izazvana bolusnom infuzijom leka Velcade. Mehanizam ovog događaja nije poznat, mada delimično može da bude posledica neuropatije autonomnog nervnog sistema. Neuropatija autonomnog nervnog sistema može biti povezana sa bortezomibom ili bortezomib može pogoršati neko već postojeće stanje, kao što je dijabetesna ili amiloidna neuropatija. Savetuje se oprez kod lečenja pacijenata sa sinkopom u anamnezi kada primaju lekove za koje se zna da izazivaju hipotenziju, kao i kod dehidriranih pacijenata usled ponovljenih dijareja ili povraćanja. Kod ortostatske/posturalne hipotenzije može se prilagoditi doza antihipertenziva, rehidirati pacijent ili primeniti mineralokortikosteroidi i/ili simpatomimetici. Pacijente treba uputiti da zatraže savet lekara ukoliko imaju simptome vrtoglavice, ošamućenosti ili napade nesvestice.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je prijavljen kod pacijenata koji su primali lek Velcade. Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je retko neurološko stanje koje je često reverzibilno, brzo se razvija, a simptomi bolesti uključuju epileptične napade, hipertenziju, glavobolju, letargiju, konfuziju, slepilo i druge vizuelne i neurološke poremećaje. Snimanje mozga, naročito MRI (magnetna rezonanca) se koristi za potvrđivanje dijagnoze. Kod pacijenata kod kojih se razvija sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), prekinuti sa terapijom leka Velcade.

Srčana insuficijencija

Tokom lečenja bortezomibom uočen je akutni nastanak ili pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, i/ili smanjenje ejekcione frakcije leve komore. Retencija tečnosti može biti predisponirajući faktor za nastanak znakova i simptoma srčane insuficijencije. Pacijente sa faktorima rizika za dobijanje srčanog oboljenja ili već postojećim srčanim oboljenjem treba pažljivo pratiti.

EKG ispitivanja

Zabeleženi su izolovani slučajevi produženja QT-intervalu u kliničkim studijama, ali uzročnost nije potvrđena.

Plućne bolesti

Kod pacijenata na terapiji lekom Velcade, prijavljeni su retki slučajevi akutnih difuznih infiltrativnih oboljenja pluća nepoznate etiologije, kao što su pneumonitis, intersticijalna pneumonija, infiltracija pluća i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.8). Neki od ovih događaja su bili fatalni. Pre započinjanja terapije preporučuje se radiografija grudnog koša da bi poslužio kao osnov za praćenje eventualnih postterapijskih promena na plućima.

U slučaju pojave novih ili pogoršanja već postojećih simptoma (npr. kašalj, dispneja), neophodno je obaviti hitnu dijagnostičku evaluaciju i pacijenta treba odgovarajuće lečiti. Pre nastavka terapije lekom Velcade treba dobro razmotriti odnos koristi i rizika.

U kliničkom ispitivanju (kod dva pacijenta) koji su dobijali visoke doze citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata sa danorubicinom i lek Velcade zbog relapsne akutne mijelocitne leukemije umrli su usled akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS) u ranim fazama terapije i studija je završena. Zbog toga se ovaj režim, sa istovremenom primenom visokih doza citarabina (2 g/m^2 dnevno) kontinuiranom infuzijom u toku 24 sata, ne preporučuje.

Oštećenje bubrega

Bubrežne komplikacije su česte kod pacijenata sa multiplim mijelomom. Pacijente sa insuficijencijom bubrega treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Metabolizam bortezomiba se odvija u jetri dejstvom jetrinih enzima. Izloženost bortezomibu je povećana kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre; kod ovih pacijenata je potrebno

smanjiti doze leka Velcade i potrebno ih je pažljivo pratiti u smislu ispoljavanja toksičnih efekata (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Reakcije jetre

Retki slučajevi akutne insuficijencije jetre su zabeleženi kod pacijenata koji istovremeno primaju lek Velcade i druge lekove i koji imaju ozbiljna osnovna oboljenja. Zabeleženi su i porast enzima jetre, hiperbilirubinemija i hepatitis. Ove promene mogu biti reverzibilne posle prestanka primene bortezomiba (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Budući da je bortezomib citotoksičan lek koji može brzo da uništi maligne plazma ćelije i MCL ćelije, mogu se pojaviti komplikacije u vidu sindroma lize tumora. Pacijenti kod kojih postoji rizik od pojave sindroma lize tumora su oni sa velikom tumorskom masom pre lečenja. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mere opreza.

Mere opreza kod istovremene primene drugih lekova

Stanje pacijenata koji primaju bortezomib u kombinaciji sa jakim inhibitorima CYP3A4 treba pažljivo pratiti. Oprez je potreban kada se bortezomib kombinuje sa supstratima CYP3A4 ili CYP2C19 (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji primaju oralne hipoglikemike treba potvrditi normalnu funkciju jetre i stanje tih pacijenata treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.5).

Potencijalne reakcije posredovane imunskim kompleksima

Potencijalne reakcije posredovane imunim kompleksima, kao što su serumska bolest, poliartritis sa osipom i proliferativni glomerulonefritis, retko su prijavljivane. Terapiju bortezomibom treba prekinuti u slučaju pojave ozbiljnih reakcija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja in vitro ukazuju da je bortezomib slab inhibitor citohrom P450 (CYP) izozima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Na osnovu ograničenog učešća (7%) CYP2D6 u metabolizmu bortezomiba, ne očekuje se da fenotip sporog metabolizera CYP2D6 utiče na ukupnu raspoloživost bortezomiba.

Studija interakcije "lek-lek" je procenjivala uticaj ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), rezultati su pokazali povećanje srednje vrednosti PIK bortezomiba od 35% (CI₉₀ [1,032 do 1,772]), bazirano na podacima na 12 pacijenata. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje pacijenata kada se bortezomib daje u kombinaciji sa jakim inhibitorom CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir).

Studija interakcije "lek-lek" je procenjivala uticaj omeprazola jakog CYP2C19 inhibitora, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), rezultati su pokazali da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima na 17 pacijenata.

Studija interakcije "lek-lek" je procenjivala uticaj rifampicina, snažnog induktora CYP3A4 na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da dolazi do srednjeg smanjenja vrednosti PIK bortezomiba od 45%. Ovi podaci su dobijeni na grupi od 6 pacijenata. Prema tome, istovremena primena leka Velcade sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton i kantarion (*St. John's Wort*)) se ne preporučuje, jer efikasnost leka može biti oslabljena. U istoj studiji interakcije "lek-lek" procenjivan je efekat deksametazona, slabijeg induktora CYP3A4, na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bortezomiba, bazirano na podacima na 7 pacijenata.

Studija interakcije "lek-lek" je procenjivala efekat melfalan-prednizon na farmakokinetiku bortezomiba (primenjenog intravenski), pokazano je da se srednja vrednost PIK bortezomiba povećava 17%, bazirano na podacima kod 21 pacijenta, što se ne smatra klinički značajnim.

Tokom kliničkih ispitivanja, hipoglikemija i hiperglikemija su bile prijavljene kao česte i povremene kod pacijenata sa dijabetesom koji primaju oralne hipoglikemike. Kod pacijenata na oralnim antidijabeticima koji primaju lek Velcade trebalo bi pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi i po potrebi prilagoditi dozu antidijabetika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod žena i muškaraca

Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (videti odeljak 5.3), žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne metode kontracepcije i da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom Velcade kao i 8 meseci nakon završetka terapije. Pacijenti muškog pola treba da koriste efektivne metode kontracepcije i treba ih savetovati da ne planiraju potomstvo dok primaju lek Velcade i 5 meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Za lek Velcade ne postoje klinički podaci o izlaganju tokom trudnoće. Teratogeni potencijal bortezomiba nije u potpunosti ispitan.

U prekliničkim ispitivanjima, bortezomib nije uticao na embrionalni/fetalni razvoj fetusa pacova i kunića, pri najvišim podnošljivim dozama po majku. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama koja bi utvrdila efekat leka na porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Lek Velcade se ne treba davati tokom trudnoće osim ukoliko kliničko stanje žene zahteva terapiju lekom Velcade.

Ukoliko se lek Velcade koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja ostane trudna dok prima ovaj lek, treba je obavestiti o potencijalnom riziku po fetus.

Talidomid je poznata humana teratogena aktivna supstanca koja izaziva teške životno ugrožavajuće defekte novorođenčeta. Talidomid je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u generativnom periodu osim ukoliko nisu ispunjeni svi uslovi predviđeni talidomid programom prevencije trudnoće. Pacijenti koji primaju lek Velcade u kombinaciji sa talidomidom treba da se pridržavaju programa za sprečavanje trudnoće. Pogledati Sažetak karakteristika leka talidomida za dodatne informacije.

Dojenje

Nije poznato da li se bortezomib izlučuje u humanom mleku. Budući da postoji mogućnost ozbiljnih neželjenih reakcija leka Velcade na odojče, potrebno je prekinuti dojenje tokom primene leka Velcade.

Plodnost

Studije fertiliteta nisu sprovedene sa lekom Velcade (videti odeljak 5.3). Zbog genotoksičnog potencijala bortezomiba (videti odeljak 5.3), pacijenti muškog pola treba da zatraže savet o konzerviranju sperme i žene u reproduktivnom periodu treba da zatraže konsultacije o krioprezervaciji oocita pre započinjanja terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Velcade može da ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Velcade može izazvati zamor (veoma često), vrtoglavicu (često), sinkopu (povremeno) i ortostatsku/posturalnu hipotenziju ili zamagljen vid (često). Zbog toga, pacijenti na terapiji lekom Velcade, moraju biti oprezni pri vožnji ili rukovanju mašinama i treba im savetovati da ne voze i ne rukuju mašinama ako osećaju ove simptome (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ozbiljne neželjene reakcije koje su povremeno prijavljivane tokom terapije lekom Velcade uključuju srčanu insuficijenciju, sindrom lize tumora, plućnu hipertenziju, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, akutno difuzno infiltrativno oboljenje pluća i retko, autonomnu neuropatiju. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom terapije lekom Velcade su mučnina, dijareja, opstipacija, povraćanje, umor, pireksija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, periferna neuropatija (uključujući i senzornu), glavobolja, parestezija, smanjen apetit, dispneja, osip, *herpes zoster* i mijalgija.

Tabelarni sažetak neželjenih dejstava

Multipli mijelom

U tabeli 7 navedena su neželjena dejstva za koja istraživači smatraju da imaju bar moguću ili verovatnu uzročno- posledičnu povezanost sa upotrebom leka Velcade. Spisak neželjenih reakcija je zasnovan na integrisanim podacima dobijenim od 5476 pacijenata od kojih su 3996 bili lečeni lekom Velcade 1,3mg/m² i uključen u Tabelu 7.

Ukupno, lek Velcade je primenjen kod 3974 pacijenata sa multiplim mijelomom.

Neželjena dejstva su navedena prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je izražena kao: Veoma često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Veoma retko ($< 1/10000$), Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) uključujući pojedinačne prijave.

Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu.

Tabela 7 je napravljena upotrebom verzije 14.1 MedDRA.

U tabelu su takođe uključeni postmarketinški podaci koji nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima

Tabela 7: Neželjena dejstva kod pacijenata sa multiplom mijelomom lečenih lekom Velcade u kliničkim ispitivanjima, i sve neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda bez obzira na indikaciju[#]

Klasa sistema organa	Incidenca	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	često:	herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), pneumonija*, herpes simpleks*, gljivična infekcija*
	povremeno	infekcije*, bakterijske infekcije*, virusne infekcije*, sepsa* (uključujući septički šok), bronhopneumonija, herpes virus infekcija*, herpetični meningoencefalitis [#] , bakterijemija (uključujući stafilokoknu), čmičak, influenza, celulitis, infekcija povezana sa primenjenim medicinskim sredstvom, infekcija kože*, infekcija uha*, stafilokokna infekcija, infekcija zuba*
	retko	meningitis (uključujući bakterijski), infekcija Epstein-Barr virusom, genitalni herpes, tonzilitis, mastoiditis, sindrom postvirusnog umora
Neoplazme – benigne, maligne (uključujući ciste i polipe)	retko	maligna neoplazma, plazmocitna leukemija, karcinom renalnih ćelija, masa, gljivična mikoza, benigna neoplazma*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma često	trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	često	leukopenija*, limfopenija*
	povremeno	pancitopenija*, febrilna neutropenija, koagulopatija*, leukocitoza*, limfadenopatija, hemolitična anemija [#]

	retko	diseminovana intravaskularna koagulacija, trombocitoza*, sindrom hiperviskoznosti, poremećaj trombocita NDA, trombotička mikroangiopatija (uključujući trombocitopenijsku purpuru) [#] , oboljenja krvi NDN, hemoragijska diateza, limfocitna infiltracija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	angioedem [#] , hipersenzitivnost*
	retko	anafilaktički šok, amiloidoza, reakcija preosetljivosti posredovana imunim kompleksima Tip III
Poremećaj endokrinog sistema	povremeno	kušingov sindrom*, hipertireoidizam*, neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona
	retko	hipotireoidizam
Poremećaj metabolizma i ishrane	veoma često	smanjen apetit
	često	dehidracija, hipokalemija*, hiponatremija*, abnormalna koncentracija glukoze u krvi*, hipokalcemija*, abnormalnost enzima*
	povremeno	sindrom lize tumora, nemogućnost dobrog rasta*, hipomagnezijemija*, hipofosfatemija*, hiperkalijemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, abnormalna koncentracija mokraćne kiseline*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti
	retko	hipermagnezijemija*, acidoza, elektrolitni disbalans*, preopterećenost tečnostima, hipohloremija*, hipovolemija, hiperhloremija, hiperfosfatemija*, metabolički poremećaji, deficijencija vitamina B kompleksa, deficijencija vitamina B12, giht, povećan apetit, netolerancija alkohola
Psihijatrijski poremećaji	često	poremećaji raspoloženja*, anksioznost*, poremećaji spavanja*
	povremeno	mentalni poremećaji*, halucinacije*, psihotični poremećaji*, konfuzija*, uznemirenost
	retko	suicidalne ideacije*, poremećaj prilagođavanja, delirijum, smanjenje libida
Poremećaji nervnog sistema	veoma često	neuropatije*, periferna senzorna neuropatija, disestezija*, neuralgija*
	često	motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), vrtoglavica*, poremećaj ukusa*, letargija, glavobolja*
	povremeno	tremor, periferna senzo-motorna neuropatija, diskinezija*, poremećaji cerebelarne koordinacije i poremećaji ravnoteže*, oštećenje memorije (ne uključujući demenciju)*, encefalopatija*, sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije [#] , neurotoksičnost, epileptički napadi*, postherpetična neuralgija, poremećaj govora*, sindrom nemirnih nogu, migrena, ishijalgija, poremećaj pažnje, abnormalni refleksi*, parosmija
	retko	cerebralna hemoragija*, intrakranijalna hemoragija* (uključujući subarahnoidalnu)*, edem mozga, tranzitorni ishemijski atak, koma, disbalans

		autonomnog nervnog sistema, autonomna neuropatija, kranijalna paraliza*, paraliza*, pareza*, presinkopa, sindrom moždanog stabla, cerebrovaskularni poremećaji, lezija korena nerva, psihomotorna hiperaktivnost, kompresija kičmene moždine, nespecifični kognitivni poremećaji, motorna disfunkcija, nespecifični poremećaji nervnog sistema, radikulitis, balavljenje, hipotonija, Guillain-Barré-ov sindrom [#] , demijelinizirajuća polineuropatija [#]
Poremećaji oka	često	otok oka*, abnormalan vid*, konjunktivitis*
	povremeno	očna hemoragija*, infekcija očnog kapka*, halacion [#] , blefaritis [#] , zapaljenje oka*, diplopija, suve oči*, iritacija oka*, bol u oku, pojačano suzenje, iscedak iz oka
	retko	kornealna lezija*, egzoftalmus, retinitis, skotom, poremećaj oka (uključujući očni kapak) NDN, stečeno zapaljenje očnih žlezda, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija [#] , različiti stepeni oštećenja vida (do pojave slepila)*
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo*
	povremeno	disakuzija (uključujući tinitus)*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće i uključujući gluvoću), nelagodnost u ušima*
	retko	Hemoragija u uhu, vestibularni neuronitis, nespecifični poremećaji sluha
Kardiološki poremećaji	povremeno	tamponada srca [#] , kardio-pulmonarni zastoj*, kardijalna fibrilacija (uključujući atrijsku), srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju leve i desne komore)*, aritmije*, tahikardija*, palpitacije, angina pectoris, perikarditis (uključujući efuziju, perikardijalnu efuziju)*, kardiomiopatija*, ventrikularna disfunkcija*, bradikardija
	retko	atrijski fluter, infarkt miokarda*, atrioventrikularni blok*, kardiovaskularni poremećaji (kardiogeni šok), Torsade de pointes, nestablina angina, poremećaji srčane valvule*, insuficijencija koronarnih arterija, sinusni arrest
Vaskularni poremećaji	često	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija, hipertenzija*
	povremeno	cerebrovaskularni događaj [#] , duboka venska tromboza*, hemoragija*, tromboflebitis (površinski), cirkulatorni kolaps (hipovolemijski šok), flebitis, crvenilo*, hematoma (uključujući perirenalni)*, loša periferna cirkulacija*, vaskulitis, hiperemija (uključujući okularnu)*
	retko	periferna embolija, limfoedem, bledilo, eritromegalija, vazodilatacija, diskoloracija vena, insuficijencija vena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispnea*, epistaksa, infekcija gornjeg/donjeg respiratornog trakta*, kašalj*
	povremeno	plućna embolija, pleuralna efuzija, edem pluća (uključujući akutni), plućna alveolarna hemoragija [#] ,

		bronhospazam, hronična obstruktivna bolest pluća*, hipoksemija*, kongestija respiratornog trakta*, hipoksija, pleuritis*, štućanje, rinoreja, disfonija, vizing
	retko	respiratorni zastoj, akutni respiratorni distress sindrom, apnea, pneumotoraks, atelektaza, plućna hipertenzija, hemoptizija, hiperventilacija, ortopneja, pneumonija, respiratorna alkalozna, tahipneja, pulmonarna fibroza, bronhijalni poremećaji*, hipokapnija*, intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća, upala grla, suvo grlo, povećana sekrecija iz gornjih disajnih puteva, iritacija grla, sindrom kašlja gornjih respiratornih puteva
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, konstipacija
	često	gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, dispepsija, stomatitis*, abdominalna distenzija, orofaringealni bol*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni bol i bol u slezini)*, oralni poremećaji*, nadimanje
	povremeno	pankreatitis (uključujući hronični)*, hematemeza, oticanje usana*, gastrointestinalna opstrukcija (uključujući ileus), nelagodnost u abdomenu, oralne ulceracije*, enteritis*, gastritis*, gingivalno krvarenje, gastroezofagealni refluks*, kolitis (uključujući kolitis izazvan klostridijum difficile)*, ishemijski kolitis [#] , gastrointestinalna inflamacija*, disfagija, sindrom iritabilnog kolona, nespecifični gastrointestinalni poremećaj, obložen jezik, poremećaj motiliteta gastrointestinalnog trakta*, poremećaj pljuvačnih žlezda
	retko	akutni pankreatitis, peritonitis*, edem jezika*, ascites, ezofagitis, heilitis, fekalna inkontinencija, atonija analnog sfinktera, fekalom*, gastrointestinalna ulceracija i perforacija*, gingivalna hipertrofija, megakolon, rektalno pražnjenje, orofaringealni plikovi*, bolovi u usnama, peridontitis, analne fisure, izmena crevne dinamike, proktalgija, abnormalni feces
Hepatobilijarni poremećaji	često	abnormalnost enzima jetre*
	povremeno	hepatotoksičnost (poremećaji jetre), hepatitis*,olestaza
	retko	insuficijencija jetre, hepatomegalija, Budd-Chiari sindrom, citomegalovirusni hepatitis, hepatička hemoragija, holelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip*, pruritus*, eritem, suva koža
	povremeno	Multiformni eritem, urtikarija, akutna febrilna neutrofilna dermatoza, toksična erupcija kože, toksična epidermalna nekroliza [#] , Stevens-Johnson sindrom [#] , dermatitis*, poremećaji dlake*, petehije, ekhimoze, lezije kože, purpra, kožni noduli*,

		psorijaza, hiperhidroza, noćno znojenje, dekubitalni ulkus [#] , akne*, plikovi*, poremećaj pigmentacije*
	retko	reakcije na koži, Jessner-ova limfocitna infiltracija, palmarno-plantarni sindrom eritrodisestezijske, supkutana hemoragija, Livedo retikularis, induracija kože, papule, reakcija fotosenzitivnosti, seboreja, hladan znoj, nespecifični poremećaji kože, eritoza, kožni ulceri, poremećaj noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često	muskuloskeletni bol*
	često	spazam mišića*, bol u ekstremitetima, slabost mišića
	povremeno	grčevi u mišićima, otok zglobova, artritis*, ukočenost zglobova, miopatija*, osećaj težine
	retko	rabdomioliza, sindrom temporomandibularnog zgloba, fistula, tečnost u zglobovima, bol u vilici, poremećaj kostiju, infekcije i zapaljenja mišićnoskeletnog i vezivnog tkiva*, sinovijalna cista
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često	oštećenje bubrega*
	povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, hronična renalna insuficijencija*, infekcija urinarnog trakta*, znaci i simptomi poremećaja urinarnog trakta*, hematurija*, urinarna retencija, poremećaj mokrenja*, proteinurija, azotemija, oligurija*, polakiurija
	retko	iritacija mokraćne bešike
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	povremeno	vaginalna hemoragija, genitalni bol*, erektilna disfunkcija
	retko	poremećaji testisa*, zapaljenje prostate, poremećaj dojki kod žena, epididimalna osetljivost, epididimitis, pelvični bol, vulvalna ulceracija
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	retko	aplazija, gastrointestinalna malformacija, ihtioza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	pireksija*, umor, astenija
	često	edem (uključujući periferni), drhtavica, bol*, malaksalost*
	povremeno	pogoršanje opšteg fizičkog stanja*, edem lica*, reakcije na mestu primene*, poremećaji mukoze*, bol u grudima, poremećaji hoda, osećaj hladnoće, ekstravazacija*, komplikacije povezane sa kateterom*, promene u osećaju žeđi*, nelagodnost u grudima, osećaj promene telesne temperature*, bol na mestu primene*
	retko	smrt (uključujući iznenadnu), multiorganska insuficijencija, krvarenje na mestu primene*, hernija (uključujući hijatus herniju)*, poremećaj zarastanja, zapaljenje, flebitis na mestu primene*, osetljivost, ulkus, iritabilnost, ne-kardijalni bol u grudima, bol na mestu katetera, osećaj stranog tela
Ispitivanja	često	smanjenje telesne težine
	povremeno	hiperbilirubinemija*, abnormalne analize proteina*, povećanje telesne mase, abnormalni rezultati analize krvi*, povećan C reaktivni protein
	retko	abnormalni gasovi u krvi*, abnormalan EKG (uključujući produženi QT interval)*, abnormalan

		INR*, smanjen gastrički pH, povećana agregacija trombocita, povećanje troponina I, identifikacija virusa i serologija*, abnormalne analize urina*
Povrede, trovanja i procedurealne komplikacije	povremeno	pad, kontuzija
	retko	transfuziona reakcija, prelomi*, rigor*, povreda lica, povreda zgloba, opekotine*, laceracija, proceduralni bol, povrede zračenjem*
Hitne i medicinske procedure	retko	aktivacija makrofaga

NDN= nije drugačije naznačeno

*Grupisanje više od jednog medicinskog termina prema MedDra

#postmarketinška neželjena reakcija bez obzira na indikaciju

Mantle ćelijski limfom (MCL)

Bezbednosni profil leka Velcade kod 240 pacijenata sa MCL-om lečenih lekom Velcade u dozi od 1,3mg/m² u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP) u odnosu na 242 pacijenta lečenih rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom [R CHOP] je bio relativno konzistentan kao i kod pacijenata sa multiplim mijelomom sa glavnim razlikama koje su opisane ispod. Dodatne neželjene reakcije identifikovane sa upotrebom kombinovane terapije (VcR-CAP) su bile hepatitis B infekcija (<1%) i ishemija miokarda (1,3%). Slična incidenca ovih događaja u obe terapijske grupe, ukazale su da se ove neželjene reakcije ne mogu pripisati samo leku Velcade. Značajne razlike u studijama kod populacije pacijenata sa MCL u odnosu na pacijente sa multiplim mijelomom su bile $\geq 5\%$ veća incidenca hematoloških neželjenih reakcija (netropenija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, limfopenija), periferna senzorna neuropatija, hipertenzija, pireksija, pneumonija, stomatitis i poremećaji maljavosti.

Neželjene reakcije koje su identifikovane sa $\geq 1\%$ incidence, slične ili veće incidence u grupi VcR-CAP i u najmanju ruku mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa komponentama VcR-CAP grupe, su navedeni u Tabeli 8 ispod. Takođe su uključene neželjene reakcije identifikovane u VcR-CAP grupi koje od strane istraživača smatrane najmanje mogućom ili verovatnom uzročnom povezanošću sa lekom Velcade na osnovu istorijskih podataka u ispitivanjima sa multiplim mijelomom.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA konvenciji o učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je izražena kao: Veoma često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Veoma retko ($< 1/10000$), Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) uključujući pojedinačne prijave.

Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu.

Tabela 8 je napravljena upotrebom verzije 16 MedDRA.

Tabela 8: Neželjene reakcije kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom koji su lečeni VcR-CAP u kliničkom ispitivanju

Klasa sistema organa	Incidenca	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Veoma često	pneumonija*
	Često	sepsa* (uključujući septički šok), herpes zoster (uključujući i diseminovani i oftalmički oblik), herpes virus infekcija*, bakterijske infekcije*, infekcije gornjeg i donjeg respiratornog trakta*, gljivična infekcija*, herpes simpleks*
	Povremeno	hepatitis B, infekcija*, bronhopneumonija

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	trombocitopenija*, febrilna neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Povremeno	pancitopenija*
Poremećaji imunskog sistema	Često	hipersenzitivnost*
	Povremeno	anafilaktička reakcija
Poremećaj metabolizma i ishrane	Veoma često	smanjen apetit
	Često	hipokalijemija*, abnormalna koncentracija glukoze u krvi*, hiponatremija*, dijabetes melitus*, retencija tečnosti
	Povremeno	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	Često	poremećaji spavanja*
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	periferna senzorna neuropatija, disestezija* neuralgija*
	Često	neuropatija*, motorna neuropatija*, gubitak svesti (uključujući sinkopu), encefalopatija*, periferna senzomotorna neuropatija, vrtoglavica*, poremećaj ukusa*, autonomna neuropatija
	Povremeno	disbalans autonomnog nervnog sistema
Poremećaji oka	Često	abnormalan vid*
Poremećaji uha i labirinta	Često	disakuzija (uključujući tinitus)*
	Povremeno	vertigo*, oštećenje sluha (do pojave gluvoće i uključujući gluvoću)
Kardiološki poremećaji	Često	kardijalna fibrilacija (uključujući atrijalnu), aritmija*, srčana insuficijencija (uključujući insuficijenciju leve i desne komore)*, ishemija miokarda, ventrikularna disfunkcija*
	povremeno	kardiovaskularni poremećaji (kardiogeni šok)
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	često	dispnea*, kašalj*, štucanje
	Povremeno	akutni respiratorni distress sindrom, plućna embolija, pneumonitis, plućna hipertenzija, edem pluća (uključujući akutni)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	simptomi mučnine i povraćanja*, dijareja*, stomatitis*, konstipacija
	Često	gastrointestinalna hemoragija (uključujući mukoznu)*, abdominalna distenzija, dispepsija, orofaringealni bol*, gastritis*, oralne ulceracije*, nelagodost u abdomenu, disfagija, gastrointestinalna inflamacija*, abdominalni bol (uključujući gastrointestinalni i slezinski bol), poremećaji u ustima*
	Povremeno	kolitis (uključujući i kolitis izazvan Clostridium difficile)*
Hepatobilijarni poremećaj	Često	hepatotoksičnost (poremećaji jetre)
	Povremeno	insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	poremećaji maljavosti*
	Često	pruritus*, dermatitis*, osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	spazam mišića*, muskuloskeletni bol*, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	infekcija urinarnog trakta*

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	pireksija*, umor, astenija
	Često	edem (uključujući periferni), drhtavica, bol na mestu primene*, malaksalost*
Ispitivanja	Često	Hiperbilirubinemija*, abnormalne analize proteina*, smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase

*Grupisanje više od jednog termina na osnovu MeDRA

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija virusa herpes zoster

Multipli mijelom

Antivirusna profilaksa je primenjena kod 26% pacijenata koji primaju Vc+M+P. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima koji su primali Vc+M+C ali ne i antivirusnu terapiju je bila 17% dok se kod osoba koji su primale i antivirusnu terapiju herpes zoster javio u 3% slučajeva.

Mantle ćelijski limfom

Antivirusna profilaksa je primenjena kod 137 od 240 pacijenata (57%) u VcR-CAP grupi. Incidenca javljanja herpes zoster virusa među pacijentima VcR-CAP grupe je bila 10,7% za pacijente koji nisu primali antivirusnu terapiju u odnosu na 3,6% za pacijente koji su je dobili (videti odeljak 4.4).

Hepatitis B virus (HBV)- reaktivacija i infekcija

Mantle ćelijski limfom

HBV infekcija sa smrtnim ishodom se javila kod 0,8% (n=2) pacijenata u grupi koja nije primala lek Velcade (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon; R-CHOP) i 0,4% (n=1) pacijenata u grupi koja je primala lek Velcade u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP). Ukupna incidenca hepatitis B infekcije je bila slična kod pacijenata koji su primali VcR-CAP terapiju ili R-CHOP terapiju (0,8% naspram 1,2%).

Periferna neuropatija u kombinovanim režimima doziranja

Multipli mijelom

U ispitivanjima u kojima je Velcade primenjen kao indukciona terapija u kombinaciji sa deksametazonom (studija IFM-2005-01), i talidomidom-deksametazonom (studija MMY-3010), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja je predstavljena u tabeli u nastavku:

Tabela 9: Incidenca periferne neuropatije tokom indukciono terapije po toksičnosti i prekid terapije zbog periferne neuropatije

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Incidenca PN (%)				
Svi stepeni PN	3	15	12	45
≥ Stepen 2 PN	1	10	2	31
≥ Stepen 3 PN	< 1	5	0	5
Prestanak terapije zbog PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristin, doxorubicin, deksametazon; VcDx=Velcade, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; VcTDx=Velcade, talidomid, deksametazon; PN=periferna neuropatija

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

Mantle ćelijski limfom

U kliničkom ispitivanju LYM-3002 u kojem je Velcade primenjen sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (R-CAP), incidenca periferne neuropatije u kombinovanim režimima doziranja je predstavljena u tabeli u nastavku:

Tabela 10: Incidenca periferne neuropatije u kliničkom ispitivanju LYM-3002 prema toksičnosti i prekidu terapije zbog periferne neuropatije

	<u>VcR-CAP</u> (N=240)	<u>R-CHOP</u> (N=242)
Incidenca PN (%)		
Svi stepeni PN	30	29
≥ Stepen 2 PN	18	9
≥ Stepen 3 PN	8	4
Prestanak terapije zbog PN (%)	2	<1

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

Periferna neuropatija uključuje sledeće termine: periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, periferna motorna neuropatija, i periferna senzomotorna neuropatija

Stariji pacijenti sa MCL

U grupi pacijenata koji su primali VcR-CAP, 49% i 10,4% je bilo starosti 65-74 godina i starosti ≥ 75 godina. Iako su pacijenti starosti ≥ 75 godina iz obe grupe (VcR-CAP i R-CHOP) lošije podnosili terapiju, ozbiljni neželjeni događaji su bili 68% u grupi sa VcR-CAP u odnosu na 42% u R-CHOP grupi.

Značajne razlike u bezbednosnom profilu leka Velcade kao monoterapije, primenjenog supkutano u odnosu na intravensku primenu:

U Fazi III ispitivanja pacijenata koji su primali lek Velcade supkutano u odnosu na intravensku primenu, pacijenti koji su primali lek supkutano su imali 13% manju ukupnu incidencu urgentnih neželjenih reakcija koje su bile stepena 3 ili većeg stepena toksičnosti, i 5% manju incidencu ukidanja terapije lekom Velcade. Ukupna incidenca javljanja dijareje, gastrointestinalnog i abdominalnog bola, astenična stanja, infekcije gornjeg respiratornog trakta i periferne neuropatije bila je 12-15% manja u grupi koja je dobijala lek supkutano u odnosu na grupu koja je primala lek intravenski. U dodatku, incidenca periferne neuropatije stepena 3 ili većeg je bila 10% manja, a ukidanje leka zbog periferne neuropatije je bilo 8% manje u grupi koja je dobijala lek supkutano u odnosu na grupu koja je lek primala intravenski.

Šest procenata pacijenata je imalo neželjene reakcije na mestu supkutane primene leka, najčešće crvenilo. Medijana vremena, za koje su se povukla neželjena dejstva, je iznosila 6 dana, prilagođavanje doze se izvršilo kod 2 pacijenta. Dva (1%) pacijenta su imala teške reakcije; 1 slučaj svraba i 1 slučaj crvenila.

Incidenca smrtnog ishoda je bila 5% u grupi koja je dobijala lek supkutano, a u grupi koja je lek primala intravenski je bila 7%. Incidenca smrtnog ishoda zbog "progresije bolesti" je bila kod 18% pacijenata koji su primali lek supkutano u odnosu na 9% u grupi koja je lek primala intravenski.

Ponovljeno lečenje kod pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma

U kliničkoj studiji, u kojoj je lek Velcade ponovo primenjen kod 130 pacijenata sa relapsom multiplog mijeloma a koji su prethodno imali najmanje parcijalan odgovor na režimu lečenja koji je uključivao lek Velcade, najčešće prijavljeni neželjeni efekti svih stepena javili su se kod najmanje 25% pacijenata i bili su trombocitopenija (55%), neuropatija (40%), anemija (37%), dijareja (35%) i konstipacija (28%). Periferna neuropatija svih gradusa i periferna neuropatija gradusa ≥ 3 bila je primećena kod 40% odnosno 8,5 pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod pacijenata je prekomerno doziranje, koje je bilo veće od dvostruke preporučene doze, bilo povezano sa nastankom simptomatske hipotenzije i trombocitopenije sa fatalnim ishodom. Videti odeljak 5.3 o prekliničkim farmakološkim ispitivanjima kardiovaskularne bezbednosti.

Ne postoji nijedan poznat specifičan antidot za lek Velcade. U slučaju predoziranja, treba pratiti vitalne znake pacijenta i primeniti odgovarajuće suportivne mere kako bi se održao krvni pritisak (na primer, dati tečnost, vazokonstriktore i/ili inotropna sredstva) i telesna temperatura (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; Ostali antineoplastici

ATC šifra: L01XG01

Mehanizam dejstva

Bortezomib je inhibitor proteazoma. Specifično je sintetisan da inhibira himotripsinu sličnu aktivnost kod proteazoma 26S u ćelijama sisara. Proteazom 26S je veliki proteinski kompleks koji razgrađuje ubikvitinirane proteine. Putanja ubikvitin-proteazom igra veoma značajnu ulogu u usklađivanju razgradnje specifičnih proteina, čime održava homeostazu u ćeliji. Inhibicija proteazoma 26S sprečava ovu ciljnu proteolizu i deluje na višestruke signalne kaskade unutar ćelije, što na kraju rezultira smrću tumorske ćelije.

Bortezomib je visoko selektivan za proteazom. Pri koncentracijama od 10 mikromolova, bortezomib ne inhibira nijedan od brojnih ispitivanih receptora i proteaza i selektivniji je više od 1500 puta za proteazom nego za njegov sledeći poželjan enzim. Kinetika inhibicije proteazoma je procenjena *in vitro*, i pokazalo se da se bortezomib disocira iz proteazoma sa $t_{1/2}$ od 20 minuta, što pokazuje da je inhibicija proteazoma bortezomibom reverzibilna.

Inhibicija proteazoma posredovana bortezomibom deluje na tumorske ćelije na više načina, uključujući, iako to nije jedini način, smanjenje regulatornih proteina koji kontrolišu progresiju ćelijskog ciklusa i aktiviranje nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B). Inhibicija proteazoma za rezultat ima zaustavljanje ćelijskog ciklusa i apoptozu. NF- κ B je transkripcioni faktor čija je aktivacija potrebna za mnoge aspekte tumorogeneze, uključujući rast ćelija i preživljavanje, angiogenezu, interakcije između ćelija i metastaziranje. Kod mijeloma, bortezomib utiče na sposobnost ćelija mijeloma da stupaju u interakciju sa mikrookruženjem koštane srži.

Eksperimenti su pokazali da je bortezomib citotoksičan za niz vrsta tumorskih ćelija i da su tumorske ćelije osjetljivije na pro-apoptične efekte inhibicije proteazoma nego zdrave ćelije. Bortezomib dovodi do smanjenja rasta tumora *in vivo* kod mnogih prekliničkih modela tumora, uključujući i multipli mijelom.

Podaci dobijeni iz *in vitro*, *ex-vivo* i animalnih modela ispitivanja sa bortezomibom ukazuju na povećanu osteoplastnu diferencijaciju i aktivnost kao i inhibiciju osteoklastne funkcije. Ovi efekti su posmatrani kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su imali i uznapredovalo osteolitičko oboljenje i lečeni su bortezomibom.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom

Prospektivno, multicentrično, randomizovano (1:1), otvoreno kliničko ispitivanje faze III (MMY-3002 VISTA) u koje je uključeno 682 pacijenta sprovedeno je radi utvrđivanja da li lek Velcade (1,3mg/m² primenjen intravenski) u kombinaciji sa melfalanom (9mg/m²) i prednizonom (60mg/m²) dovodi do usporavanja TTP- vremena do progresije u poređenju sa melfalanom (9mg/m²) i prednizonom (60mg/m²) kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma koji prethodno nisu lečeni. Terapija je primenjivana maksimalno u 9 ciklusa (oko 54 nedelje), a prekidana je i ranije ukoliko je dolazilo do napredovanja bolesti ili ukoliko je toksičnost bivala neprihvatljiva. Medijana starosti pacijenata u kliničkom ispitivanju je bila 71 godinu, 50% su bili muškarci, 88% su bili pripadnici bele rase, a prosečan Kamofsky performance status skor pacijenata je bio 80. Pacijanti su imali IgG/IgA/ mijelome lakih lanaca u 63%/25/8%, prosečno hemoglobin je bio 105g/L a prosečno broj trombocita 221,5x10⁹/L. Slične proporcije pacijenata su imale klirens kreatinina $\leq$ 30mL/min (3% u svakoj grupi)

U trenutku prethodno vremenski određene privremene (interim) analize podataka, primarni parametar praćenja i vreme do progresije je postignut, a pacijentima iz grupe M+P ponuđena je terapija Vc+M+P. Medijana vremena praćenja je iznosilo 16,3 meseci. Finalno ažuriranje podataka o preživljavanju je urađeno nakon medijane vremena praćenja od 60,1 meseci. Statistički značajna razlika u preživljavanju u korist Vc+M+P terapijske grupe (HR= 0,695; p= 0,00043) je dobijena uprkos narednim terapijama koje su uključivale lek Velcade. Medijana vremena preživljavanja u terapijskoj grupi koja je primala Vc+M+P bila je 56,4 meseci u poređenju sa 43,1 mesec u grupi koja je primala M+P. Rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11 – Rezultati efikasnosti dobijeni finalnim ažuriranjem podataka o preživljavanju u kliničkom ispitivanju VISTA

Parametar praćenja efikasnosti	Vc+M+P n=344	M+P n=338
TTP-vreme do progresije – Događaji n (%)	101 (29)	152 (45)
Medijana ^a (95% CI)	20,7 mes (17,6; 24,7)	15,0 mes (14,1; 17,9)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-vrednost ^c	0,000002	

Parametar praćenja efikasnosti	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Preživljavanje bez progresije		
Događaji n (%)	135 (39)	190 (56)
Medijana ^a (95% CI)	18,3 mes (16,6; 21,7)	14,0 meseci (11,1; 15,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-vrednost ^c	0,00001	
Ukupno preživljavanje *		
Događaji (smrtnost) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medijana ^a (95%CI)	56,4 mes (52,8; 60,9)	43,1 (35,3; 48,3)
<i>Hazard ratio</i> ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-vrednost ^c	0,00043	
Stepen odgovora populacija ^e n = 668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-vrednost ^d	<10 ⁻¹⁰	
Smanjenje M-proteina u serumu populacija ^g n=667	n=336	n=331
≥90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Vreme (koje protekne) do prvog odgovora kod CR + PR		
Medijana	1,4 meseci	4,2 meseci
Prosečno^a trajanje odgovora		
CR ^f	24,0 meseci	12,8 meseci
CR + PR ^f	19,9 meseci	13,1 meseci
Vreme do naredne terapije		
Događaji n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medijana ^a (95% CI)	27,0 meseci (24,7; 31,1)	19,2 meseci (17,0; 21,0)
<i>Hazard ratio</i> ^b (HR) ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-vrednost ^c	<0,000001	

^a Kaplan-Meier-ova procena.

^b procena *hazard ratio* (HR) zasniva se na Cox-ovom proporcionalnom modelu rizika prilagođenom faktorima stratifikacije: beta –2-mikroglobulinu, albuminu i regionu. Vrednost HR manja od 1 ukazuje na prednost primene VMP.

^c Nominalna p-vrednost zasnovana na stratifikovanom log-rank testu prilagođenom za faktore stratifikacije: beta-2-mikroglobulin, albumin i region.

^d p-vrednost za stepen odgovora RR (CR+PR) iz Cochran-Mantel-Haenszel-ovog hi-kvadrat testa prilagođenog za faktore stratifikacije.

^e Populacija ispitanika kod kojih je postignut odgovor na terapiju uključuje pacijente kod kojih je bolest bila merljiva na početku ispitivanja.

^f CR=potpuni odgovor (complete response); PR=delimičan odgovor (partial response), EBMT kriterijumi

^g svi randomizovani ispitanici sa sekretornom formom

*Ažuriranje podataka na osnovu medijane vremena praćenja 60,1 meseci.

CI=interval pouzdanosti

Pacijenti koji su kvalifikovani da se podvrgnu transplantaciji matičnih ćelija

Dva randomizovana, otvorena, multicentična ispitivanja Faze III (IFM-2005-01, MMY-3010) su sprovedena da bi se pokazala bezbednost i efikasnost leka Velcade u dvostrukim i trostrukim kombinacijama sa drugim hemioterapeutskim lekovima kao indukciona terapija pre transplantacije matičnih ćelija kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom.

U ispitivanju IFM-2005-01, lek Velcade je kombinovan sa deksametazonom (VcDx, n=240) u uporedjenju sa vinkristin-doksorubicin-deksametazonom (VDDx, n=242). Pacijenti u VcDx grupi su primali četiri 21. dnevna ciklusa, svaki ciklus se sastojao od leka Velcade (1,3mg/m² primenjen intravenski dva puta nedeljno u danima 1,4,8 i 11) i oralnim deksametazonom (40mg na dan u danima 1 do 4 i danima 9 do 12, u ciklusima 1 i 2 i u danima 1 do 4 u ciklusima 3 i 4).

Autologna transplantacija matičnih ćelija je urađena kod 198 (82%) pacijenata u VDDx grupi i kod 208 (87%) pacijenata u VcDx grupi; većina pacijenata je bila podvrgnuta jednoj transplantaciji. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile slične u obe terapijske grupe. Medijana starosti pacijenata u studiji je iznosila 57 godina, 55% su bili muškarci i 48% pacijenata su imali visok citogenetski rizik. Medijana dužine trajanja terapije je bila 13 nedelja za VDDx grupu i 11 nedelja za VcDx grupu. Medijana broja ciklusa koje su primile obe grupe je bila 4 ciklusa. Primarni parametar praćenja efikasnosti ispitivanja je bio postindukcioni stepen odgovora (CR +nCR). Statistički značajna razlika (CR+nCR) je bila zabeležena u korist grupe koja je dobijala lek Velcade u kombinaciji sa deksametazonom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali postindukcione i posttransplantacione stepene odgovora (CR + nCR, CR+nCR+VGPR +PR), vreme preživljavanja bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljeni u tabeli 12.

Tabela 12. Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja IFM-2005-01

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

CI=interval pouzdanosti, CR= kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; ITT=populacija pacijenata sa namerom za lečenje, RR= stepen odgovora; Vc=Velcade; VcDx=

Velcade, deksametazon; VDDx=vinkristin, doksorubicin, deksametazon; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor; PR=parcijalni odgovor, OR= odnos verovatnoća.

* Primarni parameter praćenja

^a OR se zasniva na Mantel-Haenszel- ovoj proceni uobičajenog odnosa verovatnoća prilagođenog za stratifikovane tabele; p-vrednost zasnovana na Cochran-Mantel-Haenszel-ovom testu

^b Odnosi se na stepen odgovora nakon druge transplantacije za ispitanike kod kojih je rađena druga transplantacija (42/240 (18%) u VcDx grupi i 52/242 (21%) u VDDx grupi.

Napomena: An OR < 1 indikuje prednost za indukcionu terapiju koja sadrži Vc.

U kliničkom ispitivanju MMY-3010, indukciona terapija sa lekom Velcade u kombinaciji sa talidomidom i deksametazonom (VcTDx, n=130) je upoređivana sa terapijom talidomid-deksametazon (TDx, n=127). Pacijenti u VcTDx grupi su primali šest 4-nedeljnih ciklusa, pri čemu se svaki sastojao od leka Velcade (1,3mg/m² primenjen dva puta nedeljno danima 1,4,8 i 11 pri čemu je sledio 17 dnevni period bez leka od 12. dana do 28. dana), deksametazona (40mg primenjen per os u danima 1 do 4 i danima 8 do 11) i talidomida (primenjen per os 50mg dnevno u danima 1-14, povećan na 100mg u danima 15 do 28 i nakon toga 200mg dnevno).

Autologa transplantacija matičnih ćelija je urađena kod 105 (81%) pacijenata u VcTDx grupi i kod 78(61%) pacijenata u TDx grupi. Demografske i osnovne karakteristike bolesti pacijenata su bile slične u obe terapijske grupe. Pacijenti u grupi VcTDx su imali medijanu starosti 57 godina u odnosu na grupu TDx koja je imala medijanu 56 godina, 99% prema 98% su bili pripadnici bele rase, i 58% prema 54% su bili muškarci. U VcTDx grupi 12% pacijenata je bilo klasifikovano kao citogenetski visoko rizično, dok je visok rizik imalo 16% pacijenata u TDx grupi. Medijana dužine trajanja terapije je bila 24 nedelje, medijana broja primljenih terapijskih ciklusa je bio 6,0 i bio je konzistentan u terapijskim grupama.

Primarni parametri praćenja efikasnosti ovog kliničkog ispitivanja su bili postindukcioni i posttransplantacioni stepeni odgovora (CR+nCR). Statistički značajna razlika u CR+nCR je zabeležena u korist grupe koja je primala lek Velcade u kombinaciji sa deksametazonom i talidomidom. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti su uključivali preživljavanje bez progresije i ukupno preživljavanje. Glavni rezultati efikasnosti su predstavljeni u tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja MMY-3010

Parametri praćenja	VcTDx	TDx	Ukupan odgovor (OR); 95% CI; P vrednost ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populacija)	N=127(ITT populacija)	
*Stepen odgovora(RR) (nakon indukcije) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
*Stepen odgovora(RR) (nakon transplantacije) CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI=interval pouzdanosti, CR= kompletan odgovor; nCR- skoro kompletan odgovor; ITT= namera za lečenje; RR= stepen odgovora; Vc=Velcade; VcTDx= Velcade, talidomid, deksametazon; TDx=talidomid, deksametazon; PR=parcijalni odgovor; OR= stepen ukupnog odgovora

* Primarni parameter praćenja

^a OR se zasniva na Mantel-Haenszel- ovoj proceni uobičajenog odnosa verovatnoća prilagođenog za stratifikovane tabele; p-vrednost zasnovana na Cochran-Mantel-Haenszel-ovom testu

Napomena: OR < 1 indikuje prednost za indukcionu terapiju koja sadrži Vc.

Klinička efikasnost kod pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom

Bezbednost i efikasnost leka Velcade (primenjivan intravenski) procenjivane su u dva klinička ispitivanja sa preporučenom dozom od 1,3 mg/m²: randomizovana, komparativna studija faze III, (APEX), u odnosu na deksametazon (Dex), kod 669 pacijenata sa relapsom ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1-3 linije terapije i studija faze II sa jednom grupom od 202 pacijenta sa relapsom multiplog mijeloma i refraktornim multiplim mijelomom, koji su prethodno primili najmanje dve linije terapije, a u toku poslednje bolesti je napredovala.

U studiji faze III, terapija lekom Velcade značajno je produžila vreme do progresije bolesti, značajno je produžila preživljavanje i značajno je povećala stopu odgovora, u poređenju sa terapijom deksametazonom (videti Tabelu 14), kod svih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su primili jednu prethodnu liniju terapije. Kao rezultat prethodno planirane međuanalize, grupa koja je primala deksametazon je obustavljena na preporuku komiteta za praćenje podataka i svim pacijentima randomizovanim da primaju deksametazon je tada ponuđen lek Velcade, bez obzira na status bolesti. Usled ovog ranog prelaska, medijana vremena praćenja kod preživelih pacijenata iznosi 8,3 meseca. I kod pacijenata koji su bili refraktorni na poslednju prethodnu terapiju i kod onih koji nisu bili refraktorni, ukupno preživljavanje je bilo značajno duže a procenat odgovora je bio značajno veći u grupi koja je primala lek Velcade.

Od 669 uključenih pacijenata, 245 (37%) bili su stari 65 godina ili više. Parametri odgovora kao i vreme do progresije bolesti su ostali značajno bolji kod leka Velcade nezavisno od godina starosti. Bez obzira na nivoe beta 2-mikroglobulina na početku, svi parametri praćenja efikasnosti (vreme do progresije bolesti i ukupno preživljavanje, kao i procenat odgovora) bili su značajno poboljšani u grupi koja je primala lek Velcade.

U refraktornoj populaciji u studiji faze II, odgovor je procenjivao nezavisni odbor, a kriterijumi za odgovor su preuzeti od Evropske grupe za transplantaciju kostne srži (European Bone Marrow Transplant Group). Medijana preživljavanja svih uključenih pacijenata iznosila je 17 meseci (opseg <1 do 36+ meseci). Ovo preživljavanje je bilo veće od medijane preživljavanja od šest do devet meseci koje su predvideli konsultanti- klinički istraživači za sličnu populaciju pacijenata. Prema rezultatima multivarijatne analize, stepen odgovora nije zavisio od vrste mijeloma, opšteg stanja pacijenta, delecije hromozoma 13, kao ni od broja i vrste prethodnih terapija; kod pacijenata koji su prethodno lečeni sa 2 do 3 linije terapije, stepen odgovora bio je 32% (10/32), a kod pacijenata koji su primili više od 7 prethodnih linija terapije, stepen odgovora iznosio je 31% (21/67).

Tabela 14: Rezime ishoda iz kliničkih ispitivanja faze III (APEX) i faze II

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Svi pacijenti		1 prethodna linija terapije		>1 prethodne linije terapije		≥ 2 prethodne linije terapije
Događaji vezani za vreme	Velcade n=333^a	Dex n=336^a	Velcade n=132^a	Dex n=119^a	Velcade n=200^a	Dex n=217^a	Velcade n=202^a
Vreme do progresije, dani	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86,128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105,191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84,107]	210 [154, 281]

[95% CI]							
1 godišnje preživljavanje % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<u>Najbolji odgovor (%)</u>	Velcade n=315^c	Dex n=312^c	Velcade n=128	Dex n=110	Velcade n=187	Dex n=202	Velcade n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) _b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) _b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medijana trajanja odgovora dani (meseći)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189(6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Vreme do odgovora CR + PR (dani)	43	43	44	46	41	27	38*

^aITT populacija (Intent to Treat Population)

^bp-vrednost iz stratifikovanog log-rank testa; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu prethodnih terapija; p<0,0001

^cPopulacija koja reaguje uključuje pacijente koji su na početku imali merljivu bolest i koji su primili najmanje 1 dozu proučavanog leka.

^dp-vrednost iz Cochran-Mantel-Haenszel *hi*-kvadrat testa podešenog u smislu faktora stratifikacije; analiza po liniji terapije isključuje stratifikaciju u smislu terapijske istorije

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

NA = ne primenjuje se, NE = nije procenjeno

TTP = vreme do progresije

CI = interval pouzdanosti

Vc=Velcade; Dex=deksametazon

CR – kompletna remisija; nCR – nekompletna remisija;

PR – delimičan odgovor; MR – minimalan odgovor

U studiji faze II, pacijenti koji nisu postigli optimalnu reakciju na terapiju samo lekom Velcade bili su u stanju da prime veliku dozu deksametazona u kombinaciji sa lekom Velcade.

Protokol je omogućavao pacijentima da primaju deksametazon ukoliko su imali reakciju manju od optimalne na terapiju samo lekom Velcade. Ukupno 74 pacijenta koje je bilo moguće procenjivati primali su deksametazon u kombinaciji sa lekom Velcade. Osamnaest procenata pacijenata postigli su, ili su imali poboljšanu reakciju (MR (11%) ili PR (7%)) sa kombinovanim lečenjem.

Klinička efikasnost supkutane primene leka Velcade kod pacijenata sa relapsnim/refraktornim multiplim mijelomom

Otvorenim randomiziranim ne-inferiornim kliničkim ispitivanjem Faze III upoređivana je efikasnost i bezbednost supkutane primene u odnosu na intravensku primenu leka VLECADE. U ovo ispitivanje je bilo uključeno 222 pacijenta sa relapsnim/refraktornim mijelomom, koji su bili randomizirani u odnosu 2:1 da primaju 1,3mg/m² leka Velcade ili supkutanim ili intravenskim putem 8 ciklusa. Pacijentima koji nisu dostigli optimalni odgovor (manje od kompletnog odgovora (CR)), kada su dobijali lek Velcade tokom 4 ciklusa, bilo je dozvoljeno da primaju deksametazon 20mg dnevno, dan pre i dan posle primene leka Velcade. Pacijenti koji su na početku imali stepen ≥ 2 periferne neuropatije ili broj trombocita <50000/mikrolitar su bili isključeni. Kod ukupno 218 pacijenata bila je moguća procena odgovora.

Ovo ispitivanje je dostiglo primarni parametar praćenja ne-inferiornosti za kompletan odgovor (CR+PR) nakon 4 ciklusa kada je lek Velcade primenjivan kao monoterapija i supkutano i za intravensku primenu, 42% u obe grupe. U dodatku, sekundarni odgovori i vreme da se dostigne cilj u efikasnosti su bili konzistentni i za supkutanu i intravensku primenu (Tabela 15).

Tabela 15: Sažetak analize efikasnosti upoređujući supkutani i intravenski način primene leka Velcade

	Velcade intravenska primena	Velcade supkutana primena
Populacija kod koje je procenjen odgovor	n=73	n=145
Stepen odgovora(RR) u 4 ciklusu n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-value ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Stepen odgovora(RR) u 8 ciklusu n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-value ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Intent to Treat Population^b	n=74	n=148
TTP-vreme do progresije, meseci	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Hazard ratio (HR) (95% CI) ^c	0,839 (0,564; 1,249)	
p-value ^d	0,38657	
Vreme do progresije, meseci	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Hazard ratio (HR) (95% CI) ^c	0,824 (0,574; 1,183)	
p-value ^d	0,295	
1 godišnje preživljavanje (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^ap-vrednost za ne-inferiornu hipotezu u kojoj je SC primena održava najmanje 60% stepena odgovora IV primene

^b222 ispitanika je bilo uključeno u studiju, 221 ispitanik je bio lečen lekom Velcade

^c Procena *Hazard ratio* (HR) je zasnovana na Cox modelu, prilagođena stratifikacijskim faktorima: ISS postavka i broj prethodnih linja

^d Log rank test prilagođen stratifikacijskim faktorima: ISS postavka i broj prethodnih linja

^e Medijana trajanja praćenja je bila 11,8 meseci

Lek Velcade u kombinovanoj terapiji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom (ispitivanje DOXIL MMY-3001)

Randomizovano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze III sa paralelnim grupama je sprovedeno je kod 646 pacijenata i poredilo je bezbednost i efikasnost leka Velcade sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom u odnosu na monoterapiju lekom Velcade kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su dobijali prethodno najmanje jedan terapijski protokol i koji nisu progredirali tokom uzimanja terapije zasnovane na antraciklinima. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo vreme do progresije (TTP) dok su sekundarni parametri praćenja efikasnosti bili ukupno preživljavanje (OS) ili ukupni stepen odgovora ORR (CR +PR), koristeći kriterijume EBMT grupe (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*).

Protokolom definisana interim analiza (zasnovana na 249 TTP događaja) je bila okidač za prevremeni završetak ispitivanja efikasnosti. Ova interim analiza je pokazala da se TTP rizik smanjio za 45% (95% CI; 29-57%, $p < 0,0001$) kod pacijenata koji su lečeni kombinovanom terapijom sa lekom Velcade i pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom. Medijana TTP je bila 6,5 meseci za pacijente koji su dobijali lek Velcade kao monoterapiju u odnosu na 9,3 meseca kod pacijenata koji su dobijali kombinovanu terapiju sa lekom Velcade i lipozomalnim doksorubicinom. Ovim rezultatima, mada ne završenim, konstituisana je protokolom definisana finalna analiza.

Finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) izvršena nakon medijane vremena praćenja od 8,6 godina je pokazala da nema značajne razlike u ukupnom preživljavanju (OS) između ove dve grupe. Medijana vremena preživljavanja (OS) u grupi pacijenata koja je primala Velcade kao monoterapiju je bilo 30,8 meseci (95%CI; 25,2-36,5 meseci) i 33,0 meseci (95% CI; 28,9-37,1 meseci) u grupi pacijenata koja je primala lek Velcade u kombinovanoj terapiji sa pegilovanim lipozomalnim doksorubicinom.

Lek Velcade u kombinovanoj terapiji sa deksametazonom

U nedostatku studija u kojima se direktno poredi terapija lekom Velcade sa kombinovanom terapijom Velcade deksametazon kod pacijenata sa progresivnim multiplim mijelomom, urađena je statistička analiza uporednih parova (*matched-pair analysis*) sa ciljem da se uporede rezultati iz nerandomizovane grupe pacijenata koji su primali Velcade sa deksametazonom (otvoreno ispitivanje faze II, MMY-2045) u grupama pacijenata koji bili lečeni lekom Velcade kao monoterapijom u različitim randomizovanim studijama faze III (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001), u istoj indikaciji.

Analiza uporednih parova je statistička metoda u kojoj se pacijenti u terapijskoj grupi (npr. lek Velcade u kombinaciji sa deksametazonom) i pacijenti u komparativnoj grupi (npr. lek Velcade) učine uporedivim u uzimajući u obzir varijabilne faktore pri čemu se pacijenti individualno uparuju. Na ovaj način se minimiziraju efekti uočenih promenljivih faktora kada se procenjuju efekti terapije uz upotrebu nerandomizovanih podataka.

Sto dvadeset sedam parova pacijenata je identifikovano. Analiza je pokazala poboljšanje ORR (CR+PR) (odds odnos 3,769; 95% CI 2,045-6,947; $p < 0,001$) PFS (*hazard ratio* 0,511; 95% CI 0,309-0,845; $p = 0,008$), TTP (*hazard ratio* 0,385; 95% CI 0,212-0,698; $p = 0,001$) za lek Velcade u kombinaciji sa deksametazonom u odnosu na monoterapiju lekom Velcade.

Dostupne su ograničene informacije o ponovljenom lečenju relapsa multiplog mijeloma lekom Velcade.

Ispitivanje MMY-2036 (RETRIVE) je bilo ispitivanje faze II, otvoreno, dizajnirano sa jednom grupom, da bi se ustanovila efikasnost i bezbednost ponovljene terapije lekom Velcade. 130 pacijenata (≥ 18 godina starosti) sa multiplim mijelomom koji su prethodno imali najmanje parcijalan odgovor na režimu lečenja koji je uključivao lek Velcade ponovo su lečeni do pojave progresije. Najmanje 6 meseci nakon prethodne terapije, započeto je davanje leka Velcade u poslednjoj odgovarajućoj dozi od $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ ($n=93$) ili $\leq 1,0\text{mg}/\text{m}^2$ ($n=37$) u danima 1,4,8 i 11 svake 3 nedelje do maksimalno 8 ciklusa ili kao monoterapije ili u kombinaciji sa deksametazonom u skladu sa standardnom lečenju. Deksametazon je bio primenjen u kombinaciji sa lekom Velcade kod 83 pacijenata u ciklusu 1 sa dodatnim brojem od 11 pacijenata koji su primali deksametazon tokom ponovnog lečenja lekom Velcade.

Primarni parametar praćenja je bio najbolji potvrđen odgovor na ponovljenu terapiju u skladu sa EBMT kriterijumom. Ukupan najbolji odgovor (CR + PR), za ponovljenu terapiju kod 130 pacijenata je bio 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Klinička efikasnost terapije kod pacijenata sa prethodno nelečenim mantle ćelijskim limfomom (MCL)

Randomizovanim, otvorenim kliničkim ispitivanjem LYM-3002, faze III poredila se klinička efikasnost i bezbednost terapije lekom Velcade u kombinaciji sa rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednizonom (VcR-CAP; $n=243$) u odnosu na terapiju rituksimabom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom (R-CHOP; $n=244$) kod odraslih pacijenata sa MCL-om (stepen II, III ili IV) koji prethodno nisu lečeni. Pacijenti u VcR-CAP grupi su primali lek Velcade ($1,3\text{mg}/\text{m}^2$; u 1,4,8,11 dana, period odmora 12-21 dana), rituksimab $375\text{mg}/\text{m}^2$ i.v. prvog dana; ciklofosfamid $750\text{mg}/\text{m}^2$ i.v. prvog dana; doksorubicin $50\text{mg}/\text{m}^2$ i.v. prvog dana; i prednizon $100\text{mg}/\text{m}^2$ oralno 1. do 5. dana Velcade terapijskog ciklusa koji traje 21 dan. Pacijentima kojima je prvi odgovor zabeležen u 6. ciklusu, primenjena su dva dodatna terapijska ciklusa.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo preživljavanje bez progresije (PFS) zasnovano na izveštaju Nezavisnog komiteta za procenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Sekundarni parametri praćenja su uključivali: vreme do progresije (TTP), vreme do sledeće anti-limfom terapije (TNT), trajanje intervala bez terapije (TFI), ukupni stepen odgovora (ORR) i stepen kompletnog odgovora (CR/CRu), ukupno preživljavanje (OS) i trajanje odgovora.

Demografski podaci i osnovne karakteristike bolesti su bile uopšteno dobro balansirane između dve terapijske grupe: medijana starosti pacijenata je bila 66 godina, 74% su bili muškog pola, 66% su bili pripadnici bele rase i 32% azijati, 69% pacijenata je imalo pozitivan aspirat koštane srži i/ili pozitivnu biospiju koštane srži na MCL, 54% pacijenata je imalo skor Internacionalnog Prognostičkog Faktora (engl. *International prognostic Index*, IPI) ≥ 3 i 76% je imalo stadijum IV bolesti. Trajanje terapije (medijana=17 nedelja) i trajanje praćenja (medijana=40 meseci) je bilo komparabilno u obe terapijske grupe. Medijana od 6 ciklusa primili su pacijenti u obe terapijske grupe sa 14% ispitanika u VcR grupi i 17% pacijenata u R-CHOP grupi koji su dobili još dva dodatna ciklusa. Većina pacijenata u obe grupe je završila terapiju, 80% u VcR-CAP grupi i 82% u R-CHOP grupi. Efikasnost je prikazana u Tabeli 16:

Tabela 16: Rezultati efikasnosti iz studije LYM-3002

Parametar praćenja efikasnosti	VcR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacijenti	<u>243</u>	<u>244</u>	
Preživljavanje bez progresije (IRC) ^a			
Događaji n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI)= 0,63 (0,50; 0,79) p-vrednost ^d < 0,001
Medijana ^c (95% CI) (meseci)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Stepen odgovora			

n: odgovori: procenjivani pacijenti	229	228	
<i>Ukupni kompletni odgovori (CR+CRu)^f n(%)</i>	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-vrednost ^g =0,007
<i>Ukupni odgovori (CR+CRu+PR)^h n(%)</i>	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-vrednost ^g =0,275

^a Na osnovu izveštaja Nezavisnog komiteta za procenu (IRC) (samo radiološki podaci)

^b Procena *hazard ratio* (HR) je zasnovana na Cox modelu, prilagođena stratifikacijskim faktorima: IPI rizik i stepen bolesti. Odnos rizika < 1 indikuje prednost terapiji VcR-CAP.

^c Na osnovu Kaplan-Meier procene

^d Na osnovu Log rank testu stratifikovanog IPI faktorom i stepenom bolesti

^e Koristi se *Mantel-Haenszel* procena ukupnog odgovora za stratifikovane tabele, sa IPI rizikom i stadijumom bolesti kao stratifikacijskim faktorima. Ukupan odgovor (OR) > 1 ukazuje na prednost za VcR-CAP.

^f Uključuje sve CR+CRu, od strane IRC, koštane srži i LDH.

^g p-vrednost iz *Cochran-Mantel-Haenszel* hi-kvadrat testa sa IPI rizikom i stepenom bolesti kao stratifikacijskim faktorima

^h Uključuje sve radiološke odgovore CR+CRu+PR od strane IRC bez provere koštane srži i LDH.

CR= kompletan odgovor; CRu =nepotvrđen kompletan odgovor; PR=parcijalni odgovor; CI=interval poverenja, HR= *Hazard ratio*; RR= stepen odgovora; ITT= populacija namenjena za lečenje

Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) prema izveštaju istraživača je bila 30,7 meseci u VcR-CAP grupi i 16,1 meseci u R-CHOP grupi (*Hazard ratio* (HR)=0,51; p<0,001). Statistički značajna korist (p<0,001) za VcR-CAP grupu u odnosu na R-CHOP grupu je bila primećena za vreme do progresije (TTP) (medijana 30,5 u odnosu na 16,1 mesec), TNT (medijana 44,5 u odnosu na 24,8 meseci) TFI (medijana 40,6 u odnosu na 20,5 meseci). Medijana trajanja kompletnog odgovora je bila 42,1 mesec u VcR-CAP grupi naspram 18 meseci u R-CHOP grupi. Trajanje ukupnog odgovora je bilo 21,4 mesec duže u VcR-CAP grupi (medijana 36,5 meseci u odnosu na 15,1 mesec u R-CHOP grupi).

Finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je izvršena nakon medijane vremena praćenja od 82 meseca. Medijana ukupnog preživljavanja je iznosila 90,7 meseci u VcR-CAP grupi u poređenju sa 55,7 meseci u R-CHOP grupi (HR=0,66; p=0,001). Uočena razlika finalnih medijana ukupnog preživljavanja između dve terapijske grupe je iznosila 35 meseci.

Pacijenti koji su prethodno lečeni od amiloidoze lakih lanaca (AL)

Faza I/II otvorenog ispitivanja bez randomizacije je sprovedena sa ciljem da se odredi bezbednost i efikasnost primene leka Velcade kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni od amiloidoze lakih lanaca. Tokom ispitivanja nije bilo novih neželjenih bezbednosnih događaja, i primena leka Velcade, u suštini, nije dovela do pogoršanja oštećenja ciljnih organa (srca, bubrega i jetre).

U jednoj istraživačkoj analizi efikasnosti, od 49 pacijenata su se mogli proceniti i koji su jednom nedeljno primali 1,6mg/m² i dva puta nedeljno 1,3mg/m², 67,3% pacijenata je odgovorilo na terapiju (uključujući i 28,6% sa CR) što je praćeno merenjem hematološkog odgovora (M-protein). Prilikom primene ovih doza, kombinovana jednogodišnja stopa preživljavanja je bila 88,1%.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja Velcade u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa multiplim mijelomom i mantle ćelijskim limfomom (videti odeljak 4.2 za informacije u upotrebi kod dece).

Kliničko ispitivanje faze II u kojem su se ispitivali aktivnost, bezbednost i farmakokinetika a sprovedeno je od strane Grupe za dečiju onkologiju, procenjivalo je aktivnost dodavanja bortezomiba u ponovo uvedenu hemioterapiju sa više lekova kod pedijatrijskih mladih odraslih pacijenata sa limfoidnim malignim oboljenjima (pre-B ćelijska akutna limfoblastna leukemija (ALL), T-ćelijska akutna limfoblastna leukemija i T-ćelijski limfoblastni limfom (LL)). Efektivno ponovo uvođenje režima hemioterapije sa više lekova je primenjeno u 3 bloka. Lek Velcade je bio primenjen samo u bloku 1 i 2 da bi se izbeglo potencijalno preklapanje toksičnosti sa zajedno primenjenim lekovima u bloku 3.

Kompletnan odgovor (CR) je bio evaluiran na kraju bloka 1. Kod pacijenata sa B-ALL sa relapsom unutar 18 meseci od dijagnoze (N=27) stopa CR je bila 67% (95% CI: 46, 84); stopa četvoromesečnog preživljavanja bez događaja je bila 44% (95% CI: 26, 62). Kod pacijenata sa B-ALL sa relapsom između 18-36 meseci od dijagnoze (n=33) stopa CR je bila 79% (95% CI: 61, 91) i stopa četvoromesečnog preživljavanja bez događaja je bila 73% (95% CI: 54, 85). Stopa CR kod prvog relapsa kod pacijenata sa T-ćelijskim ALL (n=22) je bila 68% (95% CI: 45, 86) sa stopom četvoromesečnog preživljavanja od 67% (95% CI: 42, 83). Prijavljeni podaci o efikasnosti se smatraju nepotpuni. (videti odeljak 4.2).

Za ispitivanje bezbednosti, bilo je uključeno 140 pacijenata sa ALL ili LL prosečnog uzrasta od 10 godina (raspon od 1 do 26). Nije bilo novih bezbednosnih podataka kada je lek Velcade dodat standardnoj osnovnoj pedijatrijskoj hemoterapiji za pre-B ćelijsku ALL. Sledeće navedene neželjene reakcije (Gradusa ≥ 3) su bile zabeležene u većoj incidenci sa režimom kome je dodat lek Velcade u odnosu na kontrolnu studiju kada je terapijski režim davan samostalno: u bloku 1 periferna senzorna neuropatija (3% u odnosu na 0%); ileus (2,1% u odnosu na 0%); hipoksija (8% u odnosu na 2%). Nije bilo dostupnih informacija o mogućim posledicama ili stopama povlačenja periferne neuropatije u ovom ispitivanju. Takođe su zabeležene veće incidence infekcija sa gradusom ≥ 3 neutropenije (24% u odnosu na 19% u 1. bloku i 22% u odnosu na 11% u 2. Bloku), povišen ALT (17% u odnosu na 8% u 2. bloku), hipokalemija (18% u odnosu na 6% u 1. bloku i 21% u odnosu na 12% u 2. bloku) i hiponatremija (12% u odnosu na 5% u 1. bloku i 4% u odnosu na 0 u 2. bloku).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod 11 pacijenata sa multiplim mijelomom i klirensom kreatinina većim od 50 mL/min, nakon primene bortezomiba u dozi od 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m², u vidu bolusne intravenske injekcije, prosečne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi nakon prve doze su bile 57 i 112 nanograma/mL. Prosečne maksimalne koncentracije bortezomiba u plazmi pri narednim doziranjima kretale su se u opsegu od 67 nanograma/mL do 106 nanograma/mL za dozu leka od 1,0 mg/m², odnosno od 89 nanograma/mL do 120 nanograma/mL za dozu leka 1,3 mg/m².

Nakon primene 1,3mg/m² doze intravenskog bolusa ili supkutane injekcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom (n=14 u intravenoznoj grupi, n=17 u supkutanoj grupi) ukupna izloženost nakon ponovljenih doza primene (PIKlast) je bila ekvivalentna pri supkutanoj i intravenskoj primeni. Cmax nakon supkutane primene (20,4 nanograma/mL) je bio niži od intravenskog (223 nanograma/mL). Odnos geometrijskih sredina PIKlast je bio 0,99 i 90% intervali poverenja su bili 80,18%-122,80%.

Distibucija

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom nakon primene pojedinačne ili ponovljene intravenske doze od 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m², prosečan volumen distribucije bortezomiba kretao se od 1659 litara do 3294 litara, što ukazuje da se bortezomib u velikom stepenu distribuira u periferna tkiva. U rasponu koncentracija bortezomiba od 0,01 do 1,0 mikrogram/mL, vezivanje za proteine u humanoј plazmi *in vitro* u proseku je iznosilo 82,9%. Procenat vezivanja bortezomiba za proteine plazme nije zavisio od koncentracije.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* sa humanim mikrozomima jetre i humanim cDNA citohrom P450 izozimima pokazuju da se bortezomib primarno oksidativno metabolize preko enzima citohroma P450, 3A4, 2C19 i 1A2. Glavni metabolički put je prevođenje bortezomiba u dva metabolita bez bora (deboronizacija) koji nakon toga podležu hidroksilaciji. Hidroksilacijom nastaje nekoliko metabolita. Metaboliti bortezomiba bez bora su neaktivni kao inhibitori proteozoma 26S.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bortezomiba nakon multiplog doziranja iznosi 40-193 sata. Bortezomib se brže eliminiše nakon prve doze u odnosu na naredne. Ukupan srednji klirens je bio 102 i 112 L/h nakon prve doze u dozama od 1 mg/m² i 1,3 mg/m² i između 15 do 32 L/h i 18 do 32 L/h za naredne doze u dozama od 1 mg/m² i 1,3 mg/m²

Specijalne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku bortezomiba procenjen je u studiji faze I, tokom prvog ciklusa, uključujući 61 pacijenta prvenstveno sa solidnim tumorima i različitim stepenom oštećenja funkcije jetre, koji su primali doze bortezomiba u opsegu od 0,5 do 1,3 mg/m².

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre, nije bilo promene vrednosti dozno-normalizovanih PIK bortezomiba, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Međutim, kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre, srednje vrednosti dozno-normalizovanih PIK bile su povećane za približno 60%. Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuju se niže početne doze leka i ove pacijente je potrebno pažljivo pratiti (videti odeljak 4.2 Tabela 2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje je sprovedeno kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega koji su, prema vrednosti klirensa kreatinina, klasifikovani u sledeće grupe: Normalna funkcija bubrega (CrCL ≥ 60 mL/min/1,73 m², n=12), blago (CrCL=40-59 mL/min/1,73 m², n=10), umereno (CrCL=20-39 mL/min/1,73 m², n=9) i teško (CrCL < 20 mL/min/1,73 m², n=3)) oštećenje funkcije bubrega. U ispitivanje je bila uključena i grupa od 8 pacijenata koji su bili na dijalizi i kojima je lek primenjivan nakon dijalize. Pacijenti su intravenski primali Velcade u dozi od 0,7 mg/m² do 1,3 mg/m² dva puta nedeljno. Izloženost leku Velcade (dozno-normalizovani PIK i C_{max}) je bila komparabilna među svim grupama (videti odeljak 4.2).

Godine starosti

Farmakokinetika bortezomiba je bila određena nakon primene bolusa u dozi od 1,3 mg/m² dva puta nedeljno kod 104 pedijatrijska pacijenta (uzrasta 2-16 godina) sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloidnom leukemijom (AML). Za osnovu populacione farmakokinetičke analize, klirens bortezomiba se povećava sa porastom površine tela (BSA). Geometrijska sredina (%CV) klirensa je bila 7,79 (25%) L/h/m², volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je bio 834 (39%) L/h/m², poluvreme eliminacije je bilo 100 (44%) sati. Nakon korekcije za efekat BSA, druge demografske karakteristike kao što su godine starosti, telesna masa i pol nisu imale klinički značajan efekat na klirens bortezomiba. Normalizovani BSA klirens bortezomiba kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onim zabeleženim kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bortezomid je pokazao genotoksični potencijal. I u niskim koncentracijama, čak i u najnižoj izmerenoj koncentraciji od 3,125 mikrograma/mL, bortezomib je bio pozitivan na klastogenu aktivnost (strukturne hromozomske aberacije) u *in vitro* ispitivanju hromozomskih aberacija na jajnim ćelijama kineskoga hrčka. Bortezomib nije bio pozitivan u *in vitro* ispitivanju mutagenosti (Amesov test) ni u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa kod miševa.

Ispitivanja teratogenosti na pacovima i kunićima pokazala su embrio-fetalnu letalnost pri dozama toksičnim po majku, ali ne i direktnu embrio-fetalnu toksičnost ispod doza toksičnih po majku. Studije fertiliteta nisu sprovedene, ali procena reproduktivnih tkiva je urađena u opštim studijama toksičnosti. U 6-mesečnoj studiji na pacovima, degenerativni efekti su zapaženi kako na testisima tako i jajnicima. Stoga postoji verovatnoća da bi bortezomib mogao delovati i na muški i ženski fertilitet. Peri- i postnatalna ispitivanja toksičnosti nisu sprovedena.

U multicikličnim studijama opšte toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, ciljni organi bili su gastrointestinalni trakt, što je za rezultat imalo povraćanje i/ili diareju, hematopoetska i limfatična tkiva (citopenija u perifernoj krvi i atrofija limfoidnog tkiva i hematopoetska hipocelularnost kostne srži), periferna neuropatija (zapažena kod majmuna, miševa i pasa) koja je zahvatala aksone senzornih nerava, i blage promene na bubrezima. Svi ovi ciljni organi su pokazali delimičan do potpuni oporavak posle prekida lečenja.

Na osnovu studija na životinjama, čini se da je prelaz bortezomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničen, ukoliko uopšte postoji, a značaj kod ljudi nije poznat.

Farmakološke studije kardiovaskularne bezbednosti na majmunima i psima pokazuju da su intravenske doze približno dva do tri puta veće od preporučene kliničke doze na bazi mg/m² povezane sa ubrzanjem srčanog rada, smanjenjem kontraktilnosti, hipotenzijom i smrću. Kod pasa su smanjena srčana kontraktilnost i hipotenzija reagovali na akutnu intervenciju primenom pozitivnih inotropnih ili vazokonstriktornih sredstava.

Pored toga, u studijama na psima, zapažen je blag porast korigovanog QT intervala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421)
Azot

6.2. Inkompatibilnost

Lek Velcade se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena staklena bočica
3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Pripremljen rastvor upotrebiti odmah nakon pripreme. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja i uslovi čuvanja pripremljenog rastvora su odgovornost korisnika. Međutim, dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora u toku 8 sati na temperaturi do 25°C ako se pre primene čuva u originalnoj bočici i/ili špricu. Ukupno vreme čuvanja pripremljenog leka, pre primene ne sme preći 8 sati.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I (10mL) sa sivim čepom od bromobutil gume i aluminijskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem plave boje.

Bočica se nalazi u providnom blister pakovanju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Bortezomib je citotoksičan agens. Zbog toga je, potreban oprez prilikom rukovanja i pripreme leka Velcade. Preporučuje se nošenje rukavica i zaštitne odeće da bi se sprečio kontakt sa kožom.

Obavezno je strogo pridržavanje aseptičnih uslova tokom rukovanja lekom Velcade, jer lek ne sadrži konzervans.

Nenamerna intratekalna primena leka Velcade dovela je do smrtnih ishoda. Lek Velcade, 1mg davati samo intravenski, dok se lek Velcade 3,5 mg može primenjivati intravenski ili supkutano. Lek Velcade se ne sme primenjivati intratekalno.

Instrukcije za rekonstituciju

Lek Velcade mora rekonstituisati zdravstveni radnik.

Intravenska injekcija

Sadržaj svake bočice od 10 mL se mora pažljivo rastvoriti sa 3,5 mL (0,9%) rastvora natrijum-hlorida za infuziju koncentracije 9 mg/mL, uz korišćenje šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar pripremljenog rastvora za injekciju, sadrži 1 mg bortezomiba. Rastvor je bistar i bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4 do 7.

Pre primene vizuelno pregledati rastvor na prisutnost stranih čestica ili na promenu boje. Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Supkutana injekcija

Sadržaj svake bočice od 10mL se mora pažljivo rastvoriti sa 1,4mL (0,9%), rastvora natrijum-hlorida za infuziju koncentracije 9mg/mL uz korišćenje šprica odgovarajuće veličine, bez uklanjanja čepa bočice. Rastvaranje liofiliziranog praška gotovo je za manje od 2 minuta.

Nakon rekonstitucije, jedan mililitar pripremljenog rastvora, sadrži 2,5 mg bortezomiba. Rastvor je bistar i bezbojan, sa krajnjom vrednošću pH od 4 do 7. Pre primene vizuelno pregledati rastvor na prisutnost stranih čestica ili na promenu boje. Ukoliko se zapaze čestice u rastvoru ili promena boje, rastvor se mora odbaciti.

Postupak pravilnog odlaganja

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457369 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.06.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2025.