REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conţine bortezomib 2,5 mg (sub formă de bortezomib manitol ester).

Fiecare flacon cu 1 ml soluție injectabilă conţine 2,5 mg bortezomib (sub formă de bortezomib manitol ester).

Fiecare flacon cu 1,4 ml soluție injectabilă conţine 3,5 mg bortezomib (sub formă bortezomib manitol ester).

Pentru administrare subcutanată nu este necesară diluarea.
1 ml soluţie pentru administrare subcutanată conţine bortezomib 2,5 mg.

Pentru administrare intravenoasă este necesară diluţia.
După diluare, 1 ml soluţie pentru administrare intravenoasă conţine bortezomib 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă.

Soluţie limpede, incoloră până la galben deschis cu un pH între 4,0 – 5,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată sau dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi la care s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă în asociere cu melfalan şi prednison este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă în asociere cu dexametazonă sau cu dexametazonă şi talidomidă este indicat pentru iniţierea tratamentului la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cu celule de manta, netrataţi anterior şi care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice.

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic specialist şi cu experienţă în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie reconstituit de un profesionist în domeniul sănătăţii (vezi pct. 6.6).

Doze pentru tratamentul mielomului multiplu progresiv (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară)

Monoterapie
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă se administrează prin injectare subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă ca la pacienţi să se administreze 2 cicluri terapeutice de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă după confirmarea unui răspuns complet. De asemenea, se recomandă ca la pacienţii care răspund la tratament, dar la care nu se obţine o remisiune completă, să se administreze un total de 8 cicluri terapeutice cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă. Între administrarea dozelor consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru monoterapie
Tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia, după cum este prezentat mai jos (vezi şi pct. 4.4). Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă poate fi reiniţiat cu o doză scăzută cu 25% (de la 1,3 mg/m^2, scăzută la 1,0 mg/m^2 iar de la 1,0 mg/m^2, scăzută la 0,7 mg/m^2). Dacă efectele toxice nu se remit sau dacă reapar la cea mai mică doză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă, cu excepţia cazului în care beneficiul tratamentului depăşeşte clar riscul.

Durerea neuropată şi/sau neuropatia periferică
Pacienţii cu durere neuropată şi/sau neuropatie periferică determinată de administrarea de bortezomib trebuie trataţi după cum este prezentat în Tabelul 1 (vezi pct 4.4). Pacienţii cu neuropatie severă preexistentă pot fi trataţi cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

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

Severitatea neuropatiei	**Modificări ale dozei**
Grad 1 (asimptomatică; pierdere a reflexelor tendionoase profunde sau parestezie), fără dureri sau disfuncţii	Nu se aplică

Grad 1 sau Grad 2 (simptome moderate; limitare a Activităților Cotidiene instrumentale (AC))	Reducere a dozei de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă până la 1 mg/m^2 sau Schimbarea ritmului de administrare a Bortezomib EVER Pharma la 1,3 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 (simptome severe; limitarea AC de autoîngrijire***)	Întreruperea tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma, se scade doza la 0,7 mg/m^2 o dată pe săptămână
Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă	Se oprește definitiv tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă

* Pe baza modificărilor dozelor în studiile de fază II şi III la pacienţi cu mielom multiplu şi a experienţei după punerea pe piaţă. Clasificare pe baza Criteriilor Comune de Toxicitate ale NCI, CTCAE v 4.0.
** AC instrumentale: se referă la gătit, mersul la cumpărături după alimente sau haine, folosirea telefonului, gestionarea banilor, etc;
*** AC de autoîngrijire: se referă la spălat, îmbrăcat şi dezbrăcat, hrănire, folosirea toaletei, administrarea medicamentelor, fără a fi imobilizat la pat.

Asocierea terapeutică cu doxorubicina lipozomală pegilată
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează prin injectare subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie să fie de minim 72 de ore.

Doxorubicina lipozomală pegilată se administrează în doză de 30 mg/m^2 în ziua 4 a ciclului de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, administrată după injectarea Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă.
Pot fi administrate până la 8 cicluri din acest tratament asociat, atâta timp cât pacienţii nu au prezentat progresie a bolii şi tolerează tratamentul. Pacienţii care au obţinut un răspuns complet pot continua tratamentul pentru cel puţin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, pacienţii ale căror valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri pot continua terapia atât timp cât tratamentul este tolerat şi continuă să răspundă la acesta.

Pentru informaţii suplimentare despre doxorubicina lipozomală pegilată, consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceasta.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează prin injectare subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie să fie de minim 72 de ore.

Dexametazona se administrează oral în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 din ciclul de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă.

La pacienţii care obţin un răspuns sau boala se stabilizează după 4 cicluri cu acest tratament asociat se poate continua administrarea aceleiaşi asocieri, pentru maxim 4 cicluri suplimentare.

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

Ajustarea dozei în asocierea terapeutică la pacienţi cu mielom multiplu progresiv
Pentru ajustarea dozei de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă în cazul utilizării asocierii terapeutice, urmaţi ghidurile de modificare a dozei descrise mai sus în cazul monoterapiei.

Doze la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice
Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă este administrat prin injecţie subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în asociere cu melfalan şi prednison administrate pe cale orală, după cum este prezentat în Tabelul 2. O perioadă de 6 săptămâni este considerată a fi un ciclu de tratament. În cadrul Ciclurilor 1-4, Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă este administrat de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 şi 32. În cadrul ciclurilor 5-9, Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă este administrat o dată pe săptămână în zilele 1, 8, 22 şi 29. Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.

Melfalan şi prednison trebuie administrate oral în zilele 1, 2, 3 şi 4 din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.

Se administrează nouă cicluri de tratament asociat.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă*, când este utilizat în asociere cu melfalan şi prednison*

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă de două ori pe săptămână (ciclurile 1-4)												
Săptămâna	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**	**6**	
B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	Ziua 4	Ziua 8	Ziua 11	Pauză	Ziua 22	Ziua 25	Ziua 29	Ziua 32	Pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	--	Pauză	--	--	--	--	Pauză

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă o dată pe săptămână(ciclurile 5-9)								
Săptămâna	**1**				**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
B(1,3 mg/m^2)	Ziua 1	--	--	--	Ziua 8	Pauză	Ziua 22	Ziua 29	Pauză
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	--	Pauză	--		Pauză

B= bortezomib, M= melfanal, P= prednison

Ajustările dozei în timpul tratamentului şi reiniţierea tratamentului pentru terapia asociată cu melfalan şi prednison
Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament:
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 70 x 10^9/l şi numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥1,0 x 10^9/l
- Efectele toxice, altele decât cele hematologice trebuie să se remită până la Gradul 1 sau valoarea

iniţială

Tabelul 3: Modificări ale dozei în timpul ciclurilor ulterioare ale terapiei cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă în asociere cu melfalan şi prednison

Toxicitate	**Modificare sau amânarea terapiei**
Toxicitate hematologică în timpul unui ciclu - Dacă în ciclul anterior se observă neutropenie sau trombocitopenie prelungită de Grad 4 sau trombocitopenie cu hemoragie	În următorul ciclu trebuie avută în vedere scăderea dozei de melfalan cu 25%.
- Dacă numărul de trombocite $\leq 30 \times 10^9$/l sau NAN $\leq 0,75 \times 10^9$/l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1)	Terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întreruptă
- Dacă nu sunt administrate mai multe doze de bortezomib dintr-un ciclu (≥ 3 doze în timpul administrării de două ori pe săptămână sau ≥ 2 doze în timpul administrării o dată pe săptămână)	Doza de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie scăzută cu un nivel (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2)
Toxicitate de Grad ≥ 3, alta decât cea hematologică	Tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la Gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). Pentru durere neuropată şi/sau neuropatie periferică asociate cu bortezomib, se menţine şi/sau se modifică terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă după cum este prezentat în Tabelul 1.

Pentru informaţii suplimentare privind melfalan şi prednison, citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

<u>Doze la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (terapie de inducţie)</u>

Asocierea terapeutică cu dexametazonă
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează prin injecţie subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 21 de zile. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice.

Asocierea terapeutică cu dexametazonă şi talidomidă
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează prin injecţie subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă în doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11 ca parte a unui ciclu de tratament cu durata de 28 de zile. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între administrarea dozelor consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie păstrat un interval de timp de cel puţin 72 ore.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doza de 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11 ale ciclului de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.

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

Se administrează patru cicluri ale acestei asocieri terapeutice. Se recomandă administrarea a 2 cicluri suplimentare la pacienţii care au cel puţin un răspuns parţial.

Tabelul 4: Doze pentru asocierea terapeutică cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă la pacienţii cu mielom multiplu netrataţi anterior care sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

B+Dx	**Ciclurile 1 până la 4**				
	Săptămâna	**1**	**2**		**3**
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11		Perioada de pauză
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11		-
B+Dx+T	**Ciclul 1**				
	Săptămâna	**1**	**2**	**3**	**4**
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioada de pauză	Perioada de pauză
	T 50 mg	Zilnic	Zilnic	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclurile 2 până la 4[b]				
	B (1,3 mg/m^2)	Ziua 1, 4	Ziua 8, 11	Perioada de pauză	Perioada de pauză
	T 200 mg[a]	Zilnic	Zilnic	Zilnic	Zilnic
	Dx 40 mg	Ziua 1, 2, 3, 4	Ziua 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortezomib; Dx=dexametazonă; T=talidomidă
[a]Doza de talidomidă este crescută la 100 mg începând cu săptămâna 3 a ciclului 1 doar dacă este tolerată doza de 50 mg şi la 200 mg începând cu ciclul 2 în cazul în care doza de 100 mg este tolerată.
[b]Pacienţilor care obţin cel puţin un răspuns parţial după 4 cicluri li se pot administra 6 cicluri

Ajustarea dozei la pacienţii care sunt eligibili pentru transplant
Pentru ajustările dozei de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă, trebuie urmate recomandările privind monoterapia.

În plus, când Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere reducerea corespunzătoare a dozelor acestora în cazul apariţiei toxicităţilor, în conformitate cu recomandările din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Doze la pacienţi cu limfom cu celule de manta (LCM) netrataţi anterior
Asocierea terapeutică cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP)
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează prin injecţie subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni, în zilele 1, 4, 8, şi 11, urmată de o perioadă de pauză de 10 zile în zilele 12-21. Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Se recomandă administrarea a şase cicluri de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă, deşi în cazul pacienţilor care înregistrează răspuns pentru prima dată în ciclul 6, se pot administra încă două cicluri suplimentare de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Trebuie să treacă cel puţin 72 de ore între dozele consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.

Următoarele medicamente se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă cu durata de 3 săptămâni, prin perfuzie intravenoasă: rituximab la doza de 375 mg/m^2, ciclofosfamidă la doza de 750 mg/m^2 şi doxorubicină la doza de 50 mg/m^2.

Prednisonul se administrează oral la doza de 100 mg/m^2 în zilele 1, 2, 3, 4 şi 5 a fiecărui ciclu de tratament cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului administrat pacienţilor cu limfom cu celule de manta netrataţi anterior
Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 100000 celule/µl, iar numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie ≥ 1500 celule/µL
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75000 celule/µl la pacienții cu infiltraţii la nivelul măduvei osoase sau la cei cu sechestrare splenică
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Toxicităţile non-hematologice trebuie să se fi remis la Gradul 1 sau la nivelul iniţial.

Tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întrerupt la apariţia oricăror toxicităţi non-hematologice ≥ grad 3 asociate tratamentului cu bortezomib (cu excepţia neuropatiei) sau a toxicităţilor hematologice ≥grad 3 (vezi şi pct. 4.4). Pentru ajustarea dozei vezi tabelul 5 de mai jos.

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

Tabelul 5: Ajustări ale dozei în timpul tratamentului la pacienţi cu limfom cu celule de manta netratat anterior

Toxicitate	**Modificare sau amânare a dozelor**
Toxicitate hematologică	
- Neutropenie ≥ Grad 3 însoţită de febră, neutropenie de Grad 4 ce durează peste 7 zile, număr de trombocite < 10000 celule/µl	Terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie amânată timp de până la 2 săptămâni până când pacientul are NAN ≥ 750 celule/µl şi un număr de trombocite ≥ 25000 celule/µl. - Dacă, după amânarea tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă toxicitatea nu se remite, aşa cum este definit mai sus, atunci tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întrerupt. - Dacă toxicitatea se remite, adică pacientul are NAN ≥ 750 celule/µl şi număr de trombocite ≥ 25000 celule/µl, administrarea de bortezomib se poate reiniţia la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m2 la 0,7 mg/m^2).
- Dacă numărul de trombocite < 25000 celule/µl sau NAN < 750 celule/µl în ziua de administrare a Bortezomib EVER Pharma (în afară de Ziua 1 a fiecărui ciclu)	Terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie amânată
Toxicităţi non-hematologice de Grad ≥ 3 considerate ca fiind asociate cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă	Terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie amânată până la remiterea simptomelor de toxicitate la gradul 2 sau mai bine. Apoi, tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se poate reiniţia la o doză scăzută cu o treaptă (de la 1,3 mg/m^2 la1 mg/m^2 sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2). În cazul durerii neuropate şi/sau neuropatiei periferice asociate terapiei cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă, aceasta trebuie amânată şi/sau modificată după cum este prezentat în Tabelul 1.

În plus, dacă Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează în asociere cu alte medicamente chimioterapice, trebuie avută în vedere scăderea corespunzătoare a dozei acestor medicamente în cazul apariţiei toxicităţilor, conform recomandărilor din Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

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

Nu există studii privind utilizarea bortezomibului la pacienții vârstnici cu mielom multiplu netrataţi

anterior care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.
Prin urmare, la această categorie de pacienţi nu se pot face recomandări privind doza.

Într-un studiu, la pacienţii netratati anterior pentru limfom cu celule de manta, 42,9% și 10,4% dintre pacienții expuși la bortezomib au avut vârste cuprinse între 65-74 ani și, respectiv, ≥ 75 de ani. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, ambele scheme terapeutice, BR-CAP, precum și R-CHOP, au fost mai puțin tolerate (vezi pct 4.8).

Insuficienţă hepatică
Pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu necesită ajustarea dozei şi trebuie trataţi cu doza recomandată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă la care trebuie iniţiat tratamentul cu bortezomib cu o doză scăzută de 0,7 mg/m^2 per administrare în cursul primului ciclu de tratament, poate fi luată în considerare creşterea ulterioară a dozei la 1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2, în funcţie de tolerabilitatea pacientului (vezi tabelul 6 şi pct. 4.4 şi 5.2).

Tabelul 6: Modificarea dozei iniţiale recomandate de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul de insuficienţă hepatică*	**Bilirubinemie**	**Valorile TGO (AST) serice**	**Modificare a dozei iniţiale**
Uşoară	≤ 1,0 x LSVN	> LSVN	Nu este cazul
	> 1,0 x – 1,5 x LSVN	Oricare	Nu este cazul
Moderată	> 1,5 x – 3 x LSVN	Oricare	Se reduce doza de bortezomib la 0,7 mg/m^2 în primul ciclu de tratament. Se va lua în considerare creşterea dozei la1,0 mg/m^2 sau scăderea ulterioară a dozei la 0,5 mg/m^2 în următoarele cicluri terapeutice în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
Severă	> 3 x LSVN	Oricare	

Abrevieri: TGO = transaminaza glutamil oxalacetică serică;
AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale
** Pe baza clasificării Grupului de Lucru privind Disfuncţia de Organ din cadrul NCI pentru încadrarea tipului deinsuficienţă hepatică (uşoară, moderată, severă).*

Insuficienţă renală
La pacienţii cu disfuncţie renală uşoară până la moderată [clearance-ul creatininei [Cl Cr]> 20ml/minut şi 1,73 m^2] farmacocinetica bortezomibului nu este influenţată; prin urmare, la aceşti pacienţi nu este necesară modificarea dozei. Nu se cunoaşte dacă farmacocinetica bortezomibului este influenţată la pacienţii cu insuficienţă renală severă care nu efectuează şedinţe de dializă (ClCr<20ml/minut şi 1,73 m²). Deoarece dializa poate scădea concentraţia plasmatică de bortezomib, Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie administrat după dializă (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea utilizării Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1 şi 5.2). Datele disponibile momentan sunt descrise la pct. 5.1, însă nu pot fi făcute recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă este destinat pentru administrare prin injecţie subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă.

Nu trebuie folosite alte căi de administrare pentru Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Administrarea intratecală a dus la deces.

Administrare intravenoasă
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă este diluat iniţial la 1 mg/ml (vezi pct. 6.6) şi după diluare se administrează sub formă de injecţie intravenoasă în bolus, timp de 3-5 secunde, printr-un cateter intravenos plasat periferic sau central, urmată de spălare cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Intervalul de timp dintre dozele consecutive de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie să fie de minim 72 de ore.

Administrare subcutanată
Soluția reconstituită de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei (drepte sau stângi) sau la nivelul abdomenului (în partea dreaptă sau stângă). Soluția trebuie injectată subcutant, sub un unghi de 45-90°. Locul de injectare trebuie schimbat la administrări succesive.

Dacă după administrarea subcutanată a Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă apar reacţii adverse locale, poate fi administrată o soluție cu concentrație mai mică (1 mg/ml în loc de 2,5 mg/ml), sau se poate trece la administrarea prin injecție intravenoasă.

Atunci când Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează în asociere cu alte medicamente, se va lua în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivelor medicamente pentru instrucţiuni de administrare.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă, la bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

Atunci când Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează în asociere cu alt medicament, se va lua în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente pentru contraindicaţii suplimentare.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Atunci când Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează în asociere cu alte medicamente, trebuie luat în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente, înainte de iniţierea tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Atunci când se utilizează talidomida, este necesară o atenţie deosebită în vederea depistării sarcinii şi a necesităţii prevenției acesteia (vezi pct. 4.6).

Administrare intratecală
Au existat cazuri de deces ca urmare a administrării intratecale inadecvate a bortezomibului. Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează pe cale subcutanată sau intravenoasă.
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă nu trebuie administrat pe cale intratecală.

Toxicitate gastro-intestinală
Efectele toxice gastro-intestinale, incluzând greaţă, diaree, vărsături şi constipaţie sunt foarte frecvente în timpul tratamentului cu bortezomib. Mai puţin frecvent au fost raportate cazuri de ileus (vezi pct. 4.8). De aceea pacienţii cu constipaţie trebuie atent monitorizaţi.

Toxicitate hematologică
Tratamentul cu bortezomib se asociază foarte frecvent cu efecte toxice hematologice (trombocitopenie, neutropenie şi anemie). În studiile desfăşurate la pacienţi cu mielom multiplu recidivant care au fost trataţi cu bortezomib şi la pacienţii cu LCM netrataţi anterior cărora li s-a administrat bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP), unul din cele mai frecvente efecte toxice hematologice a fost trombocitopenia tranzitorie. Valoarea trombocitelor era cea mai scăzută în ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib şi de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. Nu s-a evidenţiat trombocitopenie cumulativă. Valoarea medie a numărului minim de trombocite determinat a fost de aproximativ 40% din valoarea iniţială în studiile cu monoterapie în mielomul multiplu şi de 50% în studiul pentru LCM. La pacienţii cu mielom în stadiu avansat, severitatea trombocitopeniei s-a corelat cu numărul de trombocite anterior tratamentului: la pacienţii cu număr iniţial de trombocite <75000/µl, 90% din 21 pacienţi au prezentat în timpul studiului număr de trombocite ≤25000/µl, inclusiv 14% cu <10000/µl; spre deosebire, la pacienţii cu un număr iniţial de trombocite >75000/µl, numai 14% din 309 pacienţi au prezentat în timpul studiului un număr de trombocite ≤25000/µl.

La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), s-a observat o frecvenţă crescută (56,7% comparativ cu 5,8%) de apariţie a trombocitopeniei de grad ≥ 3 la grupul de tratament cu bortezomib (BR-CAP), comparativ cu grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP]). Cele două grupuri de tratament au fost similare în ceea ce priveşte incidenţa globală a evenimentelor hemoragice de toate gradele (6,3% în grupul de tratament BR-CAP şi 5,0% în grupul R-CHOP) precum şi a evenimentelor hemoragice de grad 3 şi superior (BR-CAP: 4 pacienţi [1,7%]; R-CHOP: 3 pacienţi [1,2%]). În grupul de tratament cu BR-CAP, 22,5% dintre pacienţi au primit transfuzii cu trombocite comparativ cu 2,9% din pacienţii din grupul de tratament cu R-CHOP.

Hemoragiile gastrointestinale şi intracerebrale au fost raportate în asociere cu terapia cu bortezomib. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este <25000/µl sau în cazul asocierii cu melfalan şi prednison, dacă numărul de trombocite este≤30000/µl (vezi pct. 4.2).

Beneficiul potenţial al tratamentului trebuie evaluat atent comparativ cu riscurile, în special în cazul trombocitopeniei moderate până la severă şi a factorilor de risc pentru hemoragie.

Hemoleucograma completă (HLG) inclusiv formula leucocitară şi numărătoarea trombocitelor trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Transfuzia de trombocite trebuie avută în vedere atunci când este clinic indicată (vezi pct. 4.2)

La pacienţii cu LCM, s-a observat neutropenie tranzitorie reversibilă între ciclurile de tratament, fără dovezi de neutropenie cumulativă. Valoarea neutrofilelor era cea mai scăzută în Ziua 11 a fiecărui ciclu de tratament cu bortezomib şi de obicei revenea la valorile iniţiale până la ciclul următor. În studiul LYM-3002, s-au administrat factori de stimulare a coloniilor la 78% dintre pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP şi la 61% dintre

pacienţii din braţul de tratament cu R-CHOP. Deoarece pacienţii cu neutropenie prezintă un risc crescut de infecţii, aceştia trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de infecţie şi trebuie trataţi cu promptitudine. În cazul toxicităţilor hematologice se pot administra factori de stimulare a coloniilor de granulocite, conform practicii locale standard.

Trebuie avută în vedere administrarea profilactică a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite în cazul întârzierilor repetate în administrarea ciclului de tratament (vezi pct.4.2).

Reactivarea virusului Herpes zoster
Profilaxia antivirală este recomandată la pacienţii trataţi cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă.
Într-un studiu clinic de fază III efectuat la pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, incidenţa globală a reactivării virusului *Herpes zoster* a fost mai frecventă la pacienţii trataţi cu bortezomib+melfalan+prednison comparativ cu cei trataţi cu melfalan+prednison (14% comparativ cu 4%).

La pacienţii cu LCM (studiul LYM-3002), incidenţa infecţiilor cu virusul *Herpes zoster* a fost de 6,7% în braţul de tratament cu BR-CAP şi de 1,2% în braţul de tratament cu R-CHOP (vezi pct. 4.8).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)
În cazurile când rituximab este utilizat în asociere cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă, înainte de iniţierea tratamentului trebuie să se efectueze întotdeauna screening-ul pentru VHB la pacienţii cu risc de infecţie cu VHB. Purtătorii de hepatită B şi pacienţii cu antecedente de hepatită B trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor clinice şi de laborator de infecţie activă cu VHB în timpul şi după terapia de asociere cu rituximab şi Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă. Trebuie avută în vedere profilaxia antivirală. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informaţii suplimentare.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
Au fost raportate la pacienţii în tratament cu bortezomib, cazuri foarte rare de cauză necunoscută de infecţie cu virus John Cunningham (JC), determinând LMP şi deces. Pacienţilor diagnosticaţi cu LMP li s-a administrat anterior sau concomitent tratament imunosupresor. Cele mai multe cazuri de LMP au fost diagnosticate nu mai târziu de 12 luni de la administrarea primei doze de bortezomib. Pacienţii trebuie monitorizaţi la intervale regulate de timp pentru orice simptome sau semne neurologice noi sau agravate care ar putea sugera LMP ca parte a diagnosticului diferenţial al problemelor de la nivel SNC. Dacă se suspectează un diagnostic de LMP, pacienţii trebuie să se adreseze unui specialist în LMP şi trebuie iniţiate măsuri corespunzătoare de diagnostic pentru LMP. Se întrerupe tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă în cazul în care LMP este diagnosticat.

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

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor pentru simptome de neuropatie, cum sunt senzaţie de arsură, hiperestezie, hipoestezie, parestezie, disconfort, durere neuropată sau senzaţie de slăbiciune.

În cadrul fazei III a unui studiu care a comparat bortezomibul administrat intravenos cu acela administrat subcutanat, incidența evenimentelor de neuropatie periferică de Grad ≥ 2 a fost de 24% în grupul cu administrare subcutanată, respectiv 41% în grupul cu administrare intravenoasă (p = 0,0124). Neuropatia periferică de Grad ≥3 a apărut la 6% dintre pacienții din grupul de tratament subcutanat, comparativ cu 16% dintre pacienții din grupul de tratament intravenos (p = 0,0264). Incidența neuropatiei periferice de toate gradele, asociată

administrării intravenoase de bortezomib, a fost mai scăzută în studiile anterioare cu bortezomib administrat intravenos decât în studiul MMY-3021.

Pacienţii la care apare sau se agravează neuropatia periferică, trebuie supuşi unei evaluări neurologice şi pot necesita ajustarea dozei sau a schemei terapeutice (vezi pct. 4.2). Neuropatia a fost tratată cu terapie de susţinere şi alte terapii.

La pacienţii cărora li se administrează Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă în asociere cu medicamente cunoscute ca fiind asociate cu neuropatia (de exemplu talidomida) trebuie avută în vedere monitorizarea precoce şi regulată a simptomelor de neuropatie cauzată de tratament, împreună cu o evaluare neurologică şi trebuie luată în considerare o reducere corespunzătoare a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului.

În anumite cazuri există şi o componentă de neuropatie vegetativă, cu reacţii adverse cum sunt hipotensiunea arterială ortostatică şi constipaţia severă cu ileus, în plus faţă de neuropatia periferică. Informaţiile despre neuropatia vegetativă şi rolul acesteia la aceste reacţii adverse sunt limitate.

Convulsii
La pacienţii fără antecedente de convulsii sau epilepsie s-au raportat mai puţin frecvent convulsiile. Când se tratează pacienţi cu orice factori de risc pentru convulsii, sunt necesare precauţii speciale.

Hipotensiune arterială
Tratamentul cu bortezomib se asociază frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare până la moderate şi apar în timpul tratamentului. La pacienţii la care a apărut hipotensiune arterială ortostatică în timpul tratamentului cu bortezomib (injectare intravenoasă) nu s-a evidenţiat existenţa hipotensiunii arteriale ortostatice anterior tratamentului cu bortezomib. La majoritatea pacienţilor a fost necesar un tratament pentru hipotensiunea arterială ortostatică. O mică parte dintre pacienţii cu hipotensiune arterială ortostatică au prezentat episoade de sincopă. Hipotensiunea arterială ortostatică/posturală nu a avut o legătură strânsă cu administrarea în bolus a bortezomibului. Nu se cunoaşte mecanismul acestui efect, deşi o componentă poate fi datorată neuropatiei vegetative.

Neuropatia vegetativă poate avea legătură cu bortezomibul sau bortezomibul poate agrava o afecţiune preexistentă, cum este neuropatia diabetică sau amiloidă. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de sincopă şi la care se administrează medicamente cunoscute ca fiind asociate cu hipotensiunea arterială sau la pacienţii deshidrataţi din cauza diareei sau a vărsăturilor recurente. Tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice/posturale poate include ajustarea dozelor de antihipertensive, rehidratarea sau administrarea de mineralocorticoizi şi/sau de simpatomimetice. Pacienţii trebuie instruiţi să se adreseze medicului dacă apar simptome de ameţeală, confuzie sau leşin.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
Au fost raportate cazuri de SEPR la pacienţii cărora li s-a administrat bortezomib. SEPR este o boală neurologică rară, cu evoluţie rapidă, deseori reversibilă, care se manifestă prin crize convulsive, hipertensiune arterială, cefalee, letargie, confuzie, cecitate şi alte tulburări neurologice şi oculare. Imagistica cerebrală, de preferinţă imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), este utilizată pentru a confirma diagnosticul. La pacienţii care dezvoltă SEPR, tratamentul cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie întrerupt.

Insuficienţă cardiacă
În timpul tratamentului cu bortezomib s-au raportat dezvoltarea în mod acut sau agravarea insuficienţei cardiace congestive şi/sau apariţia scăderii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.

Retenţia lichidiană poate fi un factor predispozant pentru semnele şi simptomele de insuficienţă cardiacă. Pacienţii cu factori de risc pentru cardiopatie sau cardiopatie prezentă trebuie monitorizaţi atent.

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

Tulburări pulmonare
La pacienţii trataţi cu bortezomib s-au raportat rar boli pulmonare infiltrative difuze acute de etiologie necunoscută precum pneumonie, pneumonie interstiţială, infiltrat pulmonar şi sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.8). Unele dintre aceste evenimente au fost letale. Se recomandă efectuarea unei radiografii toracice înainte de iniţierea tratamentului, pentru a servi ca referinţă pentru eventuale modificări pulmonare post tratament.

În eventualitatea unor simptome pulmonare noi sau agravate (de exemplu tuse, dispnee) trebuie evaluat prompt diagnosticul şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Înainte de a continua terapia cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă trebuie luat în considerare raportul risc/beneficiu.

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

Insuficienţă renală
Complicaţiile renale sunt frecvente la pacienţii cu mielom multiplu. Pacienţii cu disfuncţie renală trebuie monitorizaţi atent (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Insuficienţă hepatică
Bortezomib este metabolizat de enzimele hepatice. Expunerea la bortezomib este crescută la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă; aceşti pacienţi trebuie trataţi cu doze scăzute de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă şi monitorizaţi atent pentru toxicitate (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Reacţii hepatice
S-au raportat cazuri rare de insuficienţă hepatică la pacienţii trataţi cu bortezomib şi cărora li s-au administrat concomitent medicamente şi care aveau boli grave asociate. Alte reacţii hepatice raportate includ creşteri ale valorilor enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie şi hepatită. Aceste modificări pot fi reversibile după întreruperea tratamentului cu bortezomib (vezi pct. 4.8).

Sindrom de liză tumorală
Deoarece bortezomib este o substanţă citotoxică, poate distruge rapid celulele maligne plasmatice şi celulele LCM şi pot să apară complicaţiile sindromului de liză tumorală. Pacienţii cu impregnare neoplazică mare anterior tratamentului sunt expuşi riscului de sindrom de liză tumorală. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent şi trebuie luate precauţiile adecvate.

Administrarea concomitentă de medicamente
Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent când li se administrează Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Se recomandă prudenţă când Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se administrează concomitent cu substraturi ale enzimelor CYP3A4 sau CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

La pacienţii la care se administrează oral medicamente hipoglicemiante este necesară confirmarea unei funcţii hepatice normale şi trebuie manifestată prudenţă (vezi pct. 4.5).

Reacţii potenţial mediate prin complexe imune
S-au raportat, mai puţin frecvent, reacţii potenţial mediate prin complexe imune, cum ar fi reacţii de tip boala serului, poliartrită cu erupţii cutanate tranzitorii şi glomerulonefrită proliferativă. Dacă apar reacţii grave, tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt.

Excipienţi
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Studiile *in vitro* demonstrează că bortezomib este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4 ale citocromului P450 (CYP). Având ca argument contribuţia limitată (7%) a CYP2D6 la metabolizarea bortezomibului, nu se aşteaptă ca fenotipul metabolizatorului lent prin intermediul CYP2D6 să influențeze distribuţia generală a bortezomibului.

Un studiu de interacţiune medicamentoasă, care a evaluat efectul ketoconazolului, un inhibitor potent al CYP3A4 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), a arătat o creştere medie a ASC pentru bortezomib de 35% (IÎ 90% [1,032 la 1,772], bazat pe datele de la 12 pacienţi. De aceea, pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi atunci când li se administrează bortezomib concomitent cu inhibitori potenţi ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, ritonavir).

Într-un studiu de interacţiune medicamentoasă, care a evaluat efectul omeprazolului, un inhibitor potent al CYP2C19 asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat un efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 17 pacienţi.

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

În acelaşi studiu de interacţiune medicamentoasă, de evaluare a efectului dexametazonei, un inductor mai slab al CYP3A4, asupra farmacocineticii bortezomibului (administrat intravenos), nu s-a evidenţiat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii bortezomibului, bazat pe datele obţinute de la 7 pacienţi.

Un studiu de interacţiune medicamentoasă efectuat pentru evaluarea efectului melfalan-prednison asupra farmacocineticii bortezomib (administrat intravenos) a demonstrat o creştere a ASC medie a bortezomib de 17%, pe baza datelor obţinute de la 21 pacienţi. Aceasta nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

În timpul studiilor clinice, la pacienţii diabetici trataţi cu medicamente antidiabetice orale s-au raportat mai puţin frecvent şi frecvent hipoglicemie şi hiperglicemie. Pacienţii trataţi cu antidiabetice orale şi la care se administrează Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă pot necesita monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozei de antidiabetice orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Contracepţia la bărbaţi şi femei
În timpul tratamentului şi trei luni după tratament, pacienţii bărbaţi şi femei aflaţi la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Sarcina
Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea la bortezomib în timpul sarcinii. Potenţialul teratogen al bortezomibului nu a fost complet studiat.

În studiile preclinice, la cele mai mari doze tolerate de femelele gestante, bortezomibul nu a prezentat efecte asupra dezvoltării embrionului /fetusului la şobolan şi iepure. Nu s-au efectuat studii la animale pentru a determina efectele bortezomib asupra parturiţiei şi dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă nu trebuie administrat în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament cu bortezomib.

Dacă Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă se utilizează în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată despre riscurile potenţiale pentru făt.

Talidomida este o substanţă activă cu efect teratogen cunoscut la om, care produce malformaţii congenitale care pun în pericol viaţa. Talidomida este contraindicată în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite criteriile din programul de prevenire a sarcinii.
Pacienţii la care se administrează Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă în asociere cu talidomida trebuie să participe la programul de prevenire a sarcinii în timpul utilizării talidomidei. Pentru informaţii suplimentare, vă rugăm să luaţi în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului pentru talidomidă.

Alăptarea
La om, nu se cunoaşte dacă bortezomib se elimină în laptele matern. Din cauza potenţialului de a determina reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă

Fertilitatea
Nu a fost efectuate studii cu bortezomib privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă poate avea o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluţie injectabilă poate fi asociat foarte frecvent cu oboseală, frecvent cu ameţeli, mai puţin frecvent cu sincopă şi frecvent cu hipotensiune arterială ortostatică/posturală sau cu vedere înceţoşată. În consecinţă, pacienţii trebuie să fie prudenţi când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse grave mai puţin frecvente raportate în timpul tratamentului cu bortezomib includ

insuficienţa cardiacă, sindromul de liză tumorală, hipertensiunea pulmonară, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă, afecţiunile pulmonare infiltrative difuze acute şi, rar, neuropatia vegetativă. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu bortezomib sunt greaţa, diareea, constipaţia, vărsăturile, fatigabilitatea, febra, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatia periferică (inclusiv senzorială), cefaleea, parestezia, scăderea apetitului alimentar, dispneea, erupţia cutanată tranzitorie, herpesul zoster şi mialgia.

Rezumatul tabelar al reacţiilor adverse

Mielom multiplu
Reacţiile adverse menţionate în Tabelul 7 au fost considerate de către investigatori a avea cel puţin o relaţie cauzală, posibilă sau probabilă cu bortezomib. Aceste reacţii adverse au la bază un set integrat de date ce provin de la 5476 pacienţi dintre care 3996 pacienţi au fost trataţi cu bortezomib în doză de 1,3 mg/m^2 şi au fost incluşi în Tabelul 7. La nivel global, bortezomib a fost administrat la 3974 de pacienţi pentru tratamentul mielomului multiplu.

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos fiind clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 și <1/100); rare (≥1/10 000 și <1/1 000); foarte rare (<1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Tabelul 7 a fost generat utilizând versiunea 14.1 MedDRA.
Reacţiile adverse apărute ulterior punerii pe piaţă şi care nu au fost observate în studiile clinice sunt, de asemenea, incluse.

Tabelul 7: Reacţii adverse la pacienţi cu mielom multiplu trataţi cu bortezomib în studii clinice şi toate reacţiile adverse apărute după punerea pe piață, indiferent de indicaţie[#]

Aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţie adversă**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Herpes zoster (inclusiv difuz şi oftalmic), pneumonie*, Herpes simplex*, infecţie fungică*
	Mai puţin frecvente	Infecţie*, infecţii bacteriene*, infecţii virale*, sepsis (inclusiv şoc septic)*, bronhopneumonie, infecţie cu virusul herpetic*, meningoencefalită herpetică#, bacteremie (inclusiv stafilococică), hordeolum, gripă, celulită, infecţii asociate dispozitivului, infecţii cutanate*, infecţie auriculară*, infecţie stafilococică*, infecţie dentară*
	Rare	Meningită (inclusiv bacteriană), infecţie cu virus *Epstein-Barr*, herpes genital, amigdalită, mastoidită, sindrom de oboseală postvirală
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	Rare	Afecţiune neoplazică malignă, leucemie plasmocitară, carcinom renocelular, formaţiune tumorală, micoză fungică, tumori benigne*
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie*, anemie*
	Frecvente	Leucopenie*, limfopenie*
	Mai puţin frecvente	Pancitopenie*, neutropenie febrilă, coagulopatie*, leucocitoză*, limfadenopatie, anemie hemolitică#

Aparate, sisteme și organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
	Rare	Coagulare intravasculară diseminată, trombocitoză*, sindrom de hipervâscozitate, tulburări trombocitare nespecificate, microangiopatie trombotică (inclusiv, purpură trombocitopenică)#, tulburări hematologice nespecificate, diateză hemoragică, infiltrat limfocitar
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puţin frecvente	angioedem#, hipersensibilitate*
	Rare	Şoc anafilactic, amiloidoză, reacţii potenţial mediate prin complexe imune de tip III
Tulburări endocrine	Mai puţin frecvente	Sindrom Cushing*, hipertiroidism*, secreţie inadecvată de hormon antidiuretic
	Rare	Hipotiroidism
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	Deshidratare, hipokaliemie*, hiponatremie*, glicemie anormală*, hipocalcemie*, anomalii enzimatice*
	Mai puţin frecvente	Sindrom de liză tumorală, dezvoltare insuficientă*, hipomagnezemie*, hipofosfatemie*, hiperkaliemie*, hipercalcemie*, hipernatremie*, anomalii ale acidului uric*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Rare	Hipermagnezemie*, acidoză, dezechilibru electrolitic*, hipervolemie, hipocloremie*, hipovolemie, hipercloremie*, hiperfosfatemie*, tulburări metabolice, deficit al complexului de vitamine B, deficit de vitamină B 12, gută, creştere a apetitului alimentar, intoleranţă la alcool etilic
Tulburări psihice	Frecvente	Modificări şi tulburări ale dispoziţiei*, tulburare de anxietate*, tulburări de somn şi dereglări ale somnului*
	Mai puţin frecvente	Tulburări mentale*, halucinaţii*, tulburare psihotică*, confuzie*,neliniște
	Rare	Ideaţie suicidară*, tulburare de adaptare, delir, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatii*, neuropatie senzorială periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatie motorie*, pierdere a conştienţei (inclusiv sincopă), ameţeli*, disgeuzie*, letargie, cefalee*
	Mai puţin frecvente	Tremor, neuropatie senzitvo-motorie periferică, diskinezie*, tulburări de echilibru şi de coordonare cerebeloasă*, pierdere a memoriei (excepţie demenţa)*, encefalopatie*, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă#, neurotoxicitate, convulsii*, nevralgie post herpetică, tulburări de vorbire*, sindromul picioarelor neliniştite, migrenă, lombosciatică, tulburări de atenţie, anomalii ale reflexelor*, parosmie
	Rare	Hemoragie cerebrală*, hemoragie intracraniană (inclusive subarahnoidiană)*, edem cerebral, accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu, comă, dezechilibru al sistemului nervos vegetativ, neuropatie vegetativă, paralizie a nervilor cranieni*, paralizie*, pareză*, presincopă, sindrom de trunchi cerebral, tulburare cerebrovasculară, leziune a rădăcinii nervoase,

Aparate, sisteme și organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
		hiperactivitate psihomotorie, compresie medulară, tulburări cognitive nespecificate, disfuncţii motorii, tulburări ale sistemului nervos nespecificate, radiculită, salivare, hipotonie, sindrom Guillain-Barré[#], polineuropatie demielinizantă[#]
Tulburări oculare	Frecvente	Tumefacţii oculare*, tulburări de vedere*, conjunctivită*
	Mai puţin frecvente	Hemoragii oculare*, infecţii palpebrale*, şalazion[#], blefarită[#], inflamaţii oculare*, diplopie, xeroftalmie*, iritaţii oculare*, dureri oculare, creşterea secreţiei lacrimale, secreţii oculare
	Rare	Leziuni ale corneei*, exoftalmie, retinită, scotom, tulburări oculare (inclusiv palpebrale) nespecificate, dacrioadenită dobândită, fotofobie, fotopsie, neuropatie optică, diferite grade ale scăderii acuităţii vizuale (mergând până la cecitate)*
Tulburări acustice şi vestibulare	Frecvente	Vertij*
	Mai puţin frecvente	Disacuzie (inclusiv tinitus)*, deficit de auz (până la şi inclusiv surditate), disconfort la nivelul urechii*
	Rare	Hemoragii auriculare, neuronită vestibulară, tulburări acustice nespecificate*
Tulburări cardiace	Mai puţin frecvente	Tamponadă cardiacă#, stop cardiopulmonar*, fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), insuficienţă cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă ventriculară stângă şi dreaptă)*, aritmii*, tahicardie*, palpitaţii, angină pectorală, pericardită (inclusiv efuzie pericardică)*, cardiomiopatie*, disfuncţii ventriculare*, bradicardie
	Rare	Flutter atrial, infarct miocardic*, bloc atrioventricular*, afecţiuni cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen), torsada vârfurilor, angină pectorală instabilă, boli valvulare cardiace*, insuficienţă coronariană, stop sinusal
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială*
	Mai puţin frecvente	Accident vascular cerebral[#], tromboză venoasă profundă*, hemoragii, tromboflebită (inclusiv superficială), colaps circulator (inclusiv şoc hipovolemic), flebită, hiperemie facială*, hematoame (inclusiv perirenale)*, insuficienţă circulatorie periferică*, vasculită, hiperemie (inclusiv oculară)*
	Rare	Embolie periferică, limfedem, paloare, eritromelalgie, vasodilataţie, modificări de culoare la nivelul venelor, insuficienţă venoasă
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, epistaxis, infecţii ale căilor respiratorii superioare/inferioare*, tuse*
	Mai puţin frecvente	Embolie pulmonară, efuziuni pleurale, edem pulmonar (inclusiv acut), hemoragie pulmonară alveolară[#], bronhospasm, boală pulmonară obstructivă cronică*, hipoxemie*, congestie a căilor respiratorii*, hipoxie, pleurezie*, sughiţ, rinoree, disfonie, wheezing
	Rare	Insuficienţă respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută, apnee, pneumotorax, atelectazie, hipertensiune pulmonară, hemoptizie, hiperventilaţie, ortopnee, pneumonită, alcaloză

Aparate, sisteme și organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
		respiratorie, tahipnee, fibroză pulmonară, afecţiuni bronşice*, hipocapnie*, boală pulmonară interstiţială, infiltraţie pulmonară, constricţie la nivelul gâtului, senzaţie de uscăciune a gâtului, secreţii crescute ale căilor respiratorii superioare, iritaţie a gâtului, sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Simptome cum sunt greaţă şi vărsături*, diaree*, constipaţie
	Frecvente	Hemoragii gastro-intestinale (inclusiv ale mucoaselor)*, dispepsie, stomatită*, distensie abdominală, dureri orofaringiene*, dureri abdominale (inclusiv dureri gastrointestinale şi splenice)*,afecţiuni ale cavităţii bucale*, flatulenţă
	Mai puţin frecvente	Pancreatită (inclusiv cronică)*, hematemeză, inflamaţia buzelor*, obstrucţie gastrointestinală (inclusiv obstrucţie a intestinului subţire, ileus)*, disconfort abdominal, ulceraţii bucale*, enterită*, gastrită*, hemoragii gingivale, boală de reflux gastro-esofagian*, colită (inclusiv colită cu *Clostridium difficile*)*, colită ischemică[#], inflamaţie gastro-intestinală*, disfagii, sindrom de colon iritabil, tulburări gastro-intestinale nespecificate, limbă încărcată, tulburări de motilitate gastrointestinală*, tulburări ale glandelor salivare*
	Rare	Pancreatită acută, peritonită*, edem lingual*, ascită, esofagită, cheilită, incontinenţă fecală, atonie a sfincterului anal, fecalom, ulceraţie şi perforaţie gastrointestială*, hipertrofie gingivală, megacolon, secreţii rectale, pustule orofaringiene*, dureri la nivelul buzelor, periodontită, fisuri anale, tulburări ale tranzitului intestinal, proctalgie, fecale anormale
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori anormale ale enzimelor hepatice*
	Mai puţin frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice), hepatită*, colestază
	Rare	Insuficienţă hepatică, hepatomegalie, sindrom Budd-Chiari, hepatită cu *Citomegalovirus*, hemoragie hepatică, colelitiază
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Erupţie cutanată tranzitorie*, prurit*, eritem, xerodermie
	Mai puţin frecvente	Eritem polimorf, urticarie, dermatoză acută neutrofilică febrilă, erupţie cutanată toxică, necroliză epidermică toxică[#], sindrom Stevens-Johnson[#], dermatită*, afecţiuni ale părului*, peteşii, echimoze, leziuni cutanate, purpură, formaţiune tumorală cutanată*, psoriazis, hiperhidroză, transpiraţii nocturne, ulcer de decubit[#], acnee*, pustule*, tulburări de pigmentare*
	Rare	Reacţie cutanată, infiltraţie limfocitară Jessner, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, hemoragii subcutanate, livedo reticularis, induraţii cutanate, vezicule, reacţii de fotosensibilizare, seboree, transpiraţii reci, afecţiuni cutanate nespecificate, eritroză, ulcer cutanat, boli ale unghiilor

Aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Foarte frecvente	Dureri musculo-scheletice*
	Frecvente	Spasme musculare*, dureri la nivelul extremităţilor, slăbiciune musculară
	Mai puţin frecvente	Crampe musculare, tumefierea articulaţiilor, artrită*, rigiditatea articulaţiilor, miopatie*, senzaţie de greutate
	Rare	Rabdomioliză, sindromul articulaţiei temporomandibulare, fistule, efuziune articulară, dureri la nivelul maxilarului, tulburări osoase, infecţii şi inflamaţii la nivelul ţesutului musculoscheletic şi conjunctiv*, chist sinovial
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Insuficienţă renală*
	Mai puţin frecvente	Insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică*, infecţii ale căilor urinare*, semne şi simptome ale căilor urinare*, hematurie*, retenţie de urină, tulburări de micţiune*, proteinurie, azotemie, oligurie*, polakiurie
	Rare	Iritaţie a vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Hemoragii vaginale, dureri genitale*, disfuncţii erectile
	Rare	Afecţiuni testiculare*, prostatită, tulburări ale sânului la femei, sensibilitate epididimală, epididimită, dureri pelvine, ulceraţii vulvare
Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice	Rare	Aplazie, malformaţii gastrointestinale, ihtioză
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edeme (inclusiv periferice), frisoane, dureri*, stare generală de rău*
	Mai puţin frecvente	Deteriorare generală a sănătăţii fizice*, edem facial*, reacţie la locul injectării*, afecţiuni ale mucoaselor*, dureri toracice, tulburări de mers, sindrom pseudogripal, extravazare*, complicaţii asociate cateterului*, modificări ale senzaţiei de sete*, disconfort toracic, senzaţie de modificare a temperaturii corporale, dureri la locul injectării*
	Rare	Deces (inclusiv subit), insuficienţă multiorgan, hemoragii la locul injectării*, hernie (inclusiv hiatală)*, tulburări de vindecare*, inflamaţie, flebită la locul administrării*, sensibilitate, ulceraţii, iritabilitate, dureri toracice altele decât cele de origine cardiacă, dureri în zona cateterului, senzaţie de corp străin
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Scădere ponderală
	Mai puţin frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor plasmatice*, creştere ponderală, rezultate anormale la analizele de sânge*, proteina C reactivă crescută
	Rare	Valori anormale ale gazelor sanguine*, modificări pe electrocardiogramă (inclusiv prelungire a intervalului QT)*,

Aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţie adversă
		valori anormale ale ratei normalizate internaţionale*, scădere a pH-ului gastric, creştere a agregării plachetare, valori crescute ale concentraţiei plasmatice a troponinei I, modificări ale testelor de identificare virală şi serologice*, valori anormale ale testelor de laborator ale urinei*
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Mai puţin frecvente	Căderi, contuzii
	Rare	Reacţie la transfuzie, fracturi*, rigiditate*, leziuni faciale, leziuni ale articulaţiilor*, arsuri, plăgi lacerate, dureri cauzate de procedurile utilizate, leziuni cauzate de radiaţie*
Proceduri medicale şi chirurgicale	Rare	Activare a macrofagelor

* Indică termenii unde este inclus mai mult de un termen preferat MedRA
# reacţii adverse raportate ulterior punerii pe piaţă indiferent de indicație

Limfom cu celule de manta (LCM)
Profilul de siguranţă al bortezomibului la 240 pacienţi cu LCM trataţi cu bortezomib la doza recomandată de 1,3 mg/m^2 în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP) comparativ cu 242 pacienţi trataţi cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison [R-CHOP] a fost relativ concordant cu cel observat la pacienţii cu mielom multiplu, diferenţele principale fiind descrise mai jos. Reacţiile adverse la medicament identificate suplimentar în contextul utilizării terapiei de asociere (BR-CAP) au fost infecţia cu virusul hepatitic B (< 1%) şi ischemie miocardică (1,3%). Incidenţele similare ale acestor evenimente în ambele braţe de tratament au indicat faptul că aceste reacţii adverse la medicament nu se pot atribui doar tratamentului cu bortezomib. Diferenţele importante între categoria de pacienţi cu LCM comparativ cu pacienţii din studiile cu mielom multiplu au fost o incidenţă crescută cu ≥ 5% a reacţiilor adverse hematologice (neutropenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie, limfopenie), neuropatie senzorială periferică, hipertensiune arterială, pirexie, pneumonie, stomatită, şi afecţiuni ale părului.

În tabelul 8 de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse identificate ca având o frecvenţă ≥ 1%, o frecvenţă similară sau mai mare în braţul de tratament cu BR-CAP şi ca având o relaţie de cauzalitate cel puţin posibilă sau probabilă cu componentele braţului de tratament cu BR-CAP. Sunt de asemenea incluse reacţiile adverse la medicament identificate în braţul de tratament cu BR-CAP care au fost considerate de către investigatori ca având cel puţin o relaţie de cauzalitate posbilă sau probabilă cu bortezomib, pe baza datelor anterioare din studiile pentru mielom multiplu.

Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1,000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravităţii. Tabelul 8 a fost generat utilizând Versiunea 16 a MedDRA.

Tabelul 8: Reacţii adverse la pacienţi cu limfom cu celule de manta trataţi cu BR-CAP într-un studiu clinic

Aparate, sisteme,	Frecvenţa	Reacţie adversă

organe		
Infecţii şi infestări	Foarte frecvente	Pneumonie*
	Frecvente	Sepis (inclusiv șoc septic)*, herpes zoster (inclusiv diseminat & oftalmic), infecție cu virusul herpes*, infecții bacteriene*, infecții ale căilor respiratorii superioare / inferioare*, infecție fungică*, herpes simplex*
	Mai puţin frecvente	Infecţie cu virusul hepatitic B*, bronhopneumonie
Tulburări hematologice şi limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie*, neutropenie febrilă, neutropenie*, leucopenie*, anemie*, limfopenie*
	Mai puţin frecvente	Pancitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate*
	Mai puţin frecvente	Reacţie anafilactică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scădere a apetitului
	Frecvente	Hipopotasemie*, valori anormale ale glicemiei*, hiponatremie*, diabet zaharat*, retenţie de lichide
	Mai puţin frecvente	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări şi dereglări ale somnului*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzitivă periferică, disestezie*, nevralgii*
	Frecvente	Neuropatii*, neuropatie motorie *, pierdere a conștienței (inclusiv sincopă), encefalopatie*, neuropatie periferică senzitivo-motorie, amețeli*, disgeuzie*, neuropatie vegetativă
	Mai puţin frecvente	Dezechilibru al sistemului nervos vegetativ
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere*
Tulburări	Frecvente	Dizacuzii (inclusiv tinitus)*
	Mai puţin frecvente	Vertij*, tulburări de auz (până la şi inclusiv surditate)
Tulburări cardiace	Frecvente	Fibrilaţie cardiacă (inclusiv atrială), aritmie*, insuficiență cardiacă (inclusiv ventriculară stânga și dreapta)*, ischemie miocardică, disfuncție ventriculară*
	Mai puţin frecvente	Tulburări cardiovasculare (inclusiv şoc cardiogen)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială*, hipotensiune arterială*, hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Dispnee*, tuse*, sughiţ

	Mai puţin frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută, embolism pulmonar, pneumonită, hipertensiune pulmonară, edem pulmonar (inclusiv acut)
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente Frecvente	Simptome de greață și vărsături*, diaree*, stomatită*, constipație
	Frecvente	Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv la nivelul mucoaselor)*, distensie abdominală, dispepsie, durere orofaringiană*, gastrită*, ulcerații orale*, disconfort abdominal, disfagie, inflamație gastro-intestinală*, durere abdominală (inclusiv durere gastro-intestinală și splenică)*, afecţiuni ale cavităţii bucale*
	Mai puţin frecvente	Colită (inclusiv infecţie cu *Clostridium difficile*)*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatotoxicitate (inclusiv afecţiuni hepatice)
	Mai puţin frecvente	Insuficienţă hepatică
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Afecţiuni ale părului*
	Frecvente	Prurit*, dermatită*, erupţii cutanate tranzitorii*
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare*, dureri musculoscheletice*, dureri la nivelul extremităţilor
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Frecvente	Infecţii ale tractului urinar*
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră*, fatigabilitate, astenie
	Frecvente	Edem (inclusiv periferic), frisoane, reacţie la locul de injectare*, stare de rău*
Investigaţii diagnostice	Frecvente	Hiperbilirubinemie*, valori anormale ale proteinelor plasmatice*, scădere ponderală, creştere ponderală

*Grupează mai mult de un termen preferat MedDRA.

Descrierea anumitor reacţii adverse
Reactivarea virusului Herpes zoster

Mielom multiplu
Profilaxia antivirală a fost administrată la 26% din pacienţii grupului tratat cu B+M+P. Incidenţa reactivării virusului herpes zoster la pacienţii din grupul tratat cu B+M+P a fost de 17% pentru pacienţii cărora nu li s-a administrat profilaxie antivirală comparativ cu 3% pentru pacienţii cărora li sa administrat profilaxie antivirală.

Limfom cu celule de manta
Profilaxia antivirală a fost administrată la 137 pacienți din 240 (57%) din brațul de tratament cu BR-CAP.Incidența herpes zoster în rândul pacienților din brațul de tratament cu BR-CAP a fost de 10,7% pentru pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxia antivirală, comparativ cu 3,6% pentru

pacienții cărora li s-a administrat profilaxia antivirală (vezi pct. 4.4).

Reactivarea şi infecţia cu virusul hepatitei B (VHB)
Limfom cu celule de manta
Infecţia cu VHB cu rezultate letale s-a produs la 0,8% (n=2) dintre pacienţii din grupul de tratament fără bortezomib (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, şi prednison; R-CHOP) şi la 0,4% (n=1) dintre pacienţii care au fost trataţi cu bortezomib în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, şi prednison (BR-CAP). Incidenţa globală a infecţiilor cu hepatita B a fost similară la pacienţii trataţi cu BR-CAP sau cu R-CHOP (0,8% comparativ cu 1,2% respectiv).

Neuropatia periferică în cazul terapiilor asociate
Mielom multiplu
În studiile în care bortezomib s-a administrat ca tratament de inducţie în asociere cu dexametazonă (studiul IFM-2005-01) şi cu dexametazonă- talidomidă (studiul MMY-3010), incidenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 9: Incidenţa neuropatiei periferice în timpul tratamentului de inducţie în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (n=239)	BDx (n=239)	TDx (n=126)	BTDx (n=130)
Incidenţa NP (%)				
NP de toate gradele	3	15	12	45
NP ≥ grad 2	1	10	2	31
NP ≥ grad 3	< 1	5	0	5
Întreruperi din cauza NP (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristină, doxorubicină, dexametazonă; BDx=bortezomib, dexametazonă; TDx=talidomidă, dexametazonă;
BTDx= bortezomib, talidomidă, dexametazonă; NP=neuropatie periferică
Observaţie: Neuropatia periferică a inclus termenii preferaţi: neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie, neuropatie periferică senzorială şi polineuropatiile.

Limfom cu celule de manta
În studiul LYM-3002 în care bortezomib s-a administrat cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicinăşi prednison (R-CAP) incidenţa neuropatiei periferice în cazul terapiilor asociate este prezentată în tabelul de mai jos:

Tabelul 10: Incidenţa neuropatiei periferice în studiul LYM-3002 în funcţie de toxicitate şi întreruperea tratamentului din cauza neuropatiei periferice

	BR-CAP (n=240)	*R-CHOP (n=242)*
Incidenţa NP (%)		
NP de toate gradele	*30*	*29*
NP ≥ grad 2	*18*	*9*
NP ≥ grad 3	*8*	*4*
Întreruperi din cauza NP (%)	*2*	*< 1*

BR-CAP=Bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison; R-CHOP= rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison; NP= neuropatie periferică
Neuropatia perifericăa inclus termenii preferaţi: neuropatie periferică senzorială, neuropatie periferică, neuropatie periferică motorie şi neuropatie periferică senzitivo-motorie.

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

Diferenţe semnificative în ceea ce priveşte profilul de siguranţă al bortezomibului administrat subcutanat comparativ cu bortezomib administrat intravenos în monoterapie
În studiul de fază III, pacienţii trataţi cu bortezomib administrat subcutanat în comparaţie cu cei care au fost trataţi prin administrare intravenoasă, au avut incidenţa generală a reacţiilor adverse legate de tratament cu toxicitate de grad 3 sau mai mare mai redusă cu 13%, şi o incidenţă cu 5% mai mică a întreruperii tratamentului cu bortezomib. Incidenţa generală de apariţie a diareei, durerilor gastrointestinale şi abdominale, a afecţiunilor astenice, infecţiilor tractului respirator superior şi a neuropatiilor periferice a fost mai redusă cu 12%-15% la grupul cu administrare subcutanată decât la grupul cu administrare intravenoasă. În plus, incidenţa neuropatiilor periferice de grad 3 sau mai mare a fost redusă cu 10 % şi rata întreruperii tratamentului din cauza neuropatiilor periferice a fost redusă cu 8% la grupul cu administrare subcutanată în comparaţie cu grupul cu administrare intravenoasă.

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

Incidenţa decesului în timpul tratamentului a fost de 5% în grupul de tratament cu administrare subcutanată şi de 7% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă. Incidenţa decesului determinat de “progresia bolii” a fost de 18% în grupul de tratament cu administrare subcutanată şi de
9% în grupul de tratament cu administrare intravenoasă.

Repetarea tratamentului la pacienții cu mielom multiplu în faza de recădere
Într-un studiu efectuat la 130 pacienţi cu mielom multiplu în faza de recădere la care s-a repetat tratamentul cu bortezomib, pacienţi care au avut anterior un răspuns parţial la schema terapeutică care a conţinut bortezomib, cele mai frecvente reacţii adverse care au apărut la cel puţin 25% dintre pacienţi au fost trombocitopenia (55%), neuropatia (40%), anemia de toate gradele (37%), diareea (35%) şi constipaţia (28%). Au fost observate toate gradele de neuropatie periferică şi respectiv, neuropatie periferică de grad ≥3 la 40% şi, respectiv 8,5% dintre pacienţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La pacienţi, supradozajul cu doze mai mari de două ori decât dozele recomandate s-a asociat cu instalarea acută a hipotensiunii arteriale simptomatice şi a trombocitopeniei cu evoluţie letală. Pentru

studiile farmacologice preclinice de siguranţă cardiovasculară vezi pct. 5.3.

Nu se cunoaşte un antidot specific pentru supradozajul cu bortezomib. În eventualitatea unui supradozaj, funcţiile vitale ale pacientului trebuie monitorizate şi trebuie acordată asistenţă medicală adecvată de susţinere a tensiunii arteriale (precum administrarea de lichide, substanţe presoare şi/sau medicamente inotrope) şi a temperaturii corpului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alte antineoplazice ; codul ATC: L01XG01.

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

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

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

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

Date rezultate din studii cu bortezomib efectuate in vitro, ex-vivo şi la modele animale sugerează că acesta creşte diferenţierea şi activitatea osteoblastelor şi inhibă funcţia osteoclastelor. Aceste efecte au fost observate la pacienţi cu mielom multiplu diagnosticaţi cu o boală osteolitică în stadiu avansat şi care au fost trataţi cu bortezomib.

Eficacitatea clinică la pacienţii cu mielom multiplu netratat anterior
Un studiu (MMY-3002 VISTA) clinic prospectiv, de fază III, randomizat (1:1), internaţional, deschis,

care a inclus 682 pacienţi cu mielom multiplu netratat anterior, a fost efectuat pentru a determina dacă bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat intravenos) în asociere cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m2) a determinat o îmbunătăţire a timpului până la progresia bolii (TPP) comparativ cu melfalan (9 mg/m^2) şi prednison (60 mg/m^2). Tratamentul a fost administrat maximum 9 cicluri (aproximativ 54 săptămâni) şi a fost întrerupt precoce datorită progresiei bolii sau a toxicităţii majore.

Vârsta mediană a pacienţilor din studiu a fost de 71 de ani, 50% au fost de sex masculin, 88% au aparţinut rasei albe, iar scorul median al statusului de performanţă Karnofsky al pacienţilor a fost de 80. În 63%/25%/8% din cazuri pacienţii erau diagnosticaţi cu mielom multiplu IgG/IgA/cu lanţ uşor, mediana valorii hemoglobinei a fost de 105 g/l, iar numărul median de trombocite a fost de 221,5 x 109 /l. Proporţii similare de pacienţi aveau clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min (3% în fiecare braţ).

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

Tabelul 11: Rezultatele eficacităţii după actualizarea finală a supravieţuirii în studiul VISTA

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
Timp până la progresia bolii – Evenimente n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediană[a] (IÎ 95%)	20,7 luni (17,6; 24,7)	15,0 luni (14,1; 17,9)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,54 (0,42, 0,70)	
Valoare p[c]	0,000002	
Supravieţuire fără progresia bolii Evenimente n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediană[a] (IÎ 95%)	18.3 luni (16,6; 21,7)	14,0 luni (11,1; 15,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	
Valoare p[c]	0,00001	
Supravieţuire fără progresia bolii Evenimente n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediană[a] (IÎ 95%)	56,4 luni (52,8; 60,9)	43,1 luni (35,3; 48,3)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,695 (0,567; 0,852)	
Valoare p[c]	0,00043	
Rata de răspuns populaţie[e] n=668	n=337	n=331
RC[f] n (%)	102 (30)	12 (4)

Criteriul final de eficacitate	**B+M+P n=344**	**M+P n=338**
RP[f] n (%)	136 (40)	103 (31)
nRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP[f] n (%)	238 (71)	115 (35)
Valoare p[d]	$< 10^{-10}$	
Scăderea proteinei plasmatice M populaţie[g] n=667	n=336	n=331
>=90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Timp până la primul răspuns în CR + PR		
Mediană	1,4 luni	4,2 luni
Durata medianăa a răspunsului		
RC[f]	24,0 luni	12,8 luni
RC+RP[f]	19,9 luni	13,1 luni
Timpul până la următorul tratament Evenimente n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediană[a] (IÎ 95%)	27,0 luni (24,7; 31,1)	19,2 luni (17,0; 21,0)
Rată de risc[b] (IÎ 95%)	0,557 (0,462; 0,671)	
Valoare p[c]	< 0,000001	

a Estimare Kaplan-Meier.
b Estimarea ratei de risc se bazează pe modelul CoX de risc proporţional, adaptat pentru factorii de stratificare: ß2-microglobulină, albumină şi regiune geografică. O rată de risc mai mică decât 1 indică un avantaj pentru VMP
c Valoarea nominală a p calculată cu testul log-rank stratificat; adaptat pentru factorii de stratificare: β2-microglobulină, albumină şi regiune geografică
d Valoarea p pentru Rata de Răspuns (RC + RP) din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare
e Populaţia evaluabilă include pacienţii care au avut boală măsurabilă în momentul iniţial
f RC =Răspuns complet; RP=Răspuns parţial, Criteriu EBMT
g Toţi pacienţii randomizaţi cu mielom secretor
* Rata de supravieţuire actualizată pe baza unei valori mediane a duratei de urmărire de 60,1 luni
IÎ=Interval de încredere

Pacienţi eligibili pentru transplant de celule stem

Două studii randomizate, deschise, multicentrice, de fază III (IFM-2005-01, MMY-3010) s-au desfăşurat pentru a demonstra siguranţa şi eficacitatea bortezomib în asocieri duble şi triple cu alte substanţe chimioterapice, ca terapie de inducţie înaintea transplantului de celule stem, la pacienţi cu mielom multiplu, netrataţi anterior.

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

Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 198 (82%) pacienţi şi la 208 (87%) din pacienţii din grupurile de tratament cu VDDx şi, respectiv BDx; la majoritatea pacienţilor s-a efectuat o singură procedură de transplant. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta medie a pacienţilor din studiu a fost de 57 de ani, 55% dintre pacienţi erau de sex masculin şi 48% dintre pacienţi au prezentat risc citogenetic mare. Durata mediană a tratamentului a fost de 13 săptămâni pentru grupul VDDx şi de 11 săptămâni pentru grupul BDx. Numărul median de cicluri administrate ambelor grupuri a fost de 4 cicluri. Criteriul final principal de eficacitate al studiului a fost rata de răspuns post-inducţie (RC+nRC). O diferenţă a ratei de răspuns semnificativă statistic aRC+nRC s-a observat în favoarea grupului la care s-a administrat bortezomib în asociere cu dexametazonă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus ratele de răspuns post-transplant (RC+nRC, RC+nRC+RPFB+RP), supravieţuirea fără progresia bolii, supravieţuire generală. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 12.

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

Criteriul final principal	**BDx**	**VDDx**	**OR; IÎ 95%; valoare p[a]**
IFM-2005-01	n=240 (populaţie în intenţie de tratament)	n=242 (populaţie în intenţie de tratament)	
RR (Post-inducţie) *RC+nRC RC+nRC+ RPFB +RP % (IÎ 95%)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,.2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (Post-transplant)[b] RC+nRC RC+nRC+ RPFB +RP % (IÎ 95%)	 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

IÎ= interval de încredere; RC=răspuns complet; nRC=răspuns apropiat de răspunsul complet; RR=rată de răspuns; B=bortezomib; BDx= bortezomib, dexametazonă; VDDx=vincristină, doxorubicină, dexametazonă; RPFB=răspuns parţial foarte bun; RP=răspuns parţial, OR= ods ratio (raportul cotelor);
* Criteriul final principal
[a] OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.
[b] Se referă la rata răspunsului după al doilea transplant la pacienţii la care s-a efectuat al doilea transplant (42/240[18%] la pacienţii din grupul BDx şi 52/242 [21%] la pacienţii din grupul VDDx).
Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine B.

În studiul MMY-3010 tratamentul de inducţie cu bortezomibîn asociere cu talidomidă şi dexametazonă [BTDx, n=130] a fost comparat cu tratamentul cu talidomidă - dexametazonă [TDx, n=127]. La pacienţii din grupul de tratament cu BTDx s-au administrat şase cicluri de 4 săptămâni, fiecare constând din bortezomib (1,3 mg/m^2 administrat de două ori pe săptămânăîn zilele 1, 4, 8, şi 11, urmat de o perioadă de pauză de 17 zile începând din ziua 12 şi pânăîn ziua 28), dexametazonă (doză de 40 mg administrată pe cale oralăîn zilele 1 - 4 şi zilele 8 - 11) şi talidomidă (administrare pe cale oralăîn doză de 50 mg zilnic în zilele 1-14, apoi doza este crescută la 100 mg în zilele 15-28 şi ulterior la 200 mg zilnic).
Transplantul autolog de celule stem s-a efectuat la 105 (81%) pacienţi din grupul de tratament cu BTDx şi la 78 (61%) pacienţi din grupul de tratament cu TDx. Datele demografice ale pacienţilor şi caracteristicile bolii la momentul iniţial au fost similare la cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacienţilor din grupurile BTDx şi, respectiv TDx a fost de 57 de ani respectiv 56 de ani, 99% respectiv 98% dintre pacienţi au aparţinut rasei albe şi 58% respectiv 54% dintre pacienţi au fost de sex masculin. În grupul de tratament BTDx, 12% dintre pacienţi au fost clasificaţi ca având risc mare citogenetic comparativ cu 16% dintre pacienţii din grupul de tratament TDx. Durata mediană a

tratamentului a fost de 24,0 săptămâni şi numărul de cicluri de tratament administrate a fost de 6,0, tratamentul a fost uniform în grupurile de tratament.
Criteriul final principal de eficacitate al studiului au fost ratele de răspuns post-inducţie şi posttransplant (RC+nRC). A fost observată o diferenţă semnificativă statistic a RC+nRCîn favoarea grupului la care s-a administrat bortezomibîn asociere cu dexametazonăşi talidomidă. Alte criterii secundare de evaluare a eficacităţii au inclus supravieţuirea fără progresia bolii şi supravieţuirea generală. Rezultatele de eficacitate principale sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele de eficacitate din studiul MMY-3010

Criterii finale	**BTDx**	**TDx**	**OR; IÎ 95%; Valoare p[a]**
MMY-3010	n=130 (populaţia în intenţie de tratament)	n=127 (populaţia în intenţie de tratament)	
**RR (Post-inducţie)*			
RC+nRC	49,2 (40,4 ; 58,1)	17,3 (11,2 ; 25,0)	4,63 (2,61 ; 8,22); < 0,001[a]
RC+nRC +RP % (IÎ 95%)	84,6 (77,2 ; 90,3)	61,4 (52,4 ; 69,9)	3,46 (1,90 ; 6,27); < 0,001[a]
**RR (Post-transplant)*			
RC+nRC	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001[a]
RC+nRC +RP % (IÎ 95%))	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

IÎ=interval de încredere; RC=răspuns complet; nRC=răspuns apropiat de răspunsul complet; RR=rată de răspuns;
B=bortezomib; BTDx= bortezomib, talidomidă, dexametazonă; TDx=talidomidă, dexametazonă; RP=răspuns parţial, OR= ods ratio (raportul cotelor);
* Criteriul final principal
[a] OR pentru ratele de răspuns pe baza estimărilor Mantel-Haenszel pentru riscul relativ estimat pentru tabele stratificate; valorile p după testul Cochran Mantel-Haenszel.
Observaţie: o valoare a OR > 1 indică un avantaj pentru terapia de inducţie ce conţine Vc.

Eficacitatea clinică în cazul mielomului multiplu refractar la tratament sau recidivant
Siguranţa şi eficacitatea bortezomibului (administrat intravenos) s-au evaluat în 2 studii clinice cu doza recomandată de 1,3 mg/m^2: un studiu de Fază III randomizat, studiu comparativ (APEX) cu dexametazonă (Dex), la 669 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior 1-3 linii de tratament şi un studiu de Fază II cu un singur braţ, la 202 pacienţi cu mielom multiplu refractar la tratament sau în faza de recădere, la care s-au administrat anterior cel puţin 2 cicluri de tratament şi la care s-a observat progresia bolii în cursul tratamentului cel mai recent.

În studiul clinic de Fază III, tratamentul cu bortezomib a condus la o creştere semnificativă a timpului până la progresia bolii, o supravieţuire semnificativ crescută şi o rată de răspuns semnificativ mai mare, comparativ cu tratamentul cu dexametazonă (vezi Tabelul 14), la toţi pacienţii precum şi la pacienţii la care s-a administrat anterior un ciclu de tratament. Ca rezultat al analizei interimare programate, braţul de tratament cu dexametazonă a fost oprit la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor şi tuturor pacienţilor randomizaţi la tratament cu dexametazonă li s-a administrat bortezomib, indiferent de statutul bolii. Din cauza acestei administrări încrucişate precoce, durata mediană de supraveghere la pacienţii care au supravieţuit a fost de 8,3 luni. Atât la pacienţii refractari la ultimul ciclu anterior de tratament, cât şi la cei care nu au fost refractari la tratament, supravieţuirea totală a fost crescută semnificativ şi rata de răspuns a fost semnificativ mai mare în braţul la care s-a administrat bortezomib.

Dintre cei 669 pacienţi incluşi în studiu, 245 (37%) aveau vârsta de 65 ani sau peste. Parametrii de

răspuns la tratament precum şi TTP (timpul până la progresia bolii) au rămas semnificativ mai buni pentru bortezomib, independent de vârstă. Indiferent de valorile iniţiale ale β2-microglobulinei, toţi parametrii de eficacitate (timpul până la progresia bolii şi supravieţuirea totală, precum şi rata de răspuns) au fost îmbunătăţiţi semnificativ în braţul la care s-a administrat bortezomib.

În populaţia refractară din studiul clinic de fază II, răspunsurile au fost stabilite de un comitet independent de evaluare şi criteriile de răspuns au fost cele ale Grupului European de Transplant de Măduvă Osoasă. Mediana supravieţuirii tuturor pacienţilor incluşi a fost de 17 luni (limite extreme <1 şi 36+ luni). Această supravieţuire a fost mai mare decât mediana de supravieţuire de şase-la-nouă luni anticipată de investigatorii clinicieni consultanţi pentru o populaţie similară de pacienţi. Prin analiza multivariabilă, rata răspunsului a fost independentă de tipul mielomului, statutul de performanţă, statutul deleţiei cromozomului 13 sau de numărul sau tipul tratamentelor anterioare. Pacienţii la care s-au administrat anterior 2 sau 3 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 32% (10/32) şi pacienţii la care s-au administrat mai mult de 7 cicluri de tratament au prezentat o rată de răspuns de 31% (21/67).

Tabelul 14: Rezumatul consecinţelor bolii din studiile de fază III (APEX) şi de fază II

	Fază III		**Fază III**		**Fază III**		**Fază II**
	Toţi pacienţii		**1 ciclu anterior de tratament**		**> 1 ciclu anterior de tratament**		**≥ 2 cicluri anterioare de tratament**
Evenimente în funcţie de timp	**B n=333[a]**	**Dex n=336[a]**	**B n=132[a]**	**Dex n=119[a]**	**B n=200[a]**	**Dex n=217[a]**	**B n=202[a]**
TTP, zile [IÎ 95%]	189[b] [148, 211]	106[b] [86, 128]	212[d] [188, 267]	169[d] [105, 191]	148[b] [129, 192]	87[b] [84, 107]	210 [154, 281]
1 an de supravieţuire, % [IÎ 95%]	80[d] [74,85]	66[d] [59,72]	89[d] [82,95]	72[d] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Cel mai bun răspuns (%)	**B n=315[c]**	**Dex n=312[c]**	**B n=128**	**Dex n=110**	**B n=187**	**Dex n=202**	**B n=193**
RC	20 (6)[b]	2 (< 1)[b]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + nRC	41 (13)[b]	5 (2)[b]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC+ nRC + RP	121 (38)[b]	56 (18)[b]	57 (45)[d]	29 (26)[d]	64 (34)[b]	27 (13)[b]	(27)**
RC + nRC+RP+ RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Durata mediană Zile (luni)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Timpul până la răspuns RC + RP (zile)	43	43	44	46	41	27	38*

[a] Populaţia cu intenţie de tratament (ITT)

[b] Valoarea p din testul log-rank stratificat; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic; p<0,0001

[c] Populaţia care răspunde include pacienţii care au avut boală detectabilă la momentul iniţial şi la care s-a administrat cel puţin o doză de medicament în studiu.

[d] Valoarea p din testul chi-pătrat Cochran-Mantel-Haenszel ajustat pentru factori de stratificare; analiza după liniile de tratament exclude stratificarea după istoricul terapeutic
* RC+RP+RM **RC=RC, (IF-); nRC=RC (IF+)
NA = nu se aplică, NE = nu s-a estimat
TTP-Timpul până la progresia bolii
IÎ=Interval de încredere
B=bortezomib; Dex=dexametazonă
RC=Răspuns complet; nRC = Răspuns apropiat de răspunsul complet
RP=Răspuns parţial; RM =Răspuns minim

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

Eficacitatea clinică a administrării subcutanate de bortezomib la pacienţi cu mielom multiplu recidivant/refractar la tratament
Un studu deshis, randomizat, de fază III pentru demonstrarea non-inferiorităţii a comparat eficacitatea şi siguranţa administrării subcutanate de bortezomib versus administrarea intravenoasă. Acest studiu a inclus 222 de pacienţi cu mielom multiplu recidivant/refractar la tratament, care au fost randomizaţi în raport de 2:1 să li se administreze 1,3 mg/m^2 de bortezomib, fie pe cale subcutanată sau intravenoasă pentru 8 cicluri. Pacienţilor care după 4 cicluri nu au obţinut un răspuns optim (mai puţin decât Răspuns Complet [RC]) la terapia cu bortezomib administrat în monoterapie, li s-a permis să utilizeze dexametazonă 20 mg zilnic în ziua de administrare şi după administrarea bortezomib. Au fost excluşi pacienţii cu neuropatie periferică de grad ≥ 2 sau număr de trombocite <50000/µl. Un număr total de 218 pacienţi au fost evaluabili pentru răspuns.

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

Tabelul 15: Rezumatul analizelor de eficacitate ce compară administrarea subcutanată şi cea intravenoasă a bortezomibului

	Braţul de administrare intravenoasă a bortezomibului		**Braţul de administrare subcutanată a bortezomibului**
Populaţia evaluabilă din punct de vedere al răspunsului	**n=73**		**n=145**
Rata Răspunsului după 4 cicluri n (%)			
RR (RC+RP)	31 (42)		61 (42)
Valoarea p[a]		0.00201	
RC n (%)	6 (8)		9 (6)
RP n (%)	25 (34)		52 (36)
nRC n (%)	4 (5)		9 (6)
Rata Răspunsului după 8 cicluri n (%)			

RRG (RC+RP)	38 (52)		76 (52)
Valoarea p[a]		0.0001	
RC n (%)	9 (12)		15 (10)
RP n (%)	29 (40)		61 (42)
nRC n (%)	7 (10)		14 (10)
Populaţia în intenţie de tratament[b]	**n=74**		**n=148**
TPP, luni	9,4		10.4
(IÎ95%)	(7,6, 10,6)		(8.5, 11,7)
Rata de risc (IÎ 95%)[c]		0,839 (0,564, 1,249)	
Valoarea p[d]		0,38657	
Supravieţuire în absenţa progresiei bolii, luni	8,0		10,2
(IÎ 95%)	(6,7, 9,8)		(8,1, 10,8)
Rata de risc (IÎ 95%)[c]		0,824 (0,574, 1,183)	
Valoarea p[d]		0,295	
Supravieţuirea globală 1-an (%)[e]	76,7		72,6
(IÎ95%)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

[a] Valoarea p este pentru ipoteza de non-inferioritate, conform căreia braţul SC îşi păstrează cel puţin 60% din rata răspunsului pentru braţul IV.
[b] au fost înrolaţi în studiu 222 de subiecţi; 221 de subiecţi au fost trataţi cu bortezomib
[c] Estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS şi numărul de linii terapeutice anterioare.
[d] Testul log rank ajustat pentru factori de stratificare: stadializare ISS şi numărul de linii terapeutice anterioare.
[e] Durata mediană a urmăririi este de 11,8 luni

Asocierea terapeutică cu bortezomibşi doxorubicină lipozomală pegylată (studiul DOXIL-MMY-3001)
Un studiu multicentric, de fază III, randomizat, cu grupuri paralele, deschis, a fost efectuat la 646 pacienți pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea bortezomib plus doxorubicină lipozomală pegylată comparativ cu monoterapia cu bortezomib la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin 1 tratament anterior și care nu au înregistrat progresie a bolii în timpul terapiei cu antracicline.
Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost TTP, în timp ce obiectivele secundare de eficacitate au fost SG și RRG (RC + RP), utilizând criteriile Grupului European pentru sânge şi transplant de maduvă (EBMT).

O analiză intermediară definită în protocol (pe baza a 249 evenimente TTP) a condus la întreruperea prematură a studiului din motive de eficacitate. Această analiză interimară a indicat o scădere a riscului de TTP cu 45 % (IÎ 95 %, 29-57% , p < 0,0001) pentru pacienţii trataţi cu asocierea terapeutică cu bortezomib și doxorubicină lipozomală pegylată. Mediana TPP a fost de 6,5 luni pentru pacienţii trataţi cu bortezomibîn monoterapie, comparativ cu 9,3 luni pentru pacienţii cărora li s-a administrat terapie de asociere cubortezomibplus doxorubicină lipozomală pegylată. Aceste rezultate, deși nu foarte elaborate, au constituit analiza finală definită de protocol.
Analiza finală privind supraviețuirea globală, realizată după o perioadă medie de 8,6 ani, nu a indicat diferențe semnificative privind supraviețuirea globală între cele două brațe de tratament. Supraviețuirea globală medie a fost de 30,8 luni (IÎ 95% 25,2-36,5 luni) pentru pacienții tratați cu bortezomib în monoterapie și 33,0 luni (IÎ 95% 28,9-37,1 luni) pentru pacienții tratați cu bortezomib plus doxorubicină lipozomală pegylată.

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

Analiza pe perechi corespunzătoare este o metodă statistică în care pacienţii din grupul de tratament (de exemplu, bortezomib în asociere cu dexametazona) și pacienții din grupul de comparaţie (de exemplu, bortezomib) sunt comparabili în ceea ce priveşte factorii de confuzie prin asocierea individuală a subiecţilor din studiu. Aceasta minimalizează efectele factorilor de confuzie observaţi atunci când se estimează efectele tratamentului, folosind date care nu sunt randomizate.

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

Sunt disponibile informaţii limitate cu privire la repetarea tratamentului cu bortezomib la pacienţii cu mielom multiplu recidivat.

Studiul MMY-2036 (RETRIEVE) de fază II, cu un singur braţ, deschis, a fost realizat în vederea determinării eficacităţii şi siguranţei la repetarea tratamentului cu bortezomib. O sută treizeci de pacienţi (cu vârsta ≥ 18 ani) cu mielom multiplu care au avut anterior cel puţin un răspuns parţial la scemele terapeutice care au conţinut şi bortezomib s-a repetat tratamentul din cauza progresiei bolii. A fost început tratamentul cu bortezomib la cel puţin 6 luni după tratamentul anterior, cu ultima doză tolerată de 1,3 mg/m^2 (n=93) sau ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) şi s-a administrat în zilele 1, 4, 8 şi 11 la interval de 3 săptămâni, timp de maximum 8 cicluri de tratament, fie în monoterapie, fie în asociere cu dexametazonă, în conformitate cu standardul de îngrijire. Dexametazona a fost administrată în asociere cu bortezomib la 83 pacienţi în Ciclul 1, cu un număr suplimentar de 11 pacienţi cărora li s-a administrat dexametazonă în timpul ciclurilor de repetare a tratamentului cu bortezomib. Criteriul final principal a fost cel mai bun răspuns confirmat la repetarea tratamentului şi a fost evaluat pe baza criteriilor EBMT. Rata de răspuns cea mai bună generală (RC + RP) la repetarea tratamentului la 130 pacienţi a fost de 38,5% (95% IÎ: 30,1, 47,4).

Eficacitatea clinică la pacienții cu limfom cu celule de manta (LCM) netrataţi anterior
Studiul LYM 3002 a fost un studiu de fază III, randomizat, deschis ce a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei de asociere cu bortezomib, rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (BR-CAP; n = 243), comparativ cu terapia cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP; n = 244), la pacienți adulți cu LCM, netrataţi anterior (stadiul II, III sau IV). Pacienţii din braţul de tratament cu BR-CAP au utilizat bortezomib (1,3 mg/m^2; în zilele 1, 4, 8, 11, cu o perioadă de pauză între zilele 12- 21), rituximab 375 mg/m^2 IV în ziua 1; ciclofosfamidă 750 mg/m^2 IV in ziua 1; doxorubicină 50 mg/m^2 IV în ziua 1; și prednison 100 mg/m^2 oral, în ziua 1 până în ziua 5 a ciclului de tratament cu bortezomib cu durata de 21 zile. Pacienții care au avut un răspuns documentat pentru prima dată în ciclul 6, au urmat două cicluri suplimentare de tratament.
Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii, bazat pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC). Criteriile de evaluare secundare au inclus durata de timp până laprogresia bolii (TTP), durata de timp până la următorul tratament anti-limfom (TNT), durata intervalului fără tratament (TFI), rata răspunsului global (RRG) și rata răspunsului complet (RC/ RCN), supraviețuirea globală (SG)și durata răspunsului.

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

Tabelul 16: Rezultate privind eficacitatea din studiul LYM-3002

Criteriul final de eficacitate	**BR-CAP**	**R-CHOP**	
n: pacienţi ITT	243	244	
Supravieţuire fără progresia bolii (IRC)[a]			
Evenimente n (%)	133 (54.7%)	165 (67,6%)	RR[b] (95% IÎ)=0,63 (0,50; 0,79)
Mediana[c](IÎ 95%) (luni)	24,7 (19,8; 31,8)	14.4 (12; 16,9)	Valoarea-p[d]< 0,001
Rata de răspuns			
n: pacienţi cu răspuns evaluabil	229	228	
Răspuns complet global (RC+RCn)[f] n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR[e] (95% IÎ)=1.688 (1,148; 2,481) Valoarea-p[g]=0,007
Răspuns global (RC+RCn +RP)[h] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[e] (95% IÎ)=1,428 (0,749; 2,722) Valoarea-p[g]=0.275

[a] bazată pe evaluarea Comitetului independent de evaluare (IRC) (doar date radiografice).
[b] estimarea ratei de risc se bazează pe un model Cox stratificat în funcţie de riscul IPI şi stadiul bolii. O rată de risc < 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
[c] pe baza estimatorului de produs limită Kaplan-Meier.
[d] pe baza testului Log rank stratificat în funcţie de riscul IPI şi stadiul bolii.
[e] se utilizează estimarea Mantel-Haenszel privind riscul relativ estimat frecvent pentru tabelele de stratificare, în care factori de stratificare sunt riscul IPI şi stadiul bolii. Un risc relativ estimat (OR) > 1 indică un avantaj în favoarea BR-CAP.
[f] Include toate RC+RCu, în funcţie de IRC, măduvă osoasă şi LDH.
[g] Valoarea –p din testul chi-pătrat după Cochran Mantel-Haenszel, în care factori de stratificare sunt IPI şi stadiul bolii .
[h] Include toate evaluările radiografice RC+RCu+RP efectuate de IRC indiferent de verificarea în funcţie de măduva osoasă şi LDH.
RC= Răspuns complet; RCn= Răspuns complet neconfirmat; RP=răspuns parţial; IÎ= Interval de încredere, RR=risc relativ; OR=risc relativ estimat; ITT=Inten'ia de tratament

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

de tratament cu RCHOP). Analiza finală pentru SG a fost efectuată după o durată medie de urmărire de 82 de luni. Valoarea mediană a SG a fost de 90,7 luni pentru grupul de tratament cu VcR-CAP comparativ cu 55,7 luni pentru grupul R-CHOP (RR = 0,66; p=0,001). Diferenţa finală medie observată între cele două grupuri de tratament în ceea ce priveşte SG a fost de 35 de luni.

Pacienţi trataţi anterior pentru amiloidoza cu lanţuri uşoare (LA)
Un studiu de fază I/II deschis, nerandomizat, a fost efectuat pentru a determina siguranţa şi eficacitatea bortezomibului la pacienţii trataţi anterior pentru amiloidoză cu lanţuri uşoare (LA). Pe parcursul studiului nu au fost observate noi motive de îngrijorare şi în mod particular bortezomib nu a produs o agravarea afectării organelor ţintă (inimă, rinichi şi ficat). Într-o analiză experimentală a eficacităţii, la 49 depacienţi evaluaţi, trataţi cu doza maximă admisă de 1,6 mg/m^2 pe săptămânăşi 1,3 mg/m^2 de două ori pe săptămână, a fost raportată o rată de răspuns de 67,3 % (incluzând o rată a RC de 28,6 %) măsurată prin răspuns hematologic (proteina M). Pentru acest grup, rata de supravieţuire combinată la 1 an a fost de 88,1 %.

Copii şi adolescenţi
Agenţia Europeană a Medicamentului a suspendat obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bortezomib la unul sau mai multe subgrupuri de copii şi adolescenţi cu mielom multiplu şi cu limfom cu celule de manta (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Un studiu de fază II, cu un singur braț, care a evaluat siguranța și farmacocinetica, coordonat de Children's Oncology Group, a evaluat activitatea bortezomibului ca tratament suplimentar la polichimoterapia de re-inducție la copii și adolescenți și adulți tineri cu neoplasme limfatice (leucemie limfoblastică acută cu precusori de celule B (LLA), LLA cu celule T și limfom limfoblastic cu celule T (LL). A fost administrată polichimioterapie de reinducție, în 3 faze. Bortezomib a fost administrat numai în fazele 1 și 2, pentru a evita suprapunerea toxicității cu medicamentele administrate în faza 3.

Răspunsul complet (RC) a fost evaluat la sfarsitul fazei 1. La pacienții cu LLA-B care au avut recidivă în decursul a 18 luni de la diagnosticare (n=27), rata RC a fost 67% (IÎ 95% 46,84); rata supraviețuirii fără evenimente a fost 44% (95% IÎ: 26, 62). La pacienții cu LLA-B cu recidivă la 18-36 luni de la diagnostic (n=33), rata RC a fost 79% (95% CI: 61,91) și rata de supraviețuire fără evenimente în decurs de 4 luni a fost 73% (95% IÎ: 54, 85). Rata RC la pacienții cu LLA la prima recidivă a fost 67% (95% IÎ: 42, 83). Datele de eficacitate raportate nu sunt considerate concludente (vezi pct. 4.2).

140 de pacienți cu LLA sau LL au fost înrolați în studiu și evaluați din punct de vedere al siguranței; vârsta medie a fost 10 ani (interval 1-26). Nu au fost identificate probleme de siguranță atunci când bortezomib a fost adăugat la chimioterapia copiilor și adolescenților cu LLA cu precusori de celule B. Următoarele reacții adverse (Grad ≥ 3) au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați doar cu bortezomib, comparativ cu pacienții tratați doar cu o schemă terapeutică de bază: în faza 1, neuropatie periferică senzorială (3% comparativ cu 0%), ileus (2,1% comparativ cu 0%), hipoxie (8% comparativ cu 2%). Nu au fost disponibile informații cu privire la urmări posibile sau rate ale remisiei neuropatiei senzoriale în acest studiu. De asemenea, au fost observate incidențe mai mari în cazul infecțiilor asociate neutropeniei de grad ≥ 3 (24% comparativ cu 19% în faza 1 și 22% comparativ cu 11% în faza 2) și hiponatremiei (12% comparativ cu 5% în faza 1 și 4% comparativ cu 0 în faza 2).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea intravenoasă în bolus a unei doze de 1,0 mg/m^2 şi 1,3 mg/m^2 la 11 pacienţi cu mielom multiplu şi valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 50 ml/minut, mediile concentraţiilor plasmatice maxime de bortezomib după prima doză au fost de 57 şi respectiv 112 ng/ml. La următoarele administrări, mediile concentraţiilor plasmatice maxime observate au fost cuprinse între 67 până la 106 ng/mL pentru doza de 1,0 mg/m^{2}şi de la 89 la 120 ng/ml, pentru doza de 1,3 mg/m^2.

În urma injectării intravenoase în bolus sau a injectării subcutanate a unei doze de 1,3 mg/m^2 la pacienţi cu mielom multiplu (n = 14 în grupul cu administrare intravenoasă, n = 17 în grupul cu administrare subcutanată), expunerea sistemică totală după administrarea dozelor repetate (ASC_{last}) a fost echivalentă pentru administrările subcutanate şi intravenoase. C_{max} după administrare subcutanată (20,4 ng/ml) a fost mai mică decât după administrare IV (223 ng/ml). Raportul mediei geometrice ASClast a fost de 0,99 şi intervalele de încredere de 90% au fost 80,18% - 122,80%.

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie (V_d) al bortezomibului a variat între 1659 litri şi 3294 litri după administrarea intravenoasăîn doză unică sau doze multiple de 1,0 mg/m^2 sau de 1,3 mg/m^2 la pacienţii cu mielom multiplu. Aceasta sugerează că bortezomibul se distribuie într-o mare măsurăîn ţesuturile periferice. Într-un interval de concentraţii de bortezomib de la 0,01µg/ml până la 1,0 µg/ml, la om, legarea de proteinele plasmatice *in vitro* a atins o medie de 82,9%. Fracţia de bortezomib legată de proteinele plasmatice nu a fost dependentă de concentraţie.

Metabolizare
Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani şi izoenzime umane ale citocromului P450 expresie a ADNc indică faptul că bortezomib este metabolizat oxidativ în principal prin intermediul enzimelor 3A4, 2C19 şi 1A2 ale citocromului P450. Calea metabolică principală este deborinarea pentru a forma doi metaboliţi deboronaţi care sunt ulterior hidroxilaţi la diferiţi metaboliţi. Metaboliţii deborinaţi ai bortezomibului nu prezintă activitate de inhibare a proteazomului 26S.

Eliminare
Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare ($t_{½}$) al bortezomibului după doze multiple a variat între 40-193 de ore. Bortezomib este eliminat mai rapid după prima doză în comparaţie cu dozele ulterioare. Mediile clearance-ului corporal total a fost de 102 şi 112 l/oră după prima doză, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2 şi a variat de la 15 la 32 l/oră şi 18 la 32 l/oră după doze ulterioare, pentru doze de 1,0 mg/m^2, respectiv de 1,3 mg/m^2.

Grupe speciale de pacienţi
Disfuncţie hepatică
Efectul disfuncţiei hepatice asupra farmacocineticii bortezomib a fost evaluat într-un studiu de fază I pe perioada primului ciclu terapeutic, la 61 de pacienţi care aveau în principal tumori solide şi grade variate de disfuncţie hepatică, cu doze variate de bortezomib de la 0,5 la 1,3 mg/m^2.

Comparativ cu pacienţii cu funcţie hepatică normală, disfuncţia hepatică uşoară nu a modificat ASC a dozei normalizate de bortezomib. Cu toate acestea, valorile ASC medii ale dozei normalizate au crescut cu aproximativ 60% la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă. O doză de iniţiere mai scăzută este recomandată la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată sau severă, iar aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie (vezi pct. 4.2, tabelul 6).

Disfuncţie renală
A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la pacienţi cu diverse grade de disfuncţie renală care au fost clasificaţi în funcţie de valorile clearance-ului la creatinină (Cl Cr): funcţie renală normală (Cl Cr>60ml/minut şi 1,73m², n=12), disfuncţie renală uşoară (Cl Cr=40-59 ml/min şi 1,73m², n=10), disfuncţie renală moderată (Cl Cr=20-39 ml/minut şi 1,73m², n=9) şi disfuncţie renală severă (Cl Cr<20 ml/minut şi 1,73m², n=3). A fost inclus în studiu şi un grup de pacienţi care efectuau dializă cărora li s-a administrat tratament după dializă (n=8). Pacienţilor li s-a administrat bortezomib intravenos în doză de 0,7-1,3mg/m² de două ori pe săptămână. Expunerea la bortezomib (ASC şi C_{max} corectate în funcţie de doză) au fost comparabile pentru toate grupurile (vezi pct. 4.2).

Vârstă
Farmacocinetica bortezomibului a fost caracterizată după administrarea în bolus intravenos de două ori pe săptămână a unor doze de 1,3 mg/m^2 la 104 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 16 ani) cu leucemie limfoblastică acută (LLA) sau leucemie mieloidă acută (LMA). Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, clearance-ul bortezomibului a crescut o dată cu suprafața corporală (BSA). Media geometrică a clearance-ului (%CV) a fost 7,79 (25%) l/oră/m^2, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost 834 (39%) l/m^2, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 100 (44%) de ore. După corecția efectului BSA, alte variabile precum vârsta, greutatea corporală și sexul nu au avut efecte semnificative clinic asupra clearance-ului bortezomibului. Clearance-ul normalizat cu BSA al bortezomibului la pacienții copii și adolescenți a fost similar celui observat la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranţă

La evaluarea *in vitro* a aberaţiilor cromozomiale, utilizând celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), la concentraţii mici de 3,125 µg/ml, care a fost concentraţia cea mai mică studiată, bortezomibul a prezentat un rezultat pozitiv privind activitatea clastogenică (aberaţii cromozomiale structurale). Bortezomibul nu a prezentat genotoxicitate când a fost testat prin evaluarea mutagenităţii *in vitro* (testul Ames) şi *in vivo* prin testul micronucleilor la şoarece.

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

În studii multi-ciclu de toxicitate generală efectuate la şobolan şi maimuţă, principalele organe ţintă au inclus tractul gastro-intestinal având ca rezultat vărsături şi/sau diaree; ţesuturile hematopoietic şi limfatic rezultând citopenie în sângele periferic, atrofie a ţesutului limfatic şi hipocelularitate a măduvei osoase hematopoietice, neuropatie periferică (observată la maimuţă, şoarece şi câine) implicând axonii nervilor senzitivi şi uşoare modificări la nivelul rinichiului. După întreruperea tratamentului, în toate aceste organe ţintă s-a demonstrat o recuperare parţială până la totală.

Pe baza studiilor la animale, traversarea barierei hemato-encefalice de către bortezomib pare să fie Scăzută, dacă aceasta există, şi relevanţa la om nu este cunoscută.

Studiile farmacologice de siguranţă cardiovasculară la maimuţă şi câine au evidenţiat că doze administrate intravenos de aproximativ două până la trei ori mai mari decât doza clinică recomandată exprimată în mg/m^2 sunt asociate cu creşteri ale frecvenţei cardiace, scăderea contractilităţii, hipotensiune arterială şi

letalitate. La câine, scăderea contractilităţii cardiace şi hipotensiunea arterială au prezentat răspuns la intervenţia rapidă cu medicamente inotrop pozitive şi vasopresoare. Mai mult, în studiile efectuate la câine s-a observat o creştere uşoară a intervalului QT corectat.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Manitol
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Stabilitatea înaintea utilizării
Stabilitatea chimică și fizică după prima deschidere și/sau diluare a fost demonstrată pentru:
- 28 zile, în condițiile păstrării la 2°C - 8°C și protejat de lumină
- 28 zile, în condițiile păstrării la 25°C și protejat de lumină
- 24 ore, în condițiile păstrării la 25°C și condiţii normale de lumină în flaconul original și/sau în seringă din polipropilenă.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare constituie responsabilitatea utilizatorului.

În timpul reconstituirii pentru administrare și în timpul administrării nu este necesar ca medicamentul să fie ferit de lumină.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţii de depozitare după prima deschidere și/sau diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic şi o capsă din aluminiu cu disc din plastic.

Mărimi de ambalaj
1 x flacon de 1 ml (2,5 mg/1 ml)
5 x 1 flacoane de 1 ml (2,5 mg/1 ml)
1 x flacon de 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)
5 x flacoane de 1,4 ml (3,5 mg/1,4 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Precauţii generale
Bortezomib este un medicament citotoxic. De aceea, Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie manipulat şi preparat cu prudenţă. Se recomandă utilizarea mănuşilor şi a altor piese de îmbrăcăminte cu rol protector pentru a preveni contactul cu pielea.

Persoanele gravide nu trebuie să manipuleze acest medicament.

Tehnica aseptică trebuie respectată strict în timpul manipulării Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă deoarece acesta nu conţine nici un conservant.

Au existat cazuri letale de administrare inadecvată a bortezomibului pe cale intratecală.
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă se administrează prin injectare subcutanată sau - după diluare – prin injectare intravenoasă.
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă nu trebuie administrat intratecal**.**

Instrucţiuni pentru preparare şi administrare

Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg pulbere pentru soluţie injectabilă trebuie pregătit de un profesionist în domeniul sănătăţii.

Fiecare flacon conţine o cantitate suplimentară de 0,2 mg.

Administrare intravenoasă
Fiecare flacon cu capacitatea de 1 ml de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie diluat cu 1,8 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru administrare intravenoasă prin folosirea unei seringi de volum corespunzător, fără a îndepărta dopul flaconului.

SAU

Fiecare flacon cu capacitatea de 1 ml de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă trebuie diluat cu 2,4 ml soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru administrare intravenoasă prin folosirea unei seringi de volum corespunzător, fără a indepărta dopul flaconului.

După diluare, fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de bortezomib. Soluţia diluată este limpede şi incoloră pană la galben deschis, cu un pH final de 4 până la 7. Soluţia diluată trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modificare de culoare sau particule în suspensie, soluția diluată trebuie eliminată.

Administrare subcutanată
Fiecare flacon de Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă este gata de a fi folosit pentru injectare subcutanată. Fiecare ml de soluţie conţine 2,5 mg de bortezomib. Soluţia este limpede şi incoloră până

la galben deschis, cu un pH de 4 până la 5,5. Soluţia trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa eventualele particule sau modificări de culoare. Dacă este observată orice modifcare de culoare sau particule în suspensie, soluţia trebuie eliminată.

Eliminare
Bortezomib EVER Pharma 2,5 mg/ml soluție injectabilă este numai pentru folosinţă unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru agenţi citotoxici.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16950/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026