

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,4 ml ενέσιμου διαλύματος το οποίο περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμπης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Για την υποδόρια ένεση δεν απαιτείται αραίωση.

1 ml διαλύματος για υποδόρια ένεση περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης.

Για την ενδοφλέβια ένεση δεν απαιτείται αραίωση.

1 ml διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Αχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο διάλυμα με τιμή pH 4.0 – 5.5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BORTEZOMIB/ STADA ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους έχει προηγηθεί τουλάχιστον 1 θεραπευτική αγωγή και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί ή δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το BORTEZOMIB/ STADA σε συνδυασμό με μελφάλη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το BORTEZOMIB/ STADA σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, ή με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη, ενδείκνυται για την εισαγωγική θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το BORTEZOMIB/ STADA σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με BORTEZOMIB/ STADA πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο, ωστόσο η χορήγηση του BORTEZOMIB/ STADA μπορεί να γίνεται από επαγγελματία υγείας έμπειρο στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η προετοιμασία του BORTEZOMIB/ STADA πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δοσολογία για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος (ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα τουλάχιστον μία θεραπεία)

Μονοθεραπεία

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε 2 κύκλους αγωγής με BORTEZOMIB/ STADA μετά την επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης. Επιπλέον, στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην αγωγή χωρίς όμως να επιτυγχάνεται η πλήρης ύφεση, συνιστάται η λήψη θεραπείας για συνολικό διάστημα 8 κύκλων θεραπείας με BORTEZOMIB/ STADA. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του BORTEZOMIB/ STADA.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της θεραπείας για μονοθεραπεία

Η θεραπεία με BORTEZOMIB/ STADA πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση μη-αιματολογικής τοξικότητας 3^{ου} Βαθμού ή αιματολογικής τοξικότητας 4^{ου} Βαθμού, εξαιρουμένης της νευροπάθειας όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Όταν τα συμπτώματα τοξικότητας υποχωρήσουν, η θεραπεία με BORTEZOMIB/ STADA μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με μειωμένη κατά 25% δόση (1,3 mg/m² μειώνεται σε 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² μειώνεται σε 0,7 mg/m²). Αν η τοξικότητα δεν υποχωρήσει ή επανεμφανιστεί κατά τη χορήγηση της πιο χαμηλής δόσης, πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα διακοπής του BORTEZOMIB/ STADA, εκτός εάν το όφελος της θεραπείας υπερτερεί σαφώς του κινδύνου.

Νευροπαθητικός πόνος και/ή περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζονται με τη βορτεζομίμη πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρουσιάζει ο Πίνακας 1 (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή νευροπάθεια μπορούν να λάβουν BORTEZOMIB/ STADA μόνο κατόπιν προσεκτικής εκτίμησης της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες* τροποποιήσεις δοσολογίας για νευροπάθεια που σχετίζεται με τη βορτεζομίμη.

| Σοβαρότητα νευροπάθειας | Τροποποίηση δοσολογίας |
|---|--|
| 1 ^{ου} Βαθμού (χωρίς συμπτώματα, απώλεια εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών ή παραισθησία) χωρίς πόνο ή χωρίς απώλεια λειτουργίας | Καμία |
| 1 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 2 ^{ου} Βαθμού (μέτρια συμπτώματα, περιορισμός λειτουργικών καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL)**) | Μείωση του BORTEZOMIB/ STADA σε 1,0 mg/m ² ή Αλλαγή του θεραπευτικού προγράμματος με BORTEZOMIB/ STADA σε 1,3 mg/m ² μία φορά την εβδομάδα |

| | |
|---|---|
| 2 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 3 ^{ου} Βαθμού (σοβαρά συμπτώματα, περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων ατομικής φροντίδας (ADL)***) | Διακοπή της αγωγής με BORTEZOMIB/ STADA μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα τοξικότητας. Όταν η τοξικότητα υποχωρήσει, επανέναρξη της θεραπείας με BORTEZOMIB/ STADA και μείωση της δόσης σε 0,7 mg/m ² και χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. |
| 4 ^{ου} Βαθμού (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, συνιστάται επείγουσα παρέμβαση) και/ή σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια | Διακοπή του BORTEZOMIB/ STADA |

* Με βάση τις τροποποιήσεις της δοσολογίας σε μελέτες Φάσης II και III για το πολλαπλούν μυέλωμα και την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Βαθμολογία με βάση την έκδοση 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE).

** *Λειτουργικές δραστηριότητες καθημερινής φροντίδας (ADL):* αναφέρονται στην ετοιμασία γευμάτων, την αγορά τροφίμων ή ρούχων, τη χρήση του τηλεφώνου, τη διαχείριση χρημάτων κλπ.

*** *Καθημερινές δραστηριότητες ατομικής φροντίδας (ADL):* αναφέρονται στο πλύσιμο, το ντύσιμο και το γδύσιμο, την πρόσληψη τροφής, τη χρήση της τουαλέτας, τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων και όχι κλινήρεις.

Θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμπης.

Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη ως ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρα μετά την ένεση με βορτεζομίμπη.

Μπορούν να χορηγηθούν έως 8 κύκλοι θεραπείας συνδυασμού όσο οι ασθενείς δεν έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου και ανέχονται τη θεραπεία. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία για τουλάχιστον δύο κύκλους μετά από την πρώτη απόδειξη πλήρους ανταπόκρισής τους, ακόμα και εάν κάτι τέτοιο απαιτεί αγωγή για περισσότερους από 8 κύκλους. Οι ασθενείς των οποίων τα επίπεδα της παραπρωτεΐνης συνεχίζουν να μειώνονται μετά από 8 κύκλους μπορούν επίσης να παρατείνουν τη θεραπεία για όσο διάστημα αυτή γίνεται ανεκτή και εξακολουθούν να ανταποκρίνονται.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμπης.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από στόματος σε 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 του κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της ασθένειάς τους μετά από 4 κύκλους θεραπείας συνδυασμού μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τον ίδιο συνδυασμό το πολύ για 4 επιπρόσθετους κύκλους.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προσαρμογές της δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού για ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα
 Για την προσαρμογή της δόσης βορτεζομίμπης σε θεραπεία συνδυασμού συμβουλευθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας όπως αυτές περιγράφονται υπό την μονοθεραπεία παραπάνω.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

Θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα απο αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης σε συνδυασμό με από στόματος μελφαλάνη και από στόματος πρεδνιζόνη όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Ως θεραπευτικός κύκλος νοείται μία περίοδος 6 εβδομάδων. Στους Κύκλους 1-4, η βορτεζομίμπη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32. Στους Κύκλους 5-9, η βορτεζομίμπη χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 22 και 29. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμπης.

Η μελφαλάνη και η πρεδνιζόνη πρέπει και οι δύο να χορηγούνται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3 και 4 της πρώτης εβδομάδας του κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Χορηγούνται εννέα θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για το BORTEZOMIB/ STADA σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Δύο φορές την Εβδομάδα βορτεζομίμπη (Κύκλοι 1-4)

| Εβδομάδα | 1 | | | | 2 | | 3 | 4 | | 5 | | 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|----------|--------------------|----------|----------|----------|----------|--------------------|
| Bo (1,3 mg/m ²) | Ημέρα 1 | - | - | Ημέρα 4 | Ημέρα 8 | Ημέρα 11 | περίοδος ανάπαυσης | Ημέρα 22 | Ημέρα 25 | Ημέρα 29 | Ημέρα 32 | περίοδος ανάπαυσης |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Ημέρα 1 | Ημέρα 2 | Ημέρα 3 | Ημέρα 4 | - | - | περίοδος ανάπαυσης | - | - | - | - | περίοδος ανάπαυσης |

Μία φορά την Εβδομάδα βορτεζομίμπη (Κύκλοι 5-9)

| Εβδομάδα | 1 | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|--------------------|----------|----------|--------------------|
| Bo (1,3 mg/m ²) | Ημέρα 1 | - | - | - | Ημέρα 8 | περίοδος ανάπαυσης | Ημέρα 22 | Ημέρα 29 | περίοδος ανάπαυσης |
| M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²) | Ημέρα 1 | Ημέρα 2 | Ημέρα 3 | Ημέρα 4 | - | περίοδος ανάπαυσης | - | - | περίοδος ανάπαυσης |

Bo=βορτεζομίμπη, M = μελφαλάνη, P = πρεδνιζόνη

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της αγωγής για θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι $\geq 70 \times 10^9/l$ και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^{ου} Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις της δοσολογίας κατά τη διάρκεια των επόμενων κύκλων της θεραπείας με βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση |
|---|---|
| <p><i>Αιματολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια του κύκλου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν παρατηρηθεί στον προηγούμενο κύκλο παρατεταμένη ουδετεροπενία 4^{ου} Βαθμού ή θρομβοπενία ή θρομβοπενία με αιμορραγία | Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μελφαλάνης κατά 25% στον επόμενο κύκλο |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Εάν κατά την ημέρα χορήγησης βορτεζομίμπης (άλλη από την ημέρα 1) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 30 \times 10^9/l$ ή $ANC \leq 0,75 \times 10^9/l$ | Η θεραπεία με βορτεζομίμπη πρέπει να ανασταλεί |
| <ul style="list-style-type: none"> Εάν πολλές δόσεις βορτεζομίμπης σε ένα κύκλο έχουν διακοπεί (≥ 3 δόσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης δύο φορές την εβδομάδα ή ≥ 2 δόσεις κατά τη διάρκεια της εβδομαδιαίας χορήγησης) | Η δόση βορτεζομίμπης πρέπει να μειωθεί κατά 1 επίπεδο δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2 , ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$) |
| <i>Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες</i> | Η θεραπεία με βορτεζομίμπη πρέπει να διακοπεί μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 1 ή στο αρχικό επίπεδο. Στη συνέχεια, η θεραπεία με βορτεζομίμπη μπορεί να ξεκινήσει με μείωση ενός επιπέδου δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2 ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμπη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε τη βορτεζομίμπη όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. |

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη μελφαλάνη και την πρεδνιζόνη, βλέπε την αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (εισαγωγική θεραπεία)

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το BORTEZOMIB/ STADA $2,5 \text{ mg/ml}$ ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των $1,3 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμπης.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη

Το BORTEZOMIB/ STADA $2,5 \text{ mg/ml}$ ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβιας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των $1,3 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Αυτή η περίοδος των εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμπης.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Η θαλιδομίδη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 50 mg ημερησίως τις ημέρες 1-14. Εάν είναι ανεκτή, η δόση αυξάνεται στα 100 mg τις ημέρες 15-28 και στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στα 200 mg ημερησίως από τον κύκλο 2 (βλέπε Πίνακα 4).

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτού του συνδυασμού. Οι ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση συνιστάται να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους.

Πίνακας 4: Δοσολογία για θεραπεία συνδυασμού με βορτεζομίμπη για ασθενείς με μη

προθεραπευμένο πολλαπλόν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

| Bo + Dx | Κύκλοι 1 έως 4 | | | | |
|--------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Εβδομάδα | 1 | 2 | 3 | |
| | Bo (1.3 mg/m ²) | Ημέρα 1, 4 | Ημέρα 8, 11 | Περίοδος ανάπαυσης | |
| | Dx 40 mg | Ημέρα 1, 2, 3, 4 | Ημέρα 8, 9, 10, 11 | - | |
| Bo + Dx + T | Κύκλος 1 | | | | |
| | Εβδομάδα | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Bo (1.3 mg/m ²) | Ημέρα 1, 4 | Ημέρα 8, 11 | Περίοδος ανάπαυσης | Περίοδος ανάπαυσης |
| | T 50 mg | Ημερησίως | Ημερησίως | - | - |
| | T 100 mg ^a | - | - | Ημερησίως | Ημερησίως |
| | Dx 40 mg | Ημέρα 1, 2, 3, 4 | Ημέρα 8, 9, 10, 11 | - | - |
| | Κύκλοι 2 έως 4^b | | | | |
| | Bo (1.3 mg/m ²) | Ημέρα 1, 4 | Ημέρα 8, 11 | Περίοδος ανάπαυσης | Περίοδος ανάπαυσης |
| | T 200 mg ^a | Ημερησίως | Ημερησίως | Ημερησίως | Ημερησίως |
| | Dx 40 mg | Ημέρα 1, 2, 3, 4 | Ημέρα 8, 9, 10, 11 | - | - |

Bo = βορτεζομίμη, Dx = δεξαμεθαζόνη, T = θαλιδομίδη

^a Η δόση της θαλιδομίδης αυξάνεται στα 100 mg από την εβδομάδα 3 του Κύκλου 1 μόνο εάν τα 50 mg είναι ανεκτά και στα 200 mg από τον κύκλο 2 και μετέπειτα εάν τα 100 mg είναι ανεκτά.

^b Μέχρι 6 κύκλοι μπορούν να δοθούν στους ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση μετά τους 4 κύκλους.

Προσαρμογές της δοσολογίας για ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμοσχεύσεις

Για προσαρμογή της δόσης της βορτεζομίδης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης που περιγράφονται για τη μονοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, όταν χορηγείται βορτεζομίμη σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας σύμφωνα με τις συστάσεις της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Θεραπεία συνδυασμού με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (VcR-CAP)

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg ενέσιμο διάλυμα χορηγείται μέσω υποδόριας και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβια ένεση στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11, ακολουθούμενη από μία περίοδο ανάπαυλας 10 ημερών τις ημέρες 12-21. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστώνται έξι κύκλοι αγωγής με βορτεζομίμη, αν και για ασθενείς που εμφανίζουν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, μπορεί να χορηγηθούν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι βορτεζομίδης. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων βορτεζομίδης.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 3 εβδομάδων με βορτεζομίμη ως ενδοφλέβιες εγχύσεις: ριτουξιμάμη σε δόση 375 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 750 mg/m² και δοξορουβικίνη σε δόση 50 mg/m².

Η πρεδνιζόνη χορηγείται από στόματος σε δόση 100 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 3, 4 και 5 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα

από κύτταρα του μανδύα

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/ μL και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ μL
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 75.000 κύτταρα/ μL σε ασθενείς με διήθηση του μυελού των οστών ή σπληνικό εγκλωβισμό
- Αιμοσφαιρίνη ≥ 8 g/dL
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^ο Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο.

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τη βορτεζομίμη μη-αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (εξαιρουμένης της νευροπάθειας) ή αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Για προσαρμογές της δόσης, βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω.

Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων για τη θεραπεία της θρομβοπενίας πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά.

Πίνακας 5: Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

| Τοξικότητα | Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση |
|--|---|
| <i>Αιματολογική τοξικότητα</i> | |
| <ul style="list-style-type: none">• Θρομβοπενία Βαθμού $\geq 3^{\text{ο}}$ με πυρετό, ουδετεροπενία 4^ο Βαθμού διάρκειας άνω των 7 ημερών, αριθμός αιμοπεταλίων < 10.000 κύτταρα/μL | <p>Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται για έως 2 εβδομάδες έως ότου ο ασθενής έχει ANC ≥ 750 κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL.</p> <ul style="list-style-type: none">• Εάν, μετά τη διακοπή της θεραπείας με βορτεζομίμη, η τοξικότητα δεν υποχωρήσει, όπως ορίζεται παραπάνω, τότε η βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί.• Εάν η τοξικότητα υποχωρήσει, δηλ. ο ασθενής έχει ANC ≥ 750 κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL, η βορτεζομίμη μπορεί να ξαναξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από 1,3 mg/m² σε 1 mg/m² ή από 1 mg/m² σε 0,7 mg/m²). |
| <ul style="list-style-type: none">• Εάν κατά την ημέρα χορήγησης βορτεζομίμης (άλλη από την Ημέρα 1 κάθε κύκλου) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 25.000 κύτταρα/μL ή ο ANC είναι < 750 κύτταρα/μL | Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται |

| | |
|---|--|
| <p><i>Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με τη βορτεζομίμη</i></p> | <p>Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερα. Στη συνέχεια, η βορτεζομίμη μπορεί να ξαναξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από 1,3 mg/m² σε 1 mg/m², ή από 1 mg/m² σε 0,7 mg/m²). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε τη βορτεζομίμη όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.</p> |
|---|--|

Επιπρόσθετα, όταν χορηγείται βορτεζομίμη σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας, σύμφωνα με τις συστάσεις της αντίστοιχης Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι προσαρμογές της δόσης είναι απαραίτητες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με πολλαπλόν μυέλωμα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη χρήση βορτεζομίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Συνεπώς, δегίνονται δοσολογικές συστάσεις στον πληθυσμό αυτό.

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, 42,9% και 10,4% των ασθενών που είχαν εκτεθεί σε βορτεζομίμη ήταν σε ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και τα δύο σχήματα, BoR-CAP όπως επίσης και R-CHOP, ήταν λιγότερο ανεκτά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης και πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να ξεκινούν τη βορτεζομίμη με μειωμένη δόση των 0,7 mg/m² ανά ένεση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας και η ακόλουθη αύξηση της δόσης σε 1,0 mg/m² ή η περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m² μπορεί να εξεταστεί με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς (βλέπε Πίνακα 6 και παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 6: Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης έναρξης για το BORTEZOMIB/ STADA σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

| Βαθμός ηπατικής δυσλειτουργίας* | Επίπεδα χολερυθρίνης | Επίπεδα SGOT (AST) | Τροποποίηση της δόσης έναρξης |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| Ήπια | $\leq 1,0x$ ULN | $> ULN$ | Καμία |
| | $> 1,0x-1,5x$ ULN | Οποιοδήποτε | Καμία |
| Μέτρια | $> 1,5x-3x$ ULN | Οποιοδήποτε | Μείωση της βορτεζομίμης σε 0,7 mg/m ² στον πρώτο κύκλο θεραπείας. |

| | | | |
|--------|----------|-------------|---|
| Σοβαρή | > 3x ULN | Οποιοδήποτε | Να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε 1,0 mg/m ² ή περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m ² σε ακόλουθους κύκλους με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς. |
|--------|----------|-------------|---|

Συντμήσεις:

SGOT = γλουταμική οξελοξική τρανσαμινάση ορού, AST = αμινοτρανσφεράση ασπαρτάμης, ULN = μέγιστο όριο για το φυσιολογικό εύρος.

* Με βάση την κατάταξη για την ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια, σοβαρή) του NCI Organ Dysfunction Working Group.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²). Για το λόγο αυτό δεν απαιτούνται προσαρμογές στη δόση σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό εάν η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης επηρεάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε διύλιση (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Δεδομένου ότι η διύλιση μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορτεζομίμης, η βορτεζομίμη πρέπει να χορηγηθεί μετά τη διαδικασία της διύλισης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ ml ενέσιμο διάλυμα διατίθεται για υποδόρια και, έπειτα από αραίωση, ενδοφλέβια χορήγηση.

Η βορτεζομίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται από άλλες οδούς. Ενδοραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει στο θάνατο.

Ενδοφλέβια ένεση

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ ml ενέσιμο διάλυμα πρώτα αραιώνεται σε 1 mg/ml (βλέπε παράγραφο 6.6) και έπειτα από την αραίωση χορηγείται με ενδοφλέβια bolus ένεση 3-5 δευτερολέπτων μέσω ενός περιφερικού ή κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος στη συνέχεια γεμίζει προς έκπλυση με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Μεταξύ δύο διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμης πρέπει να έχει μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 72 ωρών.

Υποδόρια ένεση

Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται υποδόρια μέσω των μηρών (δεξιού ή αριστερού) είτε της κοιλιάς (δεξιά ή αριστερά). Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται υποδόρια υπό γωνία 45-90°. Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται για τις διαδοχικές ενέσεις. Μεταξύ δύο διαδοχικών δόσεων βορτεζομίμης πρέπει να έχει μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 72 ωρών.

Εάν συμβούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την υποδόρια χορήγηση του BORTEZOMIB/ STADA, μπορεί είτε να χορηγηθεί υποδόρια ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα βορτεζομίμης (1 mg/ml αντί για 2,5 mg/ml), είτε συστήνεται αλλαγή σε ενδοφλέβια ένεση.

Όταν η βορτεζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στην

Περίληψη των Χαρακτηριστικών αυτών των Προϊόντων για οδηγίες χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στο βόριο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οξεία διάχυτη διηθητική πνευμονική και περικαρδιακή νόσος.

Όταν η βορτεζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τους για επιπρόσθετες αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν η βορτεζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών αυτών των φαρμακευτικών Προϊόντων πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με βορτεζομίμη. Όταν χρησιμοποιείται η θαλιδομίδη χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους και τις απαιτήσεις για την πρόληψη κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Ενδορραχιαία χορήγηση

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης βορτεζομίμης. Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση ή υποδόρια χρήση. Η βορτεζομίμη δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Είναι πολύ συχνή η εμφάνιση γαστρεντερικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, της διάρροιας, του εμέτου και της δυσκοιλιότητας κατά τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιπτώσεις ειλεού (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά συνέπεια, ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πολύ συχνά συνδέεται με αιματολογικές τοξικότητες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία). Σε μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλόν μυέλωμα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη και σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BoR-CAP), μία από τις συχνότερες αιματολογικές τοξικότητες ήταν η παροδική θρομβοπενία. Τα αιμοπετάλια ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο αθροιστικής θρομβοπενίας. Το ναδίρ του διάμεσου αριθμού αιμοπεταλίων που μετρήθηκε ήταν περίπου στο 40% της αρχικής τιμής στις μελέτες μονοθεραπείας του πολλαπλού μυελώματος και 50% στη μελέτη MCL. Σε ασθενείς με προχωρημένο μυέλωμα η σοβαρότητα της θρομβοπενίας σχετίστηκε με τον αριθμό των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας: για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία < 75.000/μl, 90% των 21 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου 14% των ασθενών με < 10.000/μl, ενώ αντίθετα για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία > 75.000/μl, μόνο 14% των 309 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002) παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση (56,7% έναντι 5,8%) θρομβοπενίας Βαθμού ≥ 3 στην ομάδα της θεραπείας με βορτεζομίμη (BoR-CAP) σε σύγκριση με την ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμη (ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP]). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες ως προς τη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων όλων των βαθμών (6,3% στην ομάδα BoR-CAP και 5,0% στην

ομάδα R-CHOP), καθώς και των αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού 3 και άνω (BoR-CAP):4 ασθενείς [1,7%], R-CHOP: 3 ασθενείς [1,2%]). Στην ομάδα BoR-CAP, 22.5% των ασθενών έλαβαν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε σύγκριση με 2,9% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP.

Γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Συνεπώς, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε δόση βορτεζομίμης. Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 25.000/μλ ή σε περίπτωση συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι \leq 30.000/μλ (βλέπε παράγραφο 4.2). Το δυνητικό όφελος της θεραπείας πρέπει να σταθμιστεί προσεκτικά έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής θρομβοπενίας και παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία.

Η γενική αίματος (CBC) με τύπο λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού αιμοπεταλίων, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με BORTEZOMIB/ STADA. Το ενδεχόμενο μετάγγισης αιμοπεταλίων θα πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με MCL παρατηρήθηκε παροδική ουδετεροπενία που ήταν αναστρέψιμη μεταξύ των κύκλων, χωρίς στοιχεία αθροιστικής ουδετεροπενίας. Τα ουδετερόφιλα ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Στη μελέτη LYM-3002, χορηγήθηκε υποστηρικτική φροντίδα με παράγοντες διέγερσης αποικιών στο 78% των ασθενών του σκέλους BoR-CAP και στο 61% των ασθενών του σκέλους R-CHOP. Καθώς οι ασθενείς με ουδετεροπενία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται αμέσως. Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επανενεργοποίηση ιού έρπητα ζωστήρα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη συνιστάται χορήγηση αντιικής προφύλαξης. Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, η συνολική επίπτωση της επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν Βορτεζομίμη+Μελφαλάνη+Πρεδνιζόνη σε σύγκριση με Μελφαλάνη+Πρεδνιζόνη (14% έναντι 4% αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002), η επίπτωση λοίμωξης από τον ιό έρπητα ζωστήρα ήταν 6,7% στο σκέλος BoR-CAP και 1,2% στο σκέλος R-CHOP (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον Ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Όταν η ριτουξιμάμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βορτεζομίμη, θα πρέπει να διενεργείται πάντα έλεγχος για HBV σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας. Φορείς ηπατίτιδας Β και ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ενεργού HBV λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία συνδυασμού της ριτουξιμάμης με βορτεζομίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντιικής θεραπείας. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτουξιμάμης για περισσότερες πληροφορίες.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις με άγνωστη αιτιολογία της λοίμωξης από τον ιό John Cunningham (JC), που οδήγησαν σε PML και θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι ασθενείς με διάγνωση PML είχαν λάβει προηγουμένως ή ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι

περισσότερες περιπτώσεις PML διαγνώστηκαν εντός 12 μηνών από την πρώτη δόση βορτεζομίμπης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για τυχόν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν PML ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης προβλημάτων του ΚΝΣ. Αν υπάρχουν υπόνοιες για διάγνωση της PML, οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό στην PML και πρέπει να αρχίσουν να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα διαγνωστικού χαρακτήρα για PML. Διακόψτε τη βορτεζομίμπη αν διαγνωστεί PML.

Περιφερική νευροπάθεια

Η θεραπεία με βορτεζομίμπη πολύ συχνά συνδέεται με περιφερική νευροπάθεια, που είναι, κυρίως, αισθητική. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής κινητικής νευροπάθειας με ή χωρίς αισθητική περιφερική νευροπάθεια. Η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας αυξάνει στην αρχή της θεραπείας και έχει παρατηρηθεί ότι φθάνει στο μέγιστο κατά τη διάρκεια του κύκλου 5.

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών ως προς την εμφάνιση συμπτωμάτων νευροπάθειας όπως αίσθημα καύσου, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, δυσφορία, νευροπαθητικό πόνο ή αδυναμία.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν περιφερική νευροπάθεια για πρώτη φορά ή επιδείνωση πρέπει να αξιολογούνται νευρολογικά και μπορεί να απαιτείται η τροποποίηση της δόσης ή του προγράμματος χορήγησης βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η νευροπάθεια αντιμετωπίστηκε με υποστηρικτική αγωγή καθώς και με άλλες θεραπείες.

Στη μελέτη Φάσης III που συνέκρινε τη βορτεζομίμπη σε ενδοφλέβια χορήγηση έναντι υποδόριας χορήγησης, η επίπτωση των περιστατικών περιφερικής νευροπάθειας βαθμού ≥ 2 ήταν 24% για την ομάδα της υποδόριας ένεσης και 41% για την ομάδα της ενδοφλέβιας ένεσης ($p=0,0124$). Περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση, σε σύγκριση με το 16% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση ($p=0,0264$). Η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας όλων των βαθμών με τη βορτεζομίμπη σε ενδοφλέβια χορήγηση ήταν χαμηλότερη στις ιστορικές μελέτες με βορτεζομίμπη σε ενδοφλέβια χορήγηση σε σχέση με τη μελέτη MMY-3021.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν περιφερική νευροπάθεια για πρώτη φορά ή επιδείνωση πρέπει να αξιολογούνται νευρολογικά και μπορεί να απαιτείται η τροποποίηση της δόσης ή του προγράμματος χορήγησης ή αλλαγή σε υποδόρια οδό χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η νευροπάθεια αντιμετωπίστηκε με υποστηρικτική αγωγή καθώς και με άλλες θεραπείες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με νευροπάθεια (π.χ. θαλιδομίδη) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έγκαιρη και τακτική παρακολούθηση για τα συμπτώματα νευροπάθειας που οφείλονται στη θεραπεία με νευρολογική αξιολόγηση καθώς επίσης να εξετάζονται και κατάλληλες μειώσεις της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Εκτός της περιφερικής νευροπάθειας, η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ορθοστατική υπόταση και σοβαρή μορφή δυσκοιλιότητας με ειλέο.

Οι πληροφορίες σχετικά με την αυτόνομη νευροπάθεια και τη συμβολή της στις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένες.

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν αναφερθεί, όχι συχνά, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό σπασμών ή επιληψίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη θεραπεία ασθενών με οποιοδήποτε παράγοντα κινδύνου για

σπασμούς.

Υπόταση

Η θεραπεία με βορτεζομίμη συνήθως συνδέεται με την ορθοστατική υπόταση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ως μέτριας φύσεως και παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ορθοστατική υπόταση με βορτεζομίμη (χορηγούμενη με ενδοφλέβια ένεση) δεν είχαν ενδείξεις ορθοστατικής υπότασης πριν από τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι περισσότεροι ασθενείς έχρηζαν αγωγής για την ορθοστατική υπότασή τους. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με ορθοστατική υπόταση εκδήλωσε επεισόδια συγκοπής. Η ορθοστατική υπόταση δεν ήταν σε μεγάλο βαθμό συνδεδεμένη με την bolus έγχυση βορτεζομίμης. Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν είναι γνωστός αν και ίσως εν μέρει να οφείλεται στην αυτόνομη νευροπάθεια. Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να σχετίζεται με τη βορτεζομίμη, είτε η βορτεζομίμη να επιδεινώνει μια υποκείμενη κατάσταση, όπως είναι η διαβητική ή η αμυλοειδική νευροπάθεια. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα, σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με υπόταση ή σε ασθενείς που είναι αφυδατωμένοι λόγω επανεμφάνισης διάρροιας ή έμετου. Η αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να περιλαμβάνει την προσαρμογή των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, ενυδάτωση ή χορήγηση μεταλλοκορτικοστεροειδών και/ ή συμπαθομιμητικών. Οι ασθενείς πρέπει να επιζητούν ιατρική συμβουλή όταν εμφανίζουν συμπτώματα ζάλης, τάση ή σημεία λιποθυμίας.

Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Έχουν υπάρξει αναφορές του PRES σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη. Το PRES είναι μία σπάνια, συχνά αναστρέψιμη, ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με επιληπτικές κρίσεις, υπέρταση, κεφαλαλγία, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI), χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε ασθενείς που εμφανίζουν PRES, η βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οξεία εμφάνιση ή επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και /ή νέα εμφάνιση μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη. Η κατακράτηση υγρών μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο ή με υπάρχουσα καρδιακή νόσο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές εξετάσεις

Αναφέρθηκαν μεμονωμένα περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT σε κλινικές μελέτες και δεν έχει τεκμηριωθεί η αιτιώδης συνάφεια.

Πνευμονικές διαταραχές

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές οξείας διάχυτης διηθητικής πνευμονοπάθειας αγνώστου αιτιολογίας όπως πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονία, διήθηση πνέυμονα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε ασθενείς που ελάμβαναν βορτεζομίμη (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένα από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Συνιστάται ακτινογραφία θώρακος πριν από τη θεραπεία, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως δεδομένο αναφοράς για πιθανές πνευμονικές μεταβολές μετά τη θεραπεία.

Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ., βήχας, δύσπνοια), πρέπει να διενεργείται άμεσα διαγνωστική αξιολόγηση και να θεραπεύονται κατάλληλα οι ασθενείς. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο λόγος κινδύνου/οφέλους πριν από τη συνέχιση της θεραπείας με βορτεζομίμη.

Σε μια κλινική δοκιμή, δύο ασθενείς (από 2) στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση κυταραβίνης (2

g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες με δαουνορουβικίνη και βορτεζομίμη για υποτροπή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας πέθαναν από ARDS χωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η

μελέτη τερματίστηκε. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται το συγκεκριμένο σχήμα με ταυτόχρονη χορήγηση υψηλής δόσης κυταραβίνης (2 g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι νεφρικές επιπλοκές είναι συχνές στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βορτεζομίμη μεταβολίζεται από ηπατικά ένζυμα. Η έκθεση της βορτεζομίμης αυξάνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη σε μειωμένες δόσεις και να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη και ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα και που είχαν άλλα σοβαρά ιατρικά προβλήματα. Άλλες αναφερόμενες ηπατικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπερχοληρυθριναιμία και ηπατίτιδα. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι αντιστρεπτές μετά την διακοπή της βορτεζομίμης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Επειδή η βορτεζομίμη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας και εξολοθρεύει ταχέως τα κακοήγη πλασματοκύτταρα και τα κύτταρα MCL, μπορεί να παρουσιαστούν επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο του συνδρόμου λύσης όγκου είναι εκείνοι που αντιμετωπίζουν το σοβαρό πρόβλημα όγκων πριν από τη θεραπεία. Οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ενώ πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Απαιτείται προσοχή όταν η βορτεζομίμη συνδυάζεται με υποστρώματα του CYP3A4 ή του CYP2C19 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή και επιβεβαίωση της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας απαιτούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα όπως αντίδραση τύπου οροανοσίας, πολυαρθρίτιδα με εξάνθημα και υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις.

Το BORTEZOMIB/ STADA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμη είναι ένας ασθενής αναστολέας των ισοενζύμων 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Βάσει της περιορισμένης συμβολής (7%) του CYP2D6 στο μεταβολισμό της βορτεζομίμης, ο φαινότυπος του CYP2D6, που συμμετέχει ελάχιστα στο μεταβολισμό, δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συνολική διάθεση της βορτεζομίμης.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μια μέση αύξηση της AUC της βορτεζομίμης κατά 35% (CI_{90%} [1,032 έως 1,772]) με βάση τα δεδομένα από 12 ασθενείς. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν δίνεται η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη).

Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της ομεπραζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C19, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βορτεζομίμης με βάση τα δεδομένα από 17 ασθενείς.

Μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μία μέση μείωση στην AUC της βορτεζομίμης κατά 45%, με βάση τα δεδομένα από 6 ασθενείς. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση της βορτεζομίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικό/βαλσαμόχορτο) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα.

Στην ίδια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της δεξαμεθαζόνης, ενός πιο ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης με βάση τα δεδομένα από 7 ασθενείς.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση των μελφαλάνης-πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), έδειξε μια μέση αύξηση της AUC της βορτεζομίμης 17% με βάση τα δεδομένα από 21 ασθενείς. Αυτό δε θεωρείται κλινικά σχετικό.

Στη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, αναφέρθηκε όχι συχνά και συχνά υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος υπογλυκαιμικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, κατά τη θεραπεία με BORTEZOMIB/ STADA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, ενώ η δόση των αντιδιαβητικών τους πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Ανδρες και γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη βορτεζομίμη σχετικά με την έκθεση κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πιθανότητα τερατογόνου δράσης της βορτεζομίμης δεν έχει ερευνηθεί πλήρως.

Σε μη κλινικές μελέτες, η βορτεζομίμη δεν έδειξε να επιδρά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη των αρουραίων και των κουνελιών, στις υψηλότερες ανεκτές δόσεις για τις μητέρες. Μελέτες σε πειραματόζωα για να διαπιστωθεί η επίδραση της βορτεζομίμης στην πορεία του τοκετού και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση δεν έχουν διεξαχθεί (βλέπε παράγραφο 5.3). Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται βορτεζομίμη κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με βορτεζομίμη. Εάν χρησιμοποιηθεί βορτεζομίμη κατά την κύηση ή η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη

διάρκεια της θεραπείας της με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, τότε η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που ενέχει η θεραπεία για το έμβρυο.

Η θαλιδομίδη είναι μία γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία που προκαλεί σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή διαμαρτίες διαπλάσεως. Η θαλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του προγράμματος για πρόληψη κύησης με θαλιδομίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα πρόληψης κύησης της θαλιδομίδης.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της θαλιδομίδης για περισσότερες πληροφορίες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βορτεζομίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με βορτεζομίμη (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βορτεζομίμη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η βορτεζομίμη μπορεί να συνδέεται πολύ συχνά με κόπωση, συχνά με ζάλη, όχι συχνά με συγκοπή και συχνά με ορθοστατική υπόταση ή θαμπή όραση. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα και πρέπει να συνιστάται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν όχι συχνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσης όγκου, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, οξείες διάχυτες διηθητικές πνευμονικές διαταραχές και σπάνια αυτόνομη νευροπάθεια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη είναι ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κόπωση, πυρεξία, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής), κεφαλαλγία, παραισθησία, μειωμένη όρεξη, δύσπνοια, εξάνθημα, έρπης ζωστήρας και μυαλγία.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Πολλαπλόν Μυέλωμα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 7 θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον μια ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη βορτεζομίμη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ενοποιημένη βάση δεδομένων για 5.476 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3.996 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη στα 1,3 mg/m² και περιλαμβάνονται στον Πίνακα 7. Συνολικά, η βορτεζομίμη χορηγήθηκε για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε 3.974 ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο

Πίνακας 7 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 14.1 του λεξικού MedDRA. Έχουν συμπεριληφθεί επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

Πίνακας 7: *Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με Πολλαπλόν Μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη σε κλινικές δοκιμές, και όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία, ανεξαρτήτως ένδειξης[#]*

| Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα | Επίπτωση | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|--|-----------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Συχνές | Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Πνευμονία*, Απλός έρπης*, Μυκητίαση* |
| | Όχι συχνές | Λοίμωξη*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Ιογενείς λοιμώξεις*, Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Βρογχοπνευμονία, Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα #, Βακτηριαμία (συμπεριλαμβανομένης από σταφυλόκοκκο), Κριθή, Γρίπη, Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη που σχετίζεται με συσκευή, Δερματική λοίμωξη*, Λοίμωξη του ωτός*, Σταφυλοκοκκική λοίμωξη, Οδοντική λοίμωξη* |
| | Σπάνιες | Μηνιγγίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής), Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, Έρπης γεννητικών οργάνων, Αμυγδαλίτιδα, Μαστοειδίτιδα, Σύνδρομο κόπωσης μετά από ιογενή λοίμωξη |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Σπάνιες | Κακόηθες νεόπλασμα, Πλασματοκυτταρική λευχαιμία, Καρκίνωμα νεφρών, Μάζα, Σπογγοειδής μυκητίαση, Καλοήθες νεόπλασμα* |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Πολύ συχνές | Θρομβοπενία*, Ουδετεροπενία*, Αναιμία* |
| | Συχνές | Λευκοπενία*, Λεμφοπενία* |
| | Όχι συχνές | Πανκυτταροπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Οξεία διαταραχή του μηχανισμού πήξης*, Λευκοκυττάρωση*, Λεμφαδενοπάθεια, Αιμολυτική αναιμία # |

| | | |
|--|-------------|--|
| | Σπάνιες | Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Θρομβοκυττάρωση*, Σύνδρομο υπεργλοιότητας, Διαταραχή των αιμοπεταλίων MAK, Θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, Αιματολογική διαταραχή MAK, Αιμορραγική διάθεση, Λεμφοκυτταρική διήθηση Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας)# |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές | Αγγειοοίδημα #, Υπερευαισθησία* |
| | Σπάνιες | Αναφυλακτική καταπληξία, Αμυλοείδωση, Αντίδραση επαγόμενη από ανοσοσυμπλέγματα τύπου III |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Όχι συχνές | Σύνδρομο Cushing*, Υπερθυρεοειδισμός*, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης |
| | Σπάνιες | Υποθυρεοειδισμός |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Πολύ συχνές | Μειωμένη όρεξη |
| | Συχνές | Αφυδάτωση, Υποκαλιαιμία*, Υπονατρίαμια*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπασβεστιαμία*, Διαταραχή ενζύμου* |
| | Όχι συχνές | Σύνδρομο λύσης όγκου, Αποτυχία ανάπτυξης*, Υπομαγνησιαμία *, Υποφωσφαταιμία *, Υπερκαλιαιμία *, Υπερασβεστιαμία*, Υπερνατρίαμια *, Μη φυσιολογικό ουρικό οξύ *, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών |
| | Σπάνιες | Υπερμαγνησιαμία *, Οξέωση, Ηλεκτρολυτικές διαταραχές *, Υπερφόρτωση με υγρά, Υποχλωραιμία*, Υποογκαιμία, Υπερχλωραιμία*, Υπερφωσφαταιμία*, Μεταβολική διαταραχή, Ανεπάρκεια συμπλέγματος βιταμίνης Β, Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, Ουρική αρθρίτιδα, Αυξημένη όρεξη, Δυσανεξία οινόπνευματος |
| | | |

| | | |
|------------------------------------|-------------|--|
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | Διαταραχές διάθεσης*, Αγχώδης διαταραχή*, Διαταραχή ύπνου* |
| | Όχι συχνές | Ψυχική διαταραχή*, Ψευδαίσθηση*, Ψυχωσική διαταραχή*, Σύγχυση*, Ανησυχία |
| | Σπάνιες | Αυτοκτονικός ιδεασμός*, Διαταραχή προσαρμογής, Παραλήρημα, Μειωμένη γενετήσια ορμή |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές | Νευροπάθειες*, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία * |
| | Συχνές | Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Ζάλη*, Δυσγευσία*, Λήθαργος, Κεφαλαλγία* |
| | Όχι συχνές | Τρόμος, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Δυσκινησία*, Διαταραχές συντονισμού παρεγκεφαλίδας και ισορροπίας*, Απώλεια μνήμης (μη συμπεριλαμβανομένης της άνοιας)*, Εγκεφαλοπάθεια*, Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας#, Νευροτοξικότητα, Επιληπτικές διαταραχές*, Μεθερπητική νευραλγία, Διαταραχή λόγου*, Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Ημικρανία, Ισχιαλγία, Διαταραχή στηνπροσοχή, Μη φυσιολογικά αντανακλαστικά*, Παροσμία |
| | Σπάνιες | Εγκεφαλική αιμορραγία*, Ενδοκρανιακή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της υπαραχνοειδούς)*, Εγκεφαλικό οίδημα, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Κώμα, Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος, Αυτόνομη νευροπάθεια, Εγκεφαλική παράλυση*, Παράλυση*, Πάρεση*, |

| | | |
|--|------------|--|
| | | <p>Προσυγκοπή, Σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Βλάβη ρίζας νεύρου, Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, Συμπίεση νωτιαίου μυελού, Νοητική διαταραχή ΜΑΚ, Κινητική δυσλειτουργία, Διαταραχή νευρικού συστήματος ΜΑΚ, Ριζίτιδα, Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, Υποτονία</p> |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Συχνές | <p>Οίδημα του οφθαλμού*, Ανώμαλη όραση*, Επιπεφυκίτιδα*</p> |
| | Όχι συχνές | <p>Αιμορραγία του οφθαλμού*, Λοίμωξη του βλεφάρου*, Φλεγμονή του οφθαλμού*, Διπλωπία, Ξηροφθαλμία*, Ερεθισμός του οφθαλμού*, Πόνος του οφθαλμού, Δακρύρροια αυξημένη, Οφθαλμικό έκκριμα Χαλάζιο#, Βλεφαρίτιδα#</p> |
| | Σπάνιες | <p>Αλλοίωση του κερατοειδούς*, Εξόφθαλμος, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Σκότωμα, Οφθαλμική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένου του βλεφάρου) ΜΑΚ, Επίκτητη δακρυοαδενίτιδα, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Οπτική νευροπάθεια#, Διαφορετικοί βαθμοί οπτικής δυσλειτουργίας (έως και τύφλωση)*</p> |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Συχνές | <p>Ίλιγγος*</p> |
| | Όχι συχνές | <p>Δυσ ακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης της κώφωσης), Δυσφορία του ωτός*</p> |
| | Σπάνιες | <p>Ωτορραγία, Αιθουσαία νευρωνίτιδα, Διαταραχή του ωτός ΜΑΚ</p> |

| | | |
|---|------------|--|
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές | Καρδιακός επιποματισμός #, Καρδιοαναπνευστική ανακοπή*, Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Αρρυθμία*, Ταχυκαρδία*, Αίσθημα παλμών, Στηθάγχη, Περικαρδίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της περικαρδιακής συλλογής υγρού)*, Καρδιομυοπάθεια*, Κοιλιακή δυσλειτουργία*, Βραδυκαρδία |
| | Σπάνιες | Κολπικός περτυγισμός, Έμφραγμα του μυοκαρδίου*, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός*, Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας), Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, Ασταθής στηθάγχη, Διαταραχή καρδιακής βαλβίδας*, Ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, Φλεβοκομβική ανακοπή |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση, Υπέρταση* |
| | Όχι συχνές | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο #, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, Αιμορραγία*, Θρομβοφλεβίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της επιπολής), Κυκλοφορική κατέρρευση (συμπεριλαμβανομένης της υποογκαιμικής καταπληξίας), Φλεβίτιδα, Έξαψη*, Αιμάτωμα (συμπεριλαμβανομένου του περινεφρικού)*, Πτωχή περιφερική κυκλοφορία*, Αγγειίτιδα, Υπαιραιμία (συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής)* |
| | Σπάνιες | Περιφερική εμβολή, Λεμφοίδημα, Ωχρότητα, Ερυθρομελαλγία, Αγγειοδιαστολή, Φλεβικός αποχρωματισμός, Φλεβική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του | Συχνές | Δύσπνοια*, Επίσταξη, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, |

| | | |
|--------------|------------|---|
| μεσοθωράκιου | | Βήχας* |
| | Όχι συχνές | <p>Πνευμονική εμβολή, Πλευριτική συλλογή, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος), Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα[#], Βρογχόσπασμος, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια*, Υποξαιμία*, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού*, Υποξία, Πλευρίτιδα*, Λόξυγγας, Ρινόρροια, Δυσφωνία, Συριγμός</p> |
| | Σπάνιες | <p>Αναπνευστική ανεπάρκεια, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Άπνοια, Πνευμοθώρακας, Ατελεκτασία, Πνευμονική υπέρταση, Αιμόπτυση, Υπεραερισμός, Ορθόπνοια, Πνευμονίτιδα, Αναπνευστική αλκάλωση, Ταχύπνοια, Πνευμονική ίνωση, Βρογχική διαταραχή*, Υποκαπνία*, Διάμεση πνευμονοπάθεια, Διήθηση πνεύμονα, Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, Ξηρότητα του φάρυγγα, Αυξημένη έκκριση των άνω αεραγωγών, Ερεθισμός του λαιμού, Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών</p> |

| | | |
|-------------------------------|-------------|---|
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Πολύ συχνές | Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου *, Διάρροια*, Δυσκοιλιότητα |
| | Συχνές | Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Δυσπεψία, Στοματίτιδα*, Διάταση της κοιλίας, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή*, Μετεωρισμός |
| | Όχι συχνές | Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας)*, Αιματέμεση, Οίδημα χειλέων*, Γαστρεντερική απόφραξη (συμπεριλαμβανομένων της απόφραξης του λεπτού εντέρου, του ειλεού)*, Κοιλιακή δυσφορία, Εξέλκωση του στόματος*, Εντερίτιδα*, Γαστρίτιδα*, Ουλορραγία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)*, Ισχαιμική κολίτιδα [#] , Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Δυσφαγία, Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος ΜΑΚ, Γλώσσα επίχρυστη, Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα*, Διαταραχή σιελογόνου αδένα* |
| | Σπάνιες | Οξεία παγκρεατίτιδα, Περιτονίτιδα*, Οίδημα γλώσσας*, Ασκίτης, Οισοφαγίτιδα, Χειλίτιδα, Ακράτεια κοπράνων, Ατονία του σφιγκτήρα του πρωκτού, Κοπρόλιθος*, Γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση *, Υπερτροφία των ούλων, Μεγάκολο, Εκκένωση από το ορθό, Φλύκταινες του στοματοφάρυγγα*, Άλγος των χειλέων, Περιοδοντίτιδα, Ραγάδα του πρωκτού, |

| | | |
|---|------------|---|
| | | Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, Πρωκταλγία, Μη φυσιολογικά κόπρανα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Συχνές | Μη φυσιολογικό ηπατικό ένζυμο* |
| | Όχι συχνές | Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής), Ηπατίτιδα*, Χολόσταση |
| | Σπάνιες | Ηπατική ανεπάρκεια, Ηπατομεγαλία, Σύνδρομο Budd-Chiari, Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, Ηπατική αιμορραγία, Χολολιθίαση |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα*, Κνησμός*, Ερύθημα, Ξηροδερμία |
| | Όχι συχνές | Πολύμορφο ερύθημα, Κνίδωση, Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, Τοξικό εξάνθημα δέρματος, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση#, Σύνδρομο Stevens-Johnson #, Δερματίτιδα*, Διαταραχή τριχώματος*, Πετέχειες, Εκχύμωση, Βλάβη δέρματος, Πορφύρα, Μάζα του δέρματος*, Ψωρίαση, Υπερίδρωση, Νυκτερινοί ιδρώτες, Έλκος κατάκλισης #, Ακμή*, Φλύκταινα *, Διαταραχές μελάγχρωσης* |
| | Σπάνιες | Δερματική αντίδραση, Λεμφοκυτταρική διήθηση του Jessner, Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Υποδόρια αιμορραγία, Δικτυωτή πελλίωση, Σκλήρυνση του δέρματος, Βλατίδα, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Σμηγματόρροια, Κρύος ιδρώτας, Διαταραχή δέρματος ΜΑΚ, Ερύθρωση, Έλκος του δέρματος, Διαταραχή όνυχα |

| | | |
|--|-------------|---|
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ συχνές | Μυοσκελετικό άλγος* |
| | Συχνές | Μυϊκοί σπασμοί*, Άλγος σε άκρο, Μυϊκή αδυναμία |
| | Όχι συχνές | Μυϊκές δεσμιδώσεις, Διόγκωση άρθρωσης, Αρθρίτιδα*, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυοπάθειες*, Καρηβαρία |
| | Σπάνιες | Ραβδομύολυση, Σύνδρομο κροταφογναθικής άρθρωσης, Συρίγγιο, Εξίδρωμα άρθρωσης, Πόνος στη γνάθο, Οστική διαταραχή, Λοιμώξεις και φλεγμονές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*, Κύστη αρθικού υμένα |

| | | |
|---|-------------|---|
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Συχνές | Νεφρική δυσλειτουργία* |
| | Όχι συχνές | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια*, Ουρολοίμωξη*, Σημεία και συμπτώματα από το ουροποιητικό*, Αιματουρία*, Κατακράτηση ούρων, Διαταραχή ούρησης*, Πρωτεϊνουρία, Αζωταιμία, Ολιγουρία*, Πολλακιουρία |
| | Σπάνιες | Ερεθισμός ουροδόχου κύστης |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Όχι συχνές | Κολπική αιμορραγία, Άλγος γεννητικών οργάνων*, Στυτική δυσλειτουργία |
| | Σπάνιες | Διαταραχή όρχεων*, Προστατίτιδα, Διαταραχή μαστού θήλεος, Ευαισθησία επιδιδυμίδας, Επιδιδυμίτιδα, Άλγος πυέλου, Εξέλκωση αιδοίου |
| Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές | Σπάνιες | Απλασία, Δυσπλασία του γαστρεντερικού σωλήνα, Ιχθύωση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές | Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση |
| | Συχνές | Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Άλγος*, Αίσθημα κακουχίας* |
| | Όχι συχνές | Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης*, Οίδημα προσώπου*, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Διαταραχή βλεννογόνου*, Θωρακικό άλγος, Διαταραχή του βαδίσματος, Αίσθηση ψυχρού, Εξαγγείωση*, Επιπλοκή οφειλόμενη σε καθετήρα*, Μεταβολή στη δίψα*, Θωρακική δυσφορία, Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος*, Άλγος της θέσης ένεσης* |

| | | |
|--|------------|--|
| | Σπάνιες | Θάνατος (συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου), Πολυοργανική ανεπάρκεια, Αιμορραγία της θέσης ένεσης*, Κήλη (συμπεριλαμβανομένου του οισοφαγικού τρήματος)*, Καθυστερημένη επούλωση*, Φλεγμονή, Φλεβίτιδα της θέσης ένεσης*, Ευαισθησία, Έλκος, Ευερεθιστότητα, Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Άλγος της θέσης του καθετήρα, Αίσθηση ξένου σώματος |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Συχνές | Μειωμένο σωματικό βάρος |
| | Όχι συχνές | Υπερχολερυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Αυξημένο σωματικό βάρος, Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος*, Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη |
| | Σπάνιες | Μη φυσιολογικά αέρια αίματος*, Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφήματος (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT)*, Μη φυσιολογική διεθνής ομαλοποιημένη σχέση*, Μειωμένο γαστρικό pH, Αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, Αυξημένη τροπονίνη I, Ταυτοποίηση του ιού και ορολογία*, Παθολογική εξέταση ούρων* |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές των θεραπευτικών χειρισμών | Όχι συχνές | Πτώση, Μώλωπας |
| | Σπάνιες | Αντίδραση κατά τη μετάγγιση, Κατάγματα *, Ρίγη*, Κάκωση προσώπου, Κάκωση άρθρωσης*, Εγκαύματα, Ρήξη, Άλγος από ιατρική πράξη, Κακώσεις από ακτινοβολία* |
| Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί | Σπάνιες | Ενεργοποίηση μακροφάγων |

ΜΑΚ = μη άλλως καθοριζόμενη

* Ομαδοποίηση περισσότερων από ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία ανεξαρτήτως ένδειξης

Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (MCL)

Το προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμπης σε 240 ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμπη στα 1,3 mg/m² σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BoR-CAP) έναντι 242 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP] ήταν σχετικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, με τις κύριες διαφορές να περιγράφονται παρακάτω. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν και σχετίζονταν με τη χρήση της θεραπείας συνδυασμού (BoR-CAP) ήταν λοίμωξη ηπατίτιδας Β (< 1%) και ισχαιμία του μυοκαρδίου (1,3%). Οι παρόμοιες επιπτώσεις αυτών των συμβάντων και στα δύο σκέλη θεραπείας υπέδειξαν ότι οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη βορτεζομίμπη. Αξιοσημείωτες διαφορές στον πληθυσμό ασθενών με MCL σε σύγκριση με τους ασθενείς στις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος ήταν μία κατά $\geq 5\%$ υψηλότερη επίπτωση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφοπενία), περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, υπέρτασης, πυρεξίας, πνευμονίας, στοματίτιδας και διαταραχών τριχώματος.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως εκείνες με επίπτωση $\geq 1\%$, παρόμοια ή υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος BoR-CAP και τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τις συνιστώσες του σκέλους BoR-CAP, αναφέρονται στον Πίνακα 8 παρακάτω. Περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν στο σκέλος BoR-CAP, οι οποίες θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τη βορτεζομίμπη με βάση τα ιστορικά δεδομένα από τις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο Πίνακας 8 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 16 του λεξικού MedDRA.

Πίνακας 8: *Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με BoR-CAP σε μία κλινική δοκιμή*

| Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα | Επίπτωση | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|---|-------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Πολύ Συχνές | Πνευμονία* |
| | Συχνές | Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, Μυκητιασική λοίμωξη*, Απλός έρπης* |
| | Όχι Συχνές | Ηπατίτιδα Β, Λοίμωξη *, Βρογχοπνευμονία |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Πολύ Συχνές | Θρομβοπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία*, Λευκοπενία*, |

| | | |
|--|-------------|---|
| | | Αναιμία*, Λεμφοπενία* |
| | Όχι Συχνές | Πανκυτταροπενία* |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Συχνές | Υπερευαισθησία* |
| | Όχι Συχνές | Αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Πολύ Συχνές | Μειωμένη όρεξη |
| | Συχνές | Υποκαλιαιμία*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπονατρίαζα*, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών |
| | Όχι Συχνές | Σύνδρομο λύσης όγκου |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Συχνές | Διαταραχές ύπνου* |

| | | |
|--|-------------|---|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ Συχνές | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία* |
| | Συχνές | Νευροπάθειες*, Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Εγκεφαλοπάθεια*, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Ζάλη*, Δυσγευσία*, Αυτόνομη νευροπάθεια |
| | Όχι Συχνές | Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Συχνές | Ανώμαλη όραση* |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Συχνές | Δυσ ακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)* |
| | Όχι Συχνές | Ήλιγγος*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης κώφωσης) |
| Καρδιακές διαταραχές | Συχνές | Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Αρρυθμία*, Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Ισχαιμία του μυοκαρδίου, Κοιλιακή δυσλειτουργία* |
| | Όχι Συχνές | Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας) |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Υπέρταση*, Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Συχνές | Δύσπνοια*, Βήχας*, Λόξυγκας |
| | Όχι Συχνές | Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Πνευμονική εμβολή, Πνευμονίτιδα, Πνευμονική υπέρταση, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος) |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Πολύ Συχνές | Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου *, Διάρροια*, Στοματίτιδα*, Δυσκοιλιότητα |
| | Συχνές | Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Διάταση της κοιλίας, Δυσπεψία, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Γαστρίτιδα*, Εξέλκωση του στόματος*, Κοιλιακή δυσφορία, Δυσφαγία, Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και |

| | | |
|--|-------------|---|
| | | σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή* |
| | Όχι Συχνές | Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)* |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Συχνές | Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής) |
| | Όχι Συχνές | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Πολύ Συχνές | Διαταραχή τριχώματος* |
| | Συχνές | Κνησμός*, Δερματίτιδα*, Εξάνθημα* |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Συχνές | Μυϊκοί σπασμοί*, Μυοσκελετικό άλγος*, Άλγος σε άκρο |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Συχνές | Ουρολοίμωξη* |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ Συχνές | Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση |
| | Συχνές | Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Αίσθημα κακουχίας* |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Συχνές | Υπερχοληρυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Μειωμένο σωματικό βάρος, Αυξημένο σωματικό βάρος |

* Ομαδοποίηση περισσότερων του ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανενεργοποίηση του ιού έρπητα ζωστήρα

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε στο 26% των ασθενών στην ομάδα Bo + M + P. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς της ομάδας θεραπείας Bo + M + P ήταν 17% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε σε 137 από τους 240 ασθενείς (57%) στο σκέλος BoR-CAP. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς του σκέλους VeR-CAP ήταν 10,7% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3,6% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον Ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

HBV λοίμωξη με θανατηφόρες εκβάσεις παρατηρήθηκε σε 0,8% (n = 2) των ασθενών στην ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμπη (ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, R-CHOP) και σε 0,4% (n = 1) των ασθενών που λάμβαναν βορτεζομίμπη σε

συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BoR-CAP). Η συνολική επίπτωση λοιμώξεων ηπατίτιδας Β ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BoR-CAP ή με R-CHOP (0,8% έναντι 1,2%, αντίστοιχα).

Περιφερική νευροπάθεια σε σχήματα συνδυασμού

Πολλαπλούν Μυέλωμα

Σε δοκιμές στις οποίες η βορτεζομίμη χορηγήθηκε σαν εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (μελέτη IFM-2005-01) και με δεξαμεθαζόνη-θαλιδομίδη (μελέτη MMY-3010), η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας στα συνδυαστικά σχήματα παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 9: Συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας.

| | <u>IFM-2005-01</u> | | <u>MMY-3010</u> | |
|--------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | VDDx (N=239) | BoDx (N=239) | TDx (N=126) | BoTDx (N=130) |
| Συχνότητα εμφάνισης της ΠΝ (%) | | | | |
| Όλοι οι βαθμοί ΠΝ | 3 | 15 | 12 | 45 |
| Βαθμός ΠΝ ≥ 2 | 1 | 10 | 2 | 31 |
| Βαθμός ΠΝ ≥ 3 | < 1 | 5 | 0 | 5 |
| Διακοπή λόγω της ΠΝ (%) | < 1 | 2 | 1 | 5 |

VDDx = βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη,

BoDx = βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη,

TDx = θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη

BoTDx = βορτεζομίμη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη,

ΠΝ = περιφερική νευροπάθεια

Σημείωση: Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Στη μελέτη LYM-3002, στην οποία η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (R-CAP), η επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 10: Επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στη μελέτη LYM-3002 σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας

| | <u>BoR-CAP</u> (N=240) | <u>R-CHOP</u> (N=242) |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Επίπτωση ΠΝ (%) | | |
| Όλοι οι Βαθμοί ΠΝ | 30 | 29 |
| Βαθμός ΠΝ ≥ 2 | 18 | 9 |
| Βαθμός ΠΝ ≥ 3 | 8 | 4 |
| Διακοπή λόγω της ΠΝ (%) | 2 | <1 |

BoR-CAP = βορτεζομίμη, ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη,

R-CHOP = ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη,

ΠΝ = περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική

νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια και περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

42,9% και 10,4% των ασθενών στο σκέλος BoR-CAP ήταν στο ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και το BoR-CAP και το R-CHOP ήταν λιγότερο ανεκτά, το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες BoR-CAP ήταν 68% σε σύγκριση με 42% στην ομάδα R-CHOP.

Αξιοσημείωτες διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμης όταν χορηγείται υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ως μεμονωμένου παράγοντα

Στη μελέτη Φάσης III οι ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμη υποδόρια σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση είχαν 13% χαμηλότερη συνολική επίπτωση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έρχονταν επείγουσας αντιμετώπισης και ήταν βαθμού 3 ή υψηλότερου ως προς την τοξικότητα και 5% χαμηλότερη επίπτωση για τη διακοπή της βορτεζομίμης. Οι συνολικές επιπτώσεις της διάρροιας, του γαστρεντερικού και κοιλιακού άλγους, των καταστάσεων εξασθένησης, των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού και των περιφερικών νευροπαθειών ήταν 12%-15% χαμηλότερες στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης σε σχέση με την ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης. Επιπλέον, η επίπτωση των περιφερικών νευροπαθειών βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν 10% χαμηλότερη και ο ρυθμός διακοπής λόγω περιφερικών νευροπαθειών ήταν 8% χαμηλότερος για την ομάδα υποδόριας χορήγησης όπως συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν τοπική ανεπιθύμητη ενέργεια στην υποδόρια χορήγηση, κυρίως ερυθρότητα. Τα περιστατικά αποκαταστάθηκαν σε ένα διάμεσο διάστημα 6 ημερών, τροποποίηση της δόσης απαιτήθηκε σε δύο ασθενείς. Δύο ασθενείς (1%) είχαν σοβαρές αντιδράσεις, 1 περίπτωση κνησμού και 1 περίπτωση ερυθρότητας.

Η επίπτωση του θανάτου στη θεραπεία ήταν 5% στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση και 7% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση. Η επίπτωση του θανάτου από «εξελισσόμενη νόσο» ήταν 18% στην ομάδα υποδόριας χορήγησης και 9% στην ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης.

Επανάληψη θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα

Σε μία μελέτη στην οποία επαναλήφθηκε η χορήγηση της βορτεζομίμης σε 130 ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 25% των ασθενών ήταν θρομβοπενία (55%), νευροπάθεια (40%), αναιμία (37%), διάρροια (35%) και δυσκοιλιότητα (28%). Όλοι οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας και οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας ≥ 3 παρατηρήθηκαν σε 40% και 8,5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ασθενείς, η υπερδοσολογία με δόση παραπάνω από διπλάσια από την προτεινόμενη δόση σχετίστηκε με οξεία εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης και θρομβοπενίας με θανατηφόρα αποτελέσματα. Για τις προκλινικές καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, βλέπε παράγραφο 5.3.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία βορτεζομίμπης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να δοθεί κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή για να διατηρηθεί η πίεση του αίματος (όπως υγρά, παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος και/ή ινοτρόπους παράγοντες) και η θερμοκρασία σώματος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX32.

Μηχανισμός δράσης

Η βορτεζομίμπη είναι ένας αναστολέας πρωτεοσωματίου. Είναι ειδικά σχεδιασμένη να αναστέλλει την παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης δράση του 26S πρωτεοσωματίου στα κύτταρα των θηλαστικών. Το 26S πρωτεοσωμάτιο είναι ένα μεγάλο σύμπλοκο πρωτεϊνών το οποίο αποικοδομεί τις ουβικιτινωμένες πρωτεΐνες. Η οδός ουβικιτίνης-πρωτεοσωματίου παίζει ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του ρυθμού ανακύκλωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών και επομένως στη διατήρηση της ομοιόστασης εντός των κυττάρων. Η αναστολή του 26S πρωτεοσωματίου εμποδίζει την επιδιωκόμενη πρωτεϊνόλυση και επηρεάζει την κλιμακωτή ακολουθία πολλαπλών σημάτων εντός του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Η βορτεζομίμπη είναι έντονα εκλεκτική ως προς το πρωτεοσωμάτιο. Σε συγκεντρώσεις των 10 μM , η βορτεζομίμπη δεν αναστέλλει ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων και πρωτεασών που ερευνήθηκαν και είναι περισσότερο από 1.500 φορές πιο εκλεκτική προς το πρωτεοσωμάτιο παρά προς το επόμενο προτιμητέο ένζυμο. Η κινητική της αναστολής του πρωτεοσωματίου αξιολογήθηκε *in vitro* και η βορτεζομίμπη έδειξε να διαχωρίζεται από το πρωτεοσωμάτιο μέσα σε χρόνο $t_{1/2}$ 20 λεπτών, αποδεικνύοντας ότι η αναστολή του πρωτεοσωματίου από τη βορτεζομίμπη είναι αναστρέψιμη.

Η αναστολή του πρωτεοσωματίου διαμέσου της βορτεζομίμπης επηρεάζει τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους τρόπους, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η μεταβολή των ρυθμιστικών πρωτεϊνών που ελέγχουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF- κ B). Η αναστολή του πρωτεοσωματίου οδηγεί στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και σε απόπτωση. Ο NF- κ B είναι ένας παράγοντας μεταγραφής του οποίου η ενεργοποίηση απαιτείται για τα διάφορα επίπεδα ογκογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανάπτυξης και επιβίωσης, της αγγειογένεσης, των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στα κύτταρα και της μετάστασης. Στο μυέλωμα, η βορτεζομίμπη επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων του μυελώματος να αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών.

Τα πειράματα που έχουν διενεργηθεί έδειξαν ότι η βορτεζομίμπη είναι κυτταροτοξική σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων καθώς και ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στις προ-αποπτωτικές συνέπειες της αναστολής του πρωτεοσωματίου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα. *In vivo*, η βορτεζομίμπη μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε πολλά προκλινικά μοντέλα όγκων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος.

Τα δεδομένα από *in vitro*, *ex-vivo* και ζωικά μοντέλα με βορτεζομίμη υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμη αυξάνει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση και δράση και αναστέλλει την οστεοκλαστική λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έχουν προσβληθεί από μια προχωρημένη οστεολυτική νόσο και ελάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα

Διενεργήθηκε μια προοπτική Φάσης III, διεθνής, τυχαιοποιημένη (1:1), ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη (MMY-3002 VISTA) σε 682 ασθενείς για να καθορίσει εάν η βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενο με ενδοφλέβια ένεση) σε συνδυασμό με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) οδηγούσε σε βελτίωση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου (time to progression -TTP) σε σχέση με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα. Η θεραπεία χορηγήθηκε για ένα μέγιστο 9 κύκλων (περίπου 54 εβδομάδες) και διεκόπη έγκαιρα σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν 71 έτη, 50% ήταν άνδρες, 88% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και ο διάμεσος βαθμός κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky για τους ασθενείς ήταν 80. Οι ασθενείς είχαν μυέλωμα IgG/IgA/ελαφράς αλύσου σε ποσοστά 63%/25%/8%, διάμεση αιμοσφαιρίνη 105 g/l, και διάμεσο αριθμό αιμοπεταλίων 221,5 x 10⁹/l. Παρόμοια ποσοστά ασθενών είχαν κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min (3% σε κάθε σκέλος).

Τη στιγμή της προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ο χρόνοςέως την εξέλιξη της νόσου, είχε επιτευχθεί και προσφέρθηκε στους ασθενείς της ομάδας M+P η θεραπεία Vc+M+P. Η μέση παρακολούθηση ήταν 16,3 μήνες. Πραγματοποιήθηκε η τελική αναθεώρηση της επιβίωσης με μέση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μήνες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση υπέρ της ομάδας θεραπείας Vc+M+P (HR = 0,695, p = 0,00043) παρά τις θεραπείες που ακολούθησαν και περιέλαβαν σχήματα βασισμένα σε βορτεζομίμη. Η μέση επιβίωση στην ομάδα θεραπείας Vc+M+P ήταν 56,4 μήνες σε σύγκριση με 43,1 μήνες στην ομάδα θεραπείας M+P. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11:

Πίνακας 11: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα μετά από την τελική αναθεώρηση της επιβίωσης στη μελέτη VISTA

| Στόχος αποτελεσματικότητας | Bo + M + P n=344 | M+P n = 338 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου | | |
| Περιστατικά n (%) | 101 (29) | 152 (45) |
| Διάμεση τιμή ^a (95% CI) | 20,7 μήνες (17,6, 24,7) | 15,0 μήνες (14,1, 17,9) |
| Λόγος κινδύνου ^b (95% CI) | 0,54 (0,42, 0,70) | |
| Τιμή -p ^γ | 0,000002 | |
| Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης | | |
| Περιστατικά n (%) | 135 (39) | 190 (56) |
| Διάμεση τιμή ^a (95% CI) | 18,3 μήνες (16,6, 21,7) | 14,0 μήνες (11,1, 15,0) |
| Λόγος κινδύνου ^b (95 % CI) | 0,61 (0,49, 0,76) | |
| Τιμή -p ^γ | 0,00001 | |
| Συνολική επιβίωση* | | |
| Περιστατικά (θάνατοι) n (%) | 176 (51,2) | 211 (62,4) |
| Διάμεση τιμή ^a (95% CI) | 56,4 μήνες (52,8, 60,9) | 43,1 μήνες (35,3, 48,3) |
| Λόγος κινδύνου ^b (95% CI) | 0,695 (0,567, 0,852) | |
| Τιμή -p ^γ | 0,00043 | |

| Ποσοστό ανταπόκρισης | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Πληθυσμός ^ε n = 668 | n = 337 | n = 331 |
| CR ^ζ n (%) | 102 (30) | 12 (4) |
| PR ^ζ n (%) | 136 (40) | 103 (31) |
| nCR n (%) | 5 (1) | 0 |
| CR+PR ^ζ n (%) | 238 (71) | 115 (35) |
| Τιμή -p ^δ | < 10 ⁻¹⁰ | |
| Μείωση της M-πρωτεΐνης στον ορό | | |
| Πληθυσμός ^η n = 667 | n = 336 | n = 331 |
| ≥ 90% n (%) | 151 (45) | 34 (10) |
| Χρόνος πρώτης ανταπόκρισης σε CR + PR | | |
| Διάμεση τιμή | 1,4 μήνες | 4,2 μήνες |
| Μέση^α διάρκεια ανταπόκρισης | | |
| CR ^ζ | 24,0 μήνες | 12,8 μήνες |
| CR+PR ^ζ | 19,9 μήνες | 13,1 μήνες |
| Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία | | |
| Περιστατικά n (%) | 224 (65,1) | 260 (76,9) |
| Διάμεση τιμή ^α (95% CI) | 27,0 μήνες (24,7, 31,1) | 19,2 μήνες (17,0, 21,0) |
| Λόγος κινδύνου ^β (95% CI) | 0,557 (0,462, 0,671) | |
| Τιμή -p ^γ | < 0,000001 | |

^α Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα Cox αναλογικό μοντέλο κινδύνου προσαρμοσμένο για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β₂-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή. Λόγος κινδύνου μικρότερος από 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την VMP.

^γ Η ονομαστική τιμή -p βασίζεται στη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β₂-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή.

^δ Η τιμή -p για το Ποσοστό Ανταπόκρισης (CR+PR) από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης.

^ε Ο πληθυσμός ανταπόκρισης περιλαμβάνει τους ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη.

^ζ CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση. Κριτήρια EBMT.

^η Όλοι οι τυχαίοι ασθενείς με εκκριτική νόσο.

* Επικαιροποίηση της επιβίωσης βασισμένη σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μηνών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

Δύο τυχαίοι ασθενείς, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρικές μελέτες φάσης III (IFM-2005-01, MMY-3010) διεξήχθησαν για να καταδείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε διπλούς και τριπλούς συνδυασμούς με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ως εισαγωγική θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα.

Στη μελέτη IFM-2005-01 η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη [BoDx = 240] συγκρίθηκε με βινκριστίνη-δοξορουβικίνη-δεξαμεθαζόνη [VDDx, n = 242]. Οι ασθενείς στην ομάδα BoDx έλαβαν τέσσερις κύκλους των 21 ημερών, όπου ο καθένας αποτελούνταν βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11) και από του στόματος δεξαμεθαζόνη (40 mg/ημέρα τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 9 έως 12, στους Κύκλους 1 και 2 και τις ημέρες 1 έως 4 στους Κύκλους 3 και 4).

Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκαν σε 198 (82%) ασθενείς και 208 (87%) ασθενείς στις ομάδες VDDx και BoDx αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκε σε μία μόνο διαδικασία μεταμόσχευσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα

χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν τα 57 έτη, το 55% ήταν άνδρες και το 48% των ασθενών είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 13 εβδομάδες για την ομάδα VDDx και 11 εβδομάδες για την ομάδα BoDx. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ελήφθησαν και από τις δύο ομάδες ήταν 4 κύκλοι. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμπης με δεξαμεθαζόνη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν ποσοστά ανταπόκρισης μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IFM-2005-01

| Καταληκτικά σημεία | VcDx | BoDx | OR, 95% CI, τιμή P ^a |
|---|--|--|--|
| IFM-2005-01 | N = 240 (ITT πληθυσμός) | N = 242 (ITT πληθυσμός) | |
| <i>RR (μετά την εισαγωγική θεραπεία)</i> *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 |
| <i>RR (μετά την μεταμόσχευση)^β</i> 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 = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, nCR = σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT = με πρόθεση θεραπείας, RR = ποσοστό ανταπόκρισης,

Bo = βορτεζομίμπη

BoDx = βορτεζομίμπη, δεξαμεθαζόνη,

VDDx = βινκριστίνη,δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη,

VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση PR = μερική ανταπόκριση, OR = Λόγος πιθανοτήτων

* Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel.

^β Αναφέρεται στο ποσοστό ανταπόκρισης μετά τη δεύτερη μεταμόσχευση για άτομα που έλαβαν δεύτερη μεταμόσχευση (42/240 [18%] στη VcDx ομάδα και 52/242 [21%] στη VDDx ομάδα).

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει βορτεζομίμπη.

Στη μελέτη MMY-3010 η εισαγωγική θεραπεία με βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη [BoTDx, n = 130] συγκρίθηκε με θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη [TDx, n = 127]. Οι ασθενείς στην ομάδα BoTDx έλαβαν 6 κύκλους των 4 εβδομάδων, όπου ο καθένας αποτελούνταν από βορτεζομίμπη (1,3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 ακολουθούμενα από μία περίοδο ανάπαυλας δεκαεπτά ημερών, από την ημέρα 12 έως την ημέρα 28), δεξαμεθαζόνη (40 mg χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 8 έως 11) και θαλιδομίδη (50 mg ημερησίως χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 14, τα οποία αυξάνονται τις ημέρες 15 έως 28 στα 100 mg και στη συνέχεια στα 200 mg ημερησίως).

Μία μεμονωμένη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκε σε 105 (81%) ασθενείς και 78 (61%) ασθενείς στις ομάδες BoTDx και TDx, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Οι ασθενείς στις ομάδες VcTDx και TDx είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη

έναντι 56 ετών, το 99% έναντι του 98% ήταν Καυκάσιοι και το 58% έναντι του 54% ήταν άνδρες.

Στην ομάδα BoTDx το 12% των ασθενών είχαν κυταρρογενετικά καταταχτεί ως υψηλού κινδύνου έναντι του 16% των ασθενών στην ομάδα TDx. Στις δύο ομάδες θεραπείας, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 24,0 εβδομάδες και ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που ελήφθησαν ήταν 6,0 κύκλοι.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία και μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμπης με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY-3010

| Καταληκτικά σημεία | BoTDx | TDx | OR, 95% CI, τιμή-p ^a |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| MMY-3010 | N = 130 (ITT πληθυσμός) | N = 127 (ITT πληθυσμός) | |
| *RR (μετά την εισαγωγή) | | | |
| CR+nCR | 49,2 (40,4, 58,1) | 17,3 (11,2, 25,0) | 4,63 (2,61, 8,22), < 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 84,6 (77,2, 90,3) | 61,4 (52,4, 69,9) | 3,46 (1,90, 6,27), < 0,001 ^a |
| *RR (μετά τη μεταμόσχευση) | | | |
| CR+nCR | 55,4 (46,4, 64,1) | 34,6 (26,4, 43,6) | 2,34 (1,42, 3,87), 0,001 ^a |
| CR+nCR+PR % (95% CI) | 77,7 (69,6, 84,5) | 56,7 (47,6, 65,5) | 2,66 (1,55, 4,57), < 0,001 ^a |

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, nCR = σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT = με πρόθεση θεραπείας, RR = Ποσοστό ανταπόκρισης,

Bo = βορτεζομίμπη,

BoTDx = βορτεζομίμπη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη,

TDx = θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, PR = μερική ανταπόκριση, OR = λόγος πιθανοτήτων,

* Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel τεστ.

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει βορτεζομίμπη.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμπης (χορηγούμενης με ενδοφλέβια ένεση) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m²: μία τυχαίοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III (APEX), έναντι δεξαμεθαζόνης (Dex) 669 ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί 1-3 σειρές θεραπείας και μια μελέτη ενός σκέλους Φάσης II, 202 ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί τουλάχιστον 2 σειρές θεραπείας και οι οποίοι παρουσίασαν επιδείνωση κατά την πιο πρόσφατη θεραπεία.

Στη μελέτη Φάσης III, η θεραπεία με βορτεζομίμπη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, σημαντικά παρατεταμένη επιβίωση και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, σε σχέση με τη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (βλέπε Πίνακα 14), σε όλους τους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς για τους οποίους είχε προηγηθεί 1 σειρά θεραπείας. Ως αποτέλεσμα μιας προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, η ομάδα της δεξαμεθαζόνης διακόπηκε ύστερα από σύσταση της επιτροπής ελέγχου δεδομένων και σε όλους τους ασθενείς που ήταν τυχαίοποιημένοι στη δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη συνέχεια βορτεζομίμπη, ανεξάρτητα από την κατάσταση της ασθένειας. Εξαιτίας αυτής της πρόωμης αλλαγής στη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των επιζησάντων ασθενών ήταν 8,3 μήνες. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της βορτεζομίμπης τόσο για τους ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία όσο και για αυτούς που δεν ήταν ανθεκτικοί.

Από τους 669 ασθενείς που συμμετείχαν, οι 245 (37%) ήταν 65 ετών και άνω. Οι παράμετροι ανταπόκρισης όπως και ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου παρέμειναν σημαντικά καλύτεροι για τη βορτεζομίμη ανεξάρτητα από την ηλικία. Ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης όλες οι παράμετροι αποτελεσματικότητας (χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση καθώς και ποσοστό ανταπόκρισης) ήταν σημαντικά βελτιωμένοι στην ομάδα της βορτεζομίμης.

Στην ομάδα των ανθεκτικών ασθενών στη μελέτη Φάσης II, οι ανταποκρίσεις καθορίστηκαν από μία ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης και τα κριτήρια ανταπόκρισης ήταν αυτά της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν ήταν 17 μήνες (εύρος < 1 έως 36+ μήνες). Η τιμή αυτή της επιβίωσης ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους 6 ως 9 μήνες διάμεσου χρόνου επιβίωσης που υπολόγιζαν οι κλινικοί σύμβουλοι-ερευνητές για ένα παρόμοιο πληθυσμό ασθενών. Σύμφωνα με την ανάλυση πολυμεταβλητών, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν ανεξάρτητο από τον τύπο του μυελώματος, την κατάσταση απόδοσης, το καθεστώς εξάλειψης του χρωμοσώματος 13, ή του αριθμού ή του τύπου των προηγούμενων θεραπειών. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε 2 με 3 θεραπευτικές αγωγές σημείωσαν ποσοστό ανταπόκρισης 32% (10/32) και οι ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη λάβει περισσότερα από 7 θεραπευτικά σχήματα παρουσίασαν ποσοστό ανταπόκρισης 31% (21/67).

Πίνακας 14: Συνοπτικά αποτελέσματα έκβασης της νόσου από τις μελέτες Φάσης III (APEX) και Φάσης II

| | Φάση III | | Φάση III | | Φάση III | | Φάση II |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Όλοι οι ασθενείς | | 1 προηγούμενη θεραπεία | | > 1 προηγούμενη θεραπεία | | ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες |
| Συμβάντα που σχετίζονται με το χρόνο | Vc n = 333 ^a | Dex n = 336 ^a | Vc n = 132 ^a | Dex N = 119 ^a | Vc n = 200 ^a | Dex n = 217 ^a | Vc n = 202 ^a |
| Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, ημέρες [95% CI] | 189 ^β [148, 211] | 106 ^β [86, 128] | 212 ^δ [188, 267] | 169 ^δ [105, 191] | 148 ^β [129, 192] | 87 ^β [84, 107] | 210 [154, 281] |
| Επιβίωση 1 έτους, % [95% CI] | 80 ^δ [74,85] | 66 ^δ [59,72] | 89 ^δ [82,95] | 72 ^δ [62,83] | 73 [64,82] | 62 [53,71] | 60 |
| Βέλτιστη ανταπόκριση (%) | Vc n = 315^γ | Dex n = 312^γ | Vc n = 128 | Dex n = 110 | Vc n = 187 | Dex n = 202 | Vc n = 193 |
| CR | 20 (6) ^β | 2 (< 1) ^β | 8 (6) | 2 (2) | 12 (6) | 0 (0) | (4)** |
| CR + nCR | 41 (13) ^β | 5 (2) ^β | 16 (13) | 4 (4) | 25 (13) | 1 (< 1) | (10)** |
| CR + nCR + PR | 121 (38) ^β | 56 (18) ^β | 57 (45) ^δ | 29 (26) ^δ | 64 (34) ^β | 27 (13) ^β | (27)** |
| CR + nCR + PR + MR | 146 (46) | 108 (35) | 66 (52) | 45 (41) | 80 (43) | 63 (31) | (35)** |
| Διάρκεια διάρκειας Ημέρες (μήνες) | 242 (8,0) | 169 (5,6) | 246 (8,1) | 189 (6,2) | 238 (7,8) | 126 (4,1) | 385* |
| Χρόνος έως την ανταπόκριση CR + PR (ημέρες) | 43 | 43 | 44 | 46 | 41 | 27 | 38* |

^a Πληθυσμός προς θεραπεία [Intent to Treat (ITT) population].

^β Τιμή-p από τη δοκιμή στρωμάτωσης log-rank. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγηθειών θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας, p < 0,0001

^γ Ο πληθυσμός που ανταποκρίθηκε περιλαμβάνει ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο πριν την έναρξη της θεραπείας και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

^δ Τιμή-p από τη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωμάτωσης. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγηθεισών θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας.

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

NA = Δεν εφαρμόζεται, NE = μη αξιολογήσιμο CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Bo = βορτεζομίμη, Dex = δεξαμεθαζόνη

CR = πλήρης ανταπόκριση, nCR = σχεδόν πλήρης ανταπόκριση

PR = μερική ανταπόκριση, MR = ελάχιστη ανταπόκριση

Στη μελέτη Φάσης II, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν βέλτιστη ανταπόκριση στη θεραπεία με βορτεζομίμη σε μονοθεραπεία, μπορούσαν να λάβουν υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη. Το πρωτόκολλο επέτρεπε σε ασθενείς να λάβουν δεξαμεθαζόνη αν είχαν μικρότερη από τη βέλτιστη ανταπόκριση στη χορήγηση βορτεζομίμης σε μονοθεραπεία. Ένας συνολικός αριθμός από 74 αξιολογήσιμους ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη. Το 18% των ασθενών παρουσίασε ή είχε μια βελτιωμένη ανταπόκριση [MR (11%) ή PR (7%)] με τη συνδυαστική θεραπεία.

Κλινική αποτελεσματικότητα με υποδόρια χορήγηση της βορτεζομίμης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης III συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης της βορτεζομίμης έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η μελέτη αυτή περιέλαβε 222 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν 1,3 mg/m² βορτεζομίμης είτε μέσω υποδόριας είτε μέσω ενδοφλέβιας οδού για 8 κύκλους. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν μία βέλτιστη ανταπόκριση (λιγότερο από πλήρη ανταπόκριση – complete response [CR]) στη θεραπεία μόνο με βορτεζομίμη μετά από 4 κύκλους, επιτράπη να λάβουν 20 mg 31 δεξαμεθαζόνης ημερησίως την ημέρα της χορήγησης της βορτεζομίμης και την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς με αρχική περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2 ή με αριθμούς αιμοπεταλίων <50.000/μl εξαιρέθηκαν. Συνολικά 218 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση.

Η μελέτη αυτή εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της μη κατωτερότητας για το ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR) μετά από 4 κύκλους με μόνο παράγοντα τη βορτεζομίμη τόσο για την υποδόρια όσο και για την ενδοφλέβια χορήγηση, 42% και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που σχετίζονται με τη δευτερεύουσα ανταπόκριση και το χρόνο έως το συμβάν έδειξαν συνεπή αποτελέσματα για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Σύνοψη των αναλύσεων αποτελεσματικότητας που συνέκριναν την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση της βορτεζομίμης

| | Βορτεζομίμη σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης | Βορτεζομίμη σκέλος υποδόριας χορήγησης |
|---|---|---|
| Πληθυσμός υπό αξιολόγηση για την ανταπόκριση | n=73 | n=145 |
| Ποσοστό ανταπόκρισης σε 4 κύκλους n (%) | | |
| ORR (CR + PR) | 31 (42) | 61 (42) |
| Τιμή-p ^a | | 0.00201 |
| CR n (%) | 6 (8) | 9 (6) |
| PR n (%) | 25 (34) | 52 (36) |
| nCR n (%) | 4 (5) | 9 (6) |
| Ποσοστό ανταπόκρισης σε 8 κύκλους n (%) | | |
| ORR (CR + PR) | 38 (52) | 76 (52) |

| | | |
|---|----------------------|--------------|
| Τιμή-p ^α | | 0.0001 |
| CR n (%) | 9 (12) | 15 (10) |
| PR n (%) | 29 (40) | 61 (42) |
| nCR n (%) | 7 (10) | 14 (10) |
| Πληθυσμός προς θεραπεία (ITT)^β | n=74 | n=148 |
| TTP, months | 9.4 | 10.4 |
| (95 % CI) | (7.6, 10.6) | (8.5, 11.7) |
| Λόγος κινδύνου (95% CI) ^γ | 0.839 (0.564, 1.249) | |
| Τιμή-p ^δ | 0.38657 | |
| Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης, μήνες | 8.0 | 10.2 |
| (95 % CI) | (6.7, 9.8) | (8.1, 10.8) |
| Λόγος κινδύνου(95% CI) ^γ | 0.824 (0.574, 1.183) | |
| Τιμή-p ^δ | 0.295 | |
| Συνολική επιβίωση στο 1 έτος (%)^ε | 76.7 | 72.6 |
| (95 % CI) | (64.1, 85.4) | (63.1, 80.0) |

^α Η τιμή-p είναι για την υπόθεση μη κατωτερότητας ότι το σκέλος της υποδόριας χορήγησης διατηρεί τουλάχιστον 60% του ποσοστού ανταπόκρισης στο βραχίονα της ενδοφλέβιας χορήγησης.

^β 222 άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη, 221 άτομα έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη.

^γ Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox που προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^δ Η δοκιμασία log rank προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^ε Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης είναι 11,8 μήνες.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη (μελέτη DOXIL-MMY-3001)

Μία τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη διενεργήθηκε σε 646 ασθενείς συγκρίνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν προηγούμενα λάβει τουλάχιστον 1 θεραπεία και που δεν υποτροπίασαν ενώ λάμβαναν θεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το TTP ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα OS και ORR (CR+PR), χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Ευρωπαϊκής Ομάδας για το Αίμα και τη Μεταμόσχευση Μυελού (EBMT).

Μία ενδιάμεση ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου (βασισμένη στα 249 TTP γεγονότα) οδήγησε στην πρόωρη λήξη της μελέτης για την αποτελεσματικότητα. Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση του κινδύνου TTP της τάξης του 45% (95 % CI: 29-57 %, p < 0,0001) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Το διάμεσο TTP ήταν 6,5 μήνες για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με 9,3 μήνες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Τα αποτελέσματα αυτά, αν και δεν είναι τα οριστικά, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου. Η τελική ανάλυση για το OS που πραγματοποιήθηκε μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 8,6 ετών δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Το διάμεσο OS ήταν 30,8 μήνες (95% CI, 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς με μονοθεραπεία με βορτεζομίμη και 33,0 μήνες (95% CI, 28,9-37,1 μήνες) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη

Απουσία οποιασδήποτε απευθείας σύγκρισης βορτεζομίμης και βορτεζομίμης σε συνδυασμό με

δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα, διεξήχθη μία στατιστική ανάλυση κατά ζεύγη για να συγκρίνει τα αποτελέσματα από τον μη τυχαιοποιημένο σχεδιασμό συνδυασμού της βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη (Φάσης II μελέτη ανοικτής ετικέτας MMY-2045), με αποτελέσματα που προέκυψαν έπειτα από σχεδιασμό μονοθεραπείας με βορτεζομίμη από διαφορετικές τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III (M34101-039 [APEX] και DOXIL MMY-3001) στην ίδια ένδειξη.

Η ανάλυση κατά ζεύγη είναι μία στατιστική μέθοδος στην οποία ασθενείς της θεραπευτικής ομάδας (π.χ. βορτεζομίμης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη) και ασθενείς της ομάδας σύγκρισης (π.χ. βορτεζομίμης) συγκρίνονται σε σχέση με συγχυτικούς παράγοντες που αντιστοιχούν σε μεμονωμένους ασθενείς. Κάτι τέτοιο ελαχιστοποιεί τις δράσεις των παρατηρούμενων συγχυτικών παραγόντων κατά τον υπολογισμό των θεραπευτικών δράσεων με χρήση μη τυχαιοποιημένων δεδομένων.

Ταυτοποιήθηκαν εκατόν είκοσι επτά ζεύγη ασθενών. Η ανάλυση έδειξε βελτιωμένο ORR (CR+PR) (λόγος πιθανοτήτων 3,769: 95% CI 2,045-6,947, $p < 0,001$), PFS (αναλογία κινδύνου 0,511: 95% CI 0,309-0,845, $p = 0,008$), TTP (αναλογία κινδύνου 0,385: 95% CI 0,212-0,698: $p = 0,001$) για τη βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επανάληψη θεραπείας με βορτεζομίμη σε υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα.

Η μελέτη Φάσης II MMY-2036 (RETRIEVE) ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού, μονού σκέλους μελέτη που διεξήχθη για να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επανάληψης της θεραπείας με βορτεζομίμη. Εκατόν τριάντα ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών), με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν στο παρελθόν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σ' ένα σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη έλαβαν εκ νέου θεραπεία κατόπιν εξέλιξης της νόσου. Τουλάχιστον 6 μήνες μετά την προηγούμενη θεραπεία, η βορτεζομίμη ξεκίνησε με την τελευταία ανεκτή δόση των $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) ή $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$) και χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε 3 εβδομάδες για μέγιστο διάστημα 8 κύκλων, είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, σύμφωνα με τη συνήθη φροντίδα. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βορτεζομίμη σε 83 ασθενείς στον Κύκλο 1 με επιπλέον 11 ασθενείς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη κατά την πορεία των κύκλων της εκ νέου θεραπείας με βορτεζομίμη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβεβαιωμένη καλύτερη ανταπόκριση στην επανάληψη της θεραπείας, όπως εκτιμάται από τα κριτήρια EBMT. Το συνολικά καλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (CR + PR), στην επανάληψη της θεραπείας σε 130 ασθενείς ήταν 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Η μελέτη LYM-3002 ήταν μία τυχαιοποιημένη, Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού βορτεζομίμης, ριτουξιμάμης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης (BoR-CAP, $n = 243$) με εκείνες του συνδυασμού ριτουξιμάμης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (R-CHOP, $n = 244$) σε ενήλικες ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL (Στάδιο II, III ή IV). Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας BoR-CAP έλαβαν βορτεζομίμη ($1,3 \text{ mg/m}^2$, τις ημέρες 1, 4, 8, 11, περίοδος ανάπαυλας: ημέρες 12-21), ριτουξιμάμη 375 mg/m^2 IV την ημέρα 1, κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m^2 IV την ημέρα 1, δοξορουβικίνη 50 mg/m^2 IV την ημέρα 1 και πρεδνιζόνη 100 mg/m^2 από στόματος την ημέρα 1 έως την ημέρα 5 του κύκλου θεραπείας 21 ημερών με βορτεζομίμη. Για ασθενείς που εμφάνισαν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, χορηγήθηκαν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (TTP), τον χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNT), τη διάρκεια του διαστήματος χωρίς θεραπεία (TFI), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu), τη συνολική επιβίωση (OS) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν γενικά καλά

ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 66 έτη, 74% ήταν άνδρες, 66% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και 32% ανήκαν στην Ασιατική φυλή, 69% των ασθενών είχαν θετική αναρρόφηση μυελού των οστών ή/και θετική βιοψία μυελού των οστών για MCL, 54% των ασθενών είχαν βαθμολογία Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (IPI) ≥ 3 και 76% είχαν νόσο Σταδίου IV. Η διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή = 17 εβδομάδες) και η διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση τιμή = 40 μήνες) ήταν συγκρίσιμες στα δύο σκέλη θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 6 και στα δύο σκέλη θεραπείας, με 14% των ασθενών στην ομάδα BoR-CAP και 17% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους. Η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, 80% στην ομάδα BoR-CAP και 82% στην ομάδα R-CHOP. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 16:

Πίνακας 16: Αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη LYM-3002

| Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας | BoR -CAP | R-CHOP | |
|---|-------------------|-----------------|--|
| n: ασθενείς ITT | 243 | 244 | |
| Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (IRC)^α | | | |
| Περιστατικά n (%) | 133 (54,7%) | 165 (67,6%) | HR ^β (95% CI) = 0,63 (0,50, 0,79) |
| Διάμεση τιμή ^γ (95% CI) (μήνες) | 24,7 (19,8, 31,8) | 14,4 (12, 16,9) | Τιμή-p ^δ < 0,001 |
| Ποσοστό Ανταπόκρισης | | | |
| n: αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς | 229 | 228 | |
| Συνολική πλήρης ανταπόκριση (CR+CRu) ^{στ} , n(%) | 122 (53,3%) | 95 (41,7%) | OR ^ε (95% CI) = 1,688 (1,148, 2,481) Τιμή-p ^ς = 0,007 |
| Συνολική ακτινολογική ανταπόκριση (CR+CRu+PR) ^η , n(%) | 211 (92,1%) | 204 (89,5%) | OR ^ε (95% CI) = 1,428 (0,749, 2,722) Τιμή-p ^ς = 0,275 |

^α Με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC) (μόνο ακτινολογικά δεδομένα).

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου. Λόγος κινδύνου < 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BoR-CAP.

^γ Με βάση τις εκτιμήσεις ορίου γινομένων των Kaplan-Meier.

^δ Με βάση τον έλεγχο λογαριθμικής σειράς, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου.

^ε Χρησιμοποιείται η εκτίμηση Mantel-Haenszel για τον συνήθη λόγο πιθανοτήτων για διαστρωματωμένους πίνακες, με τον κίνδυνο IPI και το Στάδιο της Νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης. Λόγος πιθανοτήτων (OR) > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BoR-CAP.

^{στ} Περιλαμβάνονται όλες οι CR+CRu, με βάση την IRC, τον μυελό των οστών και την LDH.

^ς Τιμή P από τον έλεγχο χ^2 των Cochran Mantel-Haenszel, με την IPI και το στάδιο της νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης.

^η Περιλαμβάνονται όλες οι ακτινολογικές CR+CRu+PR με βάση την IRC, ανεξάρτητα από την επικύρωση με βάση τον μυελό των οστών και την LDH

CR = Πλήρης Ανταπόκριση, CRu = μη επιβεβαιωμένη Πλήρης Ανταπόκριση, PR = Μερική Ανταπόκριση,

CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, HR = Λόγος Κινδύνου, OR = Λόγος Πιθανοτήτων, ITT = Πρόθεση Για τη Θεραπεία

Η διάμεση PFS από την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 30,7 μήνες στην ομάδα BoR-CAP και 16,1 μήνες στην ομάδα R-CHOP (Λόγος Κινδύνου [HR] = 0,51, $p < 0,001$). Στατιστικά σημαντικό όφελος ($p < 0,001$) υπέρ της ομάδας θεραπείας BoR-CAP έναντι της ομάδας R-CHOP παρατηρήθηκε για τον TTP (διάμεση τιμή 30,5 έναντι 16,1 μηνών), τον TNT (διάμεση τιμή 44,5 έναντι 24,8 μηνών) και την TFI (διάμεση τιμή 40,6 έναντι 20,5 μηνών). Η διάμεση διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης ήταν 42,1 μήνες στην ομάδα BoR-CAP σε σύγκριση με τους 18 μήνες στην ομάδα R-CHOP. Η διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη κατά 21,4 μήνες στην ομάδα BoR-CAP (διάμεση τιμή 36,5 μήνες έναντι 15,1 μηνών στην ομάδα R-CHOP). Σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 40 μηνών, η διάμεση OS (56,3 μήνες στην ομάδα R-CHOP και μη συμπληρωμένη στην ομάδα BoR-CAP) ευνόησε την ομάδα BoR-CAP, (εκτιμώμενος HR=0.80; $p=0.173$). Υπήρξε μια τάση προς την παρατεταμένη συνολική επιβίωση υπέρ της ομάδας BoR-CAP. Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 4 ετών ήταν 53,9% για την ομάδα R-CHOP και 64,4% για την ομάδα BoR-CAP.

Ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL)
Πραγματοποιήθηκε μία ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης I/II ώστε να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμπης σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL). Δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ειδικότερα η βορτεζομίμπη δεν επιδείνωσε τη βλάβη του οργάνου στόχου (καρδιά, νεφρός και ήπαρ). Σε μία διερευνητική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα, αναφέρθηκε ποσοστό ανταπόκρισης 67,3% (συμπεριλαμβανομένου ποσοστού CR 28,6%) όπως μετρήθηκε με βάση την αιματολογική ανταπόκριση (M-πρωτεΐνη) σε 49 αξιολογήσιμους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις μέγιστες επιτρεπτές δόσεις των 1,6 mg/m² μία φορά την εβδομάδα και 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα. Για αυτές τις κοορτές δόσεων, το συνδυασμένο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 88,1%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με βορτεζομίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλόν μνέλωμα και το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μία Φάσης II, μονού σκέλους μελέτη της δραστηριότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής που πραγματοποιήθηκε από την Ογκολογική Ομάδα Παίδων (Children's Oncology Group) αξιολόγησε τη δράση της προσθήκης βορτεζομίμπης σε εκ νέου εισαγωγική χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με λεμφοειδείς κακοήθειες (με πρόδρομη Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία [ΟΛΛ], Τ-ΟΛΛ και με Τ-λεμφοβλαστικό λέμφωμα [ΛΛ]). Ένα αποτελεσματικό εκ νέου εισαγωγικό χημειοθεραπευτικό σχήμα πολλαπλών παραγόντων χορηγήθηκε σε 3 μέρη. Η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε μόνο στα Μέρη 1 και 2 για την αποφυγή πιθανής αλληλεπικαλυπτόμενης τοξικότητας με τα συγχρηγούμενα φάρμακα στο Μέρος 3.

Η πλήρης ανταπόκριση (CR) αξιολογήθηκε στο τέλος του Μέρους 1 . Στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής εντός διαστήματος 18 μηνών από τη διάγνωση (n = 27) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 67% (95% CI: 46, 84) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 44% (95% CI: 26, 62). Στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής 18-36 μήνες από τη διάγνωση (n = 33) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 79% (95% CI: 61, 91) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 73% (95% CI: 54, 85). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ με πρώτη υποτροπή (n = 22) ήταν 68% (95% CI: 45, 86) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 67% (95% CI: 42, 83). Τα αναφερόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας θεωρούνται αμφίβολα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη εντάχθηκαν 140 ασθενείς με ΟΛΛ ή ΛΛ, οι οποίοι αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια και η διάμεση ηλικία ήταν τα 10 έτη (εύρος 1 έως 26). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ανησυχητικά ευρήματα ως προς την ασφάλεια όταν η βορτεζομίμπη προστέθηκε στο καθιερωμένο παιδιατρικό βασικό χημειοθεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης της πρόδρομης Β-ΟΛΛ. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμός \geq 3) παρατηρήθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στο θεραπευτικό σχήμα που περιείχε βορτεζομίμπη σε σύγκριση με μία ιστορική μελέτη ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε μόνο το βασικό σχήμα: στο Μέρος 1 περιφερική αισθητική νευροπάθεια (3% έναντι 0%), ειλεός (2,1% έναντι 0%) και υποξία (8% έναντι 2%). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με πιθανά επακόλουθα συμβάντα ή σχετικά με τα ποσοστά αποδρομής της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας σε αυτή τη μελέτη. Υψηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν, επίσης, για τις λοιμώξεις με Βαθμού \geq 3 ουδετεροπενία (24% έναντι 19% στο Μέρος 1 και 22% έναντι 11% στο Μέρος 2), αυξημένη ALT (17% έναντι 8% στο Μέρος 2), υποκαλιαιμία (18% έναντι 6% στο Μέρος 1 και 21% έναντι 12% στο Μέρος 2) και υπονατρία (12% έναντι 5% στο Μέρος 1 και 4% έναντι 0 στο Μέρος 2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση δόσης 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m² σε 11 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και τιμές κάθαρσης κρεατινίνης υψηλότερες από 50 ml/min, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πρώτης δόσης βορτεζομίμπης ήταν 57 και 112 ng/ml, αντίστοιχα. Στις επακόλουθες δόσεις, οι μέσες μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονταν από 67 έως 106 ng/ml για τη δόση του 1,0 mg/m² και από 89 έως 120 ng/ml για τη δόση των 1,3 mg/m².

Μετά από ενδοφλέβια bolus ή υποδόρια ένεση δόσης 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (n=14 στην ομάδα της ενδοφλέβιας χορήγησης, n=17 στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης), η συνολική συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης (AUC_{last}) ήταν ισοδύναμη για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση. Η C_{max} μετά από υποδόρια χορήγηση (20,4ng/ml) ήταν χαμηλότερη από την ενδοφλέβια χορήγηση (223ng/ml). Η μέση γεωμετρική αναλογία AUC_{last} ήταν 0,99 και 90% και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν 80,18%-122,80%.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) της βορτεζομίμπης κυμαινόταν από 1.659 λίτρα έως 3.294 λίτρα μετά από μεμονωμένη ή επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης του 1,0 mg/m² ή 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Αυτό υποδεικνύει ότι η βορτεζομίμπη κατανέμεται εκτεταμένα στους περιφερικούς ιστούς. Σε συγκεντρώσεις βορτεζομίμπης που κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 1,0 μg/ml, η in vitro σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι κατά μέσο όρο 82,9%. Το κλάσμα σύνδεσης της βορτεζομίμπης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν ήταν εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες in vitro με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανθρώπινα cDNA-εκφραζόμενα ισόενζυμα του κυτοχρώματος P450 κατέδειξαν ότι η βορτεζομίμπη μεταβολίζεται μέσω οξειδωσης από τα ένζυμα 3A4, 2C19 και 1A2 του κυτοχρώματος P450. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η αποκοπή του βορονικού οξέος για το σχηματισμό δύο μεταβολιτών που δεν περιέχουν βορονικό οξύ οι οποίοι στη συνέχεια υδροξυλιώνονται προς αρκετούς μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες της βορτεζομίμπης που δεν περιέχουν βορονικό οξύ είναι ανενεργοί ως αναστολείς του 26S πρωτεασώματος.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (t_{1/2}) της απομάκρυνσης για τη βορτεζομίμπη σε πολλαπλή δοσολογία κυμαινόταν από 40-193 ώρες. Η βορτεζομίμπη απομακρύνεται ταχύτερα μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε σύγκριση με τις επακόλουθες δόσεις. Οι μέσες συνολικές καθάρσεις από το σώμα ήταν 102 και 112 l/h μετά από την πρώτη δόση για τις δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα, και κυμαίνονταν από 15 έως 32 l/h και 18 έως 32 l/h μετά από τις επακόλουθες δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης I κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας, που περιέλαβε 61 ασθενείς κυρίως με συμπαγείς όγκους και με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας, σε δόσεις βορτεζομίμπης που κυμάνθηκαν από 0,5 έως 1,3 mg/m².

Σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν μετέβαλλε την ομαλοποιημένη ως προς τη δόση AUC της βορτεζομίμπης. Ωστόσο, οι μέσες ομαλοποιημένες ως προς τη δόση τιμές AUC αυξήθηκαν κατά περίπου 60% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή

ηπατική δυσλειτουργία και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παράγραφο 4.2, Πίνακα 6).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων σταδίων οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) στις ακόλουθες ομάδες: Κανονική (CrCL \geq 0 ml/min/1,73 m², n = 12), Ήπια (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m², n = 10), Μέτρια (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m², n = 9), και Σοβαρή (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). Συμπεριλήφθηκε επίσης στη μελέτη μια ομάδα αιμοκαθαρόμενων ασθενών (n = 8) στους οποίους χορηγήθηκε δόση μετά την αιμοκάθαρση. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 0,7 έως 1,3 mg/m² βορτεζομίμπης δύο φορές την εβδομάδα. Η έκθεση της βορτεζομίμπης (AUC και C_{max} κανονικοποιημένης δόσης) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ όλων των ομάδων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς (2-16 ετών) με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Σύμφωνα με μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, η κάθαρση της βορτεζομίμπης αυξανόταν με την αύξηση της επιφάνειας του σώματος (BSA). Η γεωμετρική μέση τιμή (% CV) της κάθαρσης ήταν 7,79 (25%) L/hr/m², ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 834 (39%) L/m² και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής 100 (44%) ώρες. Μετά από διόρθωση για την επίδραση της BSA, άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και το φύλο δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της βορτεζομίμπης. Η ομαλοποιημένη ως προς την BSA κάθαρση της βορτεζομίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βορτεζομίμπη ήταν θετική για κλαστογόνο δράση (ρήξη χρωμοσωμικής δομής) στην *in vitro* ανάλυση για τη χρωμοσωμική ρήξη ωοθηκικών κυττάρων Κινέζικων χάμστερ (Chinese hamster ovary, CHO), με χαμηλές συγκεντρώσεις της τάξης των 3,125 μg/ml, που ήταν η χαμηλότερη συγκέντρωση η οποία αξιολογήθηκε. Η βορτεζομίμπη δεν παρουσίασε γενετοξικότητα κατά την δοκιμή μεταλλαξιογόνου δράσης *in vitro* (ανάλυση Ames) και στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε ποντίκια.

Οι μελέτες για την τοξικότητα στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη χορήγηση μητρικά τοξικών δόσεων, αλλά όχι άμεση εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις κάτω των μητρικά τοξικών. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονιμότητας αλλά οι ιστοί για την αναπαραγωγή έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια των μελετών γενικής τοξικότητας. Σε μία εξάμηνη μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές επιδράσεις στους όρχεις και στις ωοθήκες. Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό η βορτεζομίμπη να επιδρά τόσο στη γυναικεία όσο και στην ανδρική γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Στις μελέτες πολλαπλών κύκλων γενικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, τα βασικά όργανα –στόχος που εξετάστηκαν, συμπεριλάμβαναν τη γαστρεντερική οδό, όπου παρατηρήθηκε έμετος και/ή διάρροια, τους αιμοποιητικούς και λεμφικούς ιστούς όπου παρατηρήθηκε κυτταροπενία περιφερικού αίματος, ατροφία λεμφοειδούς ιστού και αιμοποιητική υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, περιφερική νευροπάθεια σχετιζόμενη με τους άξονες των αισθητήριων νεύρων (παρατηρήθηκε στους πιθήκους, στα ποντίκια και στους σκύλους) και ήπιες αλλαγές στους νεφρούς. Όλα αυτά τα όργανα-στόχος παρουσίασαν από μερική ως πλήρη αποκατάσταση μετά από διακοπή της θεραπείας.

Βάσει μελετών σε πειραματόζωα, η διείσδυση της βορτεζομίμπης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού

φραγμού φαίνεται να είναι περιορισμένη, αν υφίσταται, και η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε πιθήκους και σκύλους έδειξαν ότι ενδοφλέβιες δόσεις περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση, στη βάση των mg/m², σχετίζονται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού, μείωση της συσταλτικότητας, υπόταση και θάνατο. Σε σκύλους, η μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα και η υπόταση ανταποκρίθηκαν σε οξεία παρέμβαση με θετικούς ινοτρόπους παράγοντες ή παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος. Επιπρόσθετα, σε μελέτες σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στο διορθωμένο διάστημα QT.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
36 μήνες

Σταθερότητα κατά τη χρήση

Έχει αποδειχθεί η χημική και η φυσική σταθερότητα μετά το πρώτο άνοιγμα και/ή την αραίωση για 28 ημέρες στους 2 – 8 °C προστατευμένο από το φως, 7 ημέρες στους 25 °C προστατευμένο από το φως ή 24 ώρες στους 25 °C σε φυσιολογικές συνθήκες εσωτερικού φωτισμού όταν φυλάσσεται στο αρχικό φιαλίδιο και/ ή στη σύριγγα πολυπροπυλενίου.

Από μικροβιολογικής άποψης εάν η μέθοδος ανοίγματος/ αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας πριν τη χορήγηση και κατά τη διάρκεια της χορήγησης δεν είναι απαραίτητη η προστασία του φαρμακευτικού προϊόντος από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 10 ml, με πόμα από χλωροβουτύλιο και ασφάλεια από αλουμίνιο, κίτρινο αποσπώμενο πόμα πολυπροπυλενίου, που περιέχει 1.4 ml διαλύματος.

Το φιαλίδιο περιέχεται σε χαρτονένιο κουτί. Η κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο μίας χρήσεως.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ατομα που βρίσκονται σε κύηση δε θα πρέπει να χειρίζονται αυτό το φάρμακο.

Γενικές προφυλάξεις

Η βορτεζομίμη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του BORTEZOMIB/ STADA. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα.

Η άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται αυστηρώς καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού του BORTEZOMIB/ STADA καθώς το φάρμακο δεν περιέχει συντηρητικά.

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης βορτεζομίμης. Το BORTEZOMIB/ STADA 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα προορίζεται υποδόρια και επίσης, μετά από αραιώση, για ενδοφλέβια χρήση. Το BORTEZOMIB/ STADA δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση

Η προετοιμασία του BORTEZOMIB/ STADA πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας.

Ενδοφλέβια ένεση

Κάθε φιαλίδιο BORTEZOMIB/ STADA θα πρέπει να αραιώνεται προσεκτικά με 2,1 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0.9 %) για μία ενδοφλέβια ένεση, με τη χρήση μίας σύριγγας, κατάλληλου μεγέθους χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Μετά την αραιώση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg βορτεζομίμης. Το αραιωμένο διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο, με τελικό pH μεταξύ 4.0 έως 7.0. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Υποδόρια ένεση

Κάθε φιαλίδιο BORTEZOMIB/ STADA είναι έτοιμο για χρήση για μία υποδόρια ένεση. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμης. Το διάλυμα που είναι διαυγές και άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο, με pH μεταξύ 4.0 έως 5.5. Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Απόρριψη

Το BORTEZOMIB/ STADA προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadast. 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>