

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BORTİREL 3,5 mg IV/SC enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 3,5 mg bortezomib (mannitol boronik ester olarak) içerir.
Subkütan enjeksiyon için sulandırılan çözelti 2,5 mg/ml bortezomib içerir.
İntravenöz enjeksiyon için sulandırılan çözelti 1 mg/ml bortezomib içerir.

Yardımcı maddeler: Mannitol (E421) 35 mg
Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Beyaz ile kırık beyaz liyofilize toz veya kek.

Sulandırma sonrası gözle görülür partikül madde içermeyen berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

BORTİREL (bortezomib) en az bir sıra tedavi almış ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu olmuş veya hematopoetik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan, ilerleyen multipl miyelom tanılı yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi veya pegile lipozomal doksorubisin veya deksametazon ile kombine olarak endikedir.

BORTİREL (bortezomib), hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile birlikte yüksek doz kemoterapi için uygun olmayan, daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom tanılı yetişkin hastaların tedavisinde melfalan ve prednizon ile kombine olarak endikedir.

BORTİREL (bortezomib), hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile birlikte yüksek doz kemoterapi için uygun olan, daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom tanılı yetişkin hastaların indüksiyon tedavisinde deksametazon ile veya deksametazon ve talidomid ile kombine olarak endikedir.

BORTİREL (bortezomib) daha önceden antrasiklin ve/veya alkilleyici ajan veya bu tedavilerin rituksimab ile kombinasyonlarını içeren tedavilerden en az birini uygun dozda ve uygun süre almış ve buna rağmen nüks eden veya tedaviye dirençli mantle hücreli lenfoma hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BORTİREL tedavisi kanser hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekimin yönetiminde başlatılmalıdır, fakat BORTİREL kemoterapötik ajanların kullanımı konusunda uzman ve deneyimli bir sağlık personeli tarafından uygulanabilir. BORTİREL'in sulandırma işlemi sağlık personeline yapılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

BORTİREL 3,5 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz intravenöz veya subkütan yoldan uygulanabilir.

BORTİREL diğer yollardan uygulanmamalıdır. İntratekal uygulama ölümlü sonuçlanmıştır.

BORTİREL ile yeniden tedavi konusunda bilgiler kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Progresif multipl miyelom tedavisinde pozoloji (Daha önce en az bir sıra tedavi almış hastalar)

Monoterapide:

BORTİREL, 21 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle haftada iki kez 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan önerilen 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır. Bu üç haftalık dönem bir tedavi siklusu olarak alınmalıdır. Hastaların tam remisyon doğrulanması sonrası 2 siklus daha BORTİREL almaları önerilir. BORTİREL ile tedavi sırasında tam remisyon elde edilemeyen hastaların da toplamda 8 siklus olana kadar BORTİREL ile tedaviye devam etmeleri önerilir. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Monoterapi için tedavi sırasında doz ayarlamaları ve tedavinin yeniden başlatılması:

Aşağıda belirtildiği gibi, nöropati dışında herhangi bir Evre 3 hematolojik-olmayan ya da Evre 4 hematolojik toksisitenin başlaması durumunda BORTİREL tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Toksikite semptomları düzeltildikten sonra, BORTİREL tedavisi %25 oranında azaltılmış bir doz (1,3 mg/m²/doz, 1,0 mg/m²/doz'a düşürülür; 1,0 mg/m²/doz 0,7 mg/m²/doz'a düşürülür) kullanılarak yeniden başlatılabilir. En düşük dozda toksisite semptomları düzelmezse ve tedaviden sağlanacak yarar olası riskten belirgin bir şekilde yüksek değilse BORTİREL tedavisini sonlandırma düşünülmelidir.

Nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati:

BORTİREL ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati ortaya çıkan hastaların tedavisi Tablo 1'deki gibi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Önceden ciddi nöropatisi bulunan hastalar, ancak dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra BORTİREL ile tedavi edilmelidir.

Tablo 1: BORTİREL ile ilişkili nöropatik için önerilen* pozoloji değişiklikleri

Nöropatinin derecesi	Doz ve şema değişikliği
Evre 1 (asemptomatik; derin tendon reflekslerin kaybı veya parestezi) ağrı ya da fonksiyon kaybı yok.	Değişiklik yok
Evre 1 ağrılı ya da Evre 2 (orta dereceli semptomlar; aletli Gündelik Yaşam Aktivitelerini (GYA)** kısıtlayan)	BORTİREL dozu 1,0 mg/m ² 'ye düşürülür veya BORTİREL tedavi şeması haftada bir defa 1,3 mg/m ² olacak şekilde değiştirilir.
Evre 2 ağrılı ya da Evre 3 (şiddetli semptomlar; kişisel bakım GYA*** kısıtlayan)	Toksikite düzelineye kadar BORTİREL tedavisine ara verilir. Toksikite düzeldiğinde, BORTİREL'in haftada bir 0,7 mg/m ² 'ye düşürülmüş dozu ile tedaviye tekrar başlanır.
Evre 4 (yaşamı tehdit eden sonuçları olan; acil girişim gerektiren) ve/veya şiddetli otonom nöropati	BORTİREL tedavisi sonlandırılır.

* Faz 2 ve 3 multipl myelom çalışmalarındaki doz ayarlamaları ve pazarlama sonrası deneyim temel alınmıştır. Evrelemede NCI Ortak Toksikite Kriterleri CTCAE v 4.0 temel alınmıştır.

** Aletli GYA: yemek pişirilmesi, yiyecek ve giysiler için alışveriş yapılması, telefon kullanılması, paranın idaresi ve bunun gibi aktivitelerdir.

*** Kişisel bakım GYA: yatağa bağımlı olmama ve yıkanma, giyinip soyunma, kendi yemeğini yiyebilme, tuvaleti kullanabilme ile ilaçlarını alabilme gibi aktivitelerdir.

Pegile lipozomal doksorubisin ile kombinasyon tedavisi:

BORTİREL, 21 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle haftada iki kere 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan önerilen 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır. Bu 3 haftalık dönem bir tedavi siklusu olarak kabul edilir. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bulunmalıdır.

Pegile lipozomal doksorubisin, BORTİREL tedavi siklusunun 4. gününde, BORTİREL enjeksiyonundan sonra 1 saat süreyle intravenöz infüzyon olarak 30 mg/m² dozda uygulanır. Hastalarda hastalık ilerlemesi görülmediği ve hastalar tedaviyi tolere edebildikleri sürece bu kombinasyon tedavisi 8 sıklusa kadar uygulanabilir. Tam yanıt elde eden hastalar, tam yanıt elde edildiğine dair ilk bulgudan sonra, tedavinin 8 sıklustan daha fazla sürmesi gerekse bile, en az 2 siklus süreyle daha tedaviye devam edebilirler. Paraprotein seviyeleri 8 sıklustan sonra düşmeye devam eden hastalar, tedavi tolere edildiği ve yanıt elde edilmeye devam edildiği sürece tedaviye devam edebilirler.

Pegile lipozomal doksorubisin hakkında daha fazla bilgi için, ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Deksametazon ile kombinasyon:

BORTİREL, 21 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle haftada iki kere 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan önerilen 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır. Bu 3 haftalık dönem bir tedavi siklusu olarak kabul edilir. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bulunmalıdır.

Deksametazon, BORTİREL tedavi siklusunun 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerinde 20 mg dozda oral yoldan uygulanır.

Bu kombinasyon tedavisinin ilk 4 siklusundan sonra yanıt elde eden veya hastalığı stabil hale gelen hastalar, maksimum 4 ilave siklus boyunca aynı kombinasyon tedavisini almaya devam edebilirler. Deksametazon hakkında daha fazla bilgi için, ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Progresif multipl miyeloma sahip hastalarda kombinasyon tedavisi için doz ayarlamaları

Kombinasyon tedavisine ilişkin BORTİREL doz ayarlamaları için, yukarıda monoterapi başlığı altında açıklanan doz modifikasyonu kılavuzunu okuyunuz.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan ve önceden tedavi edilmemiş multipl miyelomlu hastalarda pozoloji

Melfalan ve prednizonla kombinasyon tedavisi:

BORTİREL (bortezomib) Tablo 2'de gösterildiği gibi, oral melfalanla ve oral prednizonla kombinasyon halinde intravenöz veya subkütan yoldan uygulanır. 6 haftalık bir periyod, bir tedavi siklusu olarak kabul edilir. BORTİREL, siklus 1-4'te haftada iki defa uygulanır (gün 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ve 32). BORTİREL, siklus 5-9'da haftada bir defa uygulanır (gün 1, 8, 22 ve 29). Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır. Melfalan ve prednizon her bir BORTİREL tedavi siklusunun ilk haftasındaki ilk 4 günde (gün 1, 2, 3 ve 4) oral yoldan uygulanır.

9 BORTİREL kombinasyon tedavi siklusu uygulanır.

Tablo 2: Melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında BORTİREL için önerilen pozoloji

Haftada iki defa BORTİREL (Siklus 1-4)							
Hafta	1	2	3	4	5	6	
M ₁ (1,3mg/m ²)	Gün -- -- Gün 1 4	Gün Gün 8 11	dinlenme periyodu	Gün Gün 22 25	Gün Gün 29 32	dinlenme periyodu	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Gün Gün Gün Gün 1 2 3 4	-- --	dinlenme periyodu	-- --	-- --	dinlenme periyodu	
Haftada bir defa BORTİREL (Siklus 5-9)							
Hafta	1	2	3	4	5	6	
M ₁ (1,3mg/m ²)	Gün -- -- -- 1	Gün 8	dinlenme periyodu	Gün 22	Gün 29	dinlenme periyodu	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Gün Gün Gün Gün 1 2 3 4	--	dinlenme periyodu	--	--	dinlenme periyodu	

M₁ = BORTİREL; M = melfalan, P = prednizon

Melfalan ve prednizon ile kombine tedavide, tedavi sırasında dozun ayarlanması ve tedavinin yeniden başlatılması:

Yeni bir tedavi siklusunun başlatılmasından önce:

- Trombosit sayımı $\geq 70 \times 10^9/L$, MNS (mutlak nötrofil sayısı) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ olmalıdır.
- Hematolojik olmayan toksisiteelerde Evre 1'e ya da başlangıç noktasına düzelmeye meydana gelmiş olmalıdır.

Tablo 3: Melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında bortezomibin takip eden sikluslar sırasındaki pozoloji değişiklikleri

Toksosite	Doz değişikliği ya da ertelenmesi
<i>Bir siklus sırasında meydana gelen hematolojik toksisite:</i> <ul style="list-style-type: none">• Önceki siklusta uzun süreli Evre 4 nötropeni ya da trombositopeni veya kanamayla birlikte seyreden	Bir sonraki siklusta melfalan dozunu %25 azaltmayı düşününüz

Bir BORTİREL dozu gününde (gün 1 haricinde) trombosit sayımı $\leq 30 \times 10^9/L$ ya da MNS $\leq 0,75 \times 10^9/L$ olduğu takdirde	BORTİREL tedavisi durdurulmalıdır
• Bir siklusta birkaç BORTİREL dozu verilmediği takdirde (haftada iki defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 3 doz ya da haftada bir defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 2 doz)	BORTİREL dozu 1 doz seviyesi düşürülmelidir (1,3 mg/m ² 'den 1 mg/m ² 'ye ya da 1 mg/m ² 'den 0,7 mg/m ² 'ye)
<i>Evre ≥ 3 hematolojik olmayan toksisiteler</i>	BORTİREL tedavisi toksisite semptomlarında Evre 1'e ya da başlangıç noktası temelinde düzelleme meydana gelene kadar kesilmelidir. Ardından BORTİREL doz seviyesinde bir doz azaltma yapılmasıyla tedavi yeniden başlatılabilir (1,3 mg/m ² 'den 1 mg/m ² 'ye ya da 1 mg/m ² 'den 0,7 mg/m ² 'ye). BORTİREL ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati için BORTİREL tedavisini Tablo 1'de özetlendiği şekilde durdurunuz ve/veya değiştiriniz.

Melfalan ve prednizon konusunda daha fazla bilgi, ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Hematopoetik kök transplantasyon şansı olan ve önceden tedavi edilmemiş multipl miyelomlu hastalarda pozoloji (indüksiyon tedavisi)

Deksametazon ile kombine tedavi:

BORTİREL, 21 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle, haftada iki kez 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan önerilen 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır. Bu 3 haftalık dönem bir tedavi siklusu olarak kabul edilir. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Deksametazon, BORTİREL siklusunun 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ve 11 günlerinde ağızdan 40 mg olarak uygulanır.

Bu kombinasyon dört tedavi siklusu uygulanır.

Deksametazon ve talidomid ile kombine tedavi:

BORTİREL 28 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle, haftada iki kez 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır. Bu dört haftalık periyod bir tedavi siklusu olarak kabul edilir. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Deksametazon, BORTİREL siklusunun 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 ve 11 günlerinde ağızdan 40 mg olarak uygulanır.

Talidomid günde 50 mg olarak tedavinin ilk 14 gününde ağızdan uygulanır. Eğer tolere edilirse, 15-28. günler arasında talidomid dozu günlük 100 mg'a ve sonraki günlerde de 2. siklus sonrası günlük 200 mg'a çıkarılabilir (bkz. Tablo 4).

Bu kombinasyon dört tedavi siklusu uygulanır. En azından kısmi cevap alınan hastalarda 2 ek tedavi siklusu yapılması önerilir.

Tablo 4: Hematopoetik kök hücre transplantasyona uygun olan, önceden tedavi edilmemiş multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ve talidomid ile kombinasyon halinde kullanıldığında BORTİREL için önerilen pozoloji

M ₁ + Dx	Siklus 1-4										
	Hafta	1				2				3	
M ₁ (1,3 mg/m ²)	Gün 1	--	--	Gün 4	Gün 8	--	--	Gün 11	dinlenme periyodu		
Dx 40 mg	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4	Gün 8	Gün 9	Gün 10	Gün 11	--		
M ₁ + Dx + T	Siklus 1										
	Hafta	1				2				3	4
	M ₁ (1,3 mg/m ²)	Gün 1	--	--	Gün 4	Gün 8	Gün 11		Dinlenme periyodu	Dinlenme periyodu	
	T 50 mg	Günlük				Günlük				--	--
	T 100 mg ^a	--				--				Günlük	Günlük
	Dx 40 mg	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4	Gün 8	Gün 9	Gün 10	Gün 11	--	--
	Siklus 2 – 4 ^b										
	M ₁ (1,3 mg/m ²)	Gün 1	--	--	Gün 4	Gün 8	Gün 11		Dinlenme periyodu	Dinlenme periyodu	
T 200 mg ^a	Günlük				Günlük	Günlük		Günlük	Günlük		
Dx 40 mg	Gün 1	Gün 2	Gün 3	Gün 4	Gün 8	Gün 9	Gün 10	Gün 11	--	--	

M₁ = BORTİREL; Dx = deksametazon, T = talidomid

^a Talidomid için 50 mg dozu birinci siklusta iyi tolere edilirse 3. haftada 100 mg'a; ikinci siklustan itibaren ise 100 mg iyi tolere edilmişse 200 mg'a çıkabilir.

^b En az 4 siklustan sonra kısmi cevap oluşan hastalarda 6 siklusa kadar tedavi verilebilir.

Transplanta uygun hastalarda doz ayarlaması:

BORTİREL ile ilişkili doz ayarlamalarında, monoterapi için tanımlanan doz modifikasyon kılavuzları takip edilmelidir.

Ayrıca, BORTİREL diğer kemoterapötik tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında, bu ürünler için Kısa Ürün Bilgilerindeki tavsiyeye göre toksisite durumunda uygun doz azaltmaları dikkate alınmalıdır.

Daha önceden tedavi almış ve buna rağmen nüks eden veya tedaviye dirençli mantle hücreli lenfoma (MCL) hastalarında pozoloji

28 günlük bir tedavi siklusunda iki hafta süreyle, haftada iki kez 1, 4, 8 ve 11. günlerde olmak üzere intravenöz veya subkütan yoldan 1,3 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda uygulanır.

Uygulama şekli:

Intravenöz enjeksiyonla uygulama:

BORTİREL 3,5 mg sulandırılmış solüsyon, periferik veya santral intravenöz bir kateterden 3-5 saniyelik bolus enjeksiyon şeklinde ve bunu takiben enjeksiyonluk 9 mg/ml (%0,9'luk) sodyum klorür çözeltisi ile yıkanarak uygulanır. Birbirini izleyen BORTİREL dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Subkütan enjeksiyonla uygulama:

BORTİREL 3,5 mg sulandırılmış solüsyon, uyluktan (sağ veya sol) veya karından (sağ veya sol) subkütan olarak uygulanır. Solüsyon, 45-90 derece açıyla subkütan olarak uygulanmalıdır. Takip eden enjeksiyonlar için farklı uygulama bölgesi seçilmelidir.

BORTİREL'in subkütan olarak uygulanması sonrasında yerel enjeksiyon bölgesi reaksiyonu oluşursa, bir sonraki subkütan uygulamanın ya daha düşük konsantrasyonla yapılması (BORTİREL 3,5 mg sulandırılmış solüsyonu, 2,5 mg/ml konsantrasyon yerine 1 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmalıdır) ya da intravenöz enjeksiyona geçilmesi önerilir.

BORTİREL diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında, uygulama talimatları için bu ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur ve önerilen BORTİREL dozuna göre tedavi edilmelidirler. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BORTİREL ile tedaviye, ilk tedavi siklusunda 0,7 mg/m²'lik azaltılmış dozla başlanarak hastanın toleransına göre 1,0 mg/m²'lik dozlara yükseltilecek ya da 0,5 mg/m²'lik dozlara düşürülerek tedaviye devam edilir (bkz Tablo 5 ve Bölüm 4.4 ve 5.2)

Tablo 5: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için önerilen BORTİREL başlangıç dozu modifikasyonu

Karaciğer yetmezliğinin derecesi*	Bilirubin Seviyesi	SGOT (AST) Seviyeler	Başlangıç dozu modifikasyonu
Hafif	$\leq 1,0x$ NÜS	$> NÜS$	Doz ayarlamasına gerek yok.
	$> 1,0x- 1,5x$ NÜS	Herhangi biri	Doz ayarlamasına gerek yok.
Orta derecede	$> 1,5x- 3x$ NÜS	Herhangi biri	Birinci siklus BORTİREL $0,7 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülebilir. Takip eden siklularda hasta toleransına bakılarak $1,0 \text{ mg/m}^2$ 'ye doz artışı veya $0,5 \text{ mg/m}^2$ 'ye doz azalması düşünülebilir.
Ciddi	$> 3x$ NÜS	Herhangi biri	

SGOT = serum glutamik oksaloasetik transaminaz; AST = aspartat aminotransferaz; NÜS = normal aralık üst sınırı.

* karaciğer yetmezliğinin kategorizasyonu için NCI Organ Disfonksiyon Çalışma Grubunun sınıflaması (hafif, orta, ciddi derecede) temel alınmıştır.

Böbrek yetmezliği:

Bortezomibin farmakokinetik özellikleri hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinden (kreatinin klerensi $> 20 \text{ ml/dakika/1,73 m}^2$) etkilenmez; bu nedenle, bu tür hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Bortezomibin farmakokinetik özelliklerinin diyaliz tedavisi görmeyen ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi $< 20 \text{ ml/dakika/1,73 m}^2$) olan hastalarda etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Diyaliz BORTİREL konsantrasyonlarını azaltabileceğinden ilaç diyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır (bkz Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BORTİREL'in 18 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz Bölüm 5.1 ve 5.2). Mevcut veriler Bölüm 5.1'de tanımlanmıştır ancak pozoloji için herhangi bir tavsiyede bulunulmaz.

Geriatrik popülasyon:

Multipl miyelomlu veya mantle hücre lenfomalı 65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Daha önce tedavi görmemiş, yüksek doz kemoterapiye ve hematopoetik kök hücre transplantasyonuna uygun olan multiple miyelom hastalarında BORTİREL ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması önerilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

BORTİREL, bortezomib, boron ya da mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Akut diffüz infiltratif pulmoner ve perikardiyal rahatsızlığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

BORTİREL diğer ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında, ilave kontrendikasyonlar için diğer ilaçların da Kısa Ürün Bilgilerine bakılması önerilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BORTİREL diğer ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında, BORTİREL ile tedaviye başlamadan önce diğer ilaçların da Kısa Ürün Bilgilerine bakılmalı, talidomid ile kombine kullanılacağına ise, özellikle gebelik testine ve önlemlerine dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Intratekal uygulama:

Bortezomibin yanlılıkla intratekal yoldan uygulanmasına bağlı fatal vakalar görülmüştür. BORTİREL 3,5 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz, intravenöz veya subkütan uygulama için kullanılabilir.

BORTİREL intratekal yoldan uygulanmamalıdır.

Gastrointestinal toksisite:

BORTİREL tedavisi çok yaygın sıklıkta, bulantı, diyare, konstipasyon ve kusma dahil gastrointestinal toksisiteye neden olabilir. Bağırsak tıkanması vakaları çok az rapor edilmiş olmakla birlikte (bkz Bölüm 4.8) konstipasyon şikayeti olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Hematolojik toksisite:

BORTİREL tedavisi çok yaygın olarak hematolojik toksisitelere (trombositopeni, nötropeni ve anemi) neden olur.

BORTİREL ile tedavi edilen relaps olmuş multipl miyelom hastalarında ve rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine olarak BORTİREL (M₁R-CAP) ile tedavi edilen, daha önce tedavi almamış mantle hücreli lenfoma hastaların yapılan çalışmalarında, en sık görülen hematolojik toksisite geçici trombositopeniydi. Trombositlerin her bir bortezomib tedavi siklusunun 11. gününde en düşük düzeyde olup, bir sonraki siklusa önce tipik olarak başlangıç seviyesine dönmüştür. Kümülatif trombositopeniye ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. Ölçülen ortalama en düşük trombosit sayısı tek-ajan multipl miyelom çalışmalarında başlangıç değerinin yaklaşık %40'ı ve MCL çalışmasında %50'si düzeyinde olmuştur. İleri evre miyelomu olan hastalarda trombositopeninin şiddeti tedavi öncesi trombosit sayısı ile ilişkiliydi: başlangıçtaki trombosit sayısı <75.000/mikroL olan 21 hastanın %90'ının trombosit sayısı çalışma sırasında 25.000/mikroL veya altına indi (10.000/mikroL altına inen %14 hasta dahil); bunun tersine başlangıçtaki trombosit sayısı >75.000/mikroL olan 309 hastanın yalnızca %14'ünün trombosit sayısı çalışma sırasında 25.000 /mikroL düzeyine veya altına indi.

Mantle hücreli lenfoma hastalarında (LYM-3002 çalışması), BORTİREL-dışı tedavi grubu ile karşılaştırıldığında (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon [R-CHOP]), BORTİREL tedavi grubunda (M₁R-CAP) daha yüksek (%5,8'e karşı %56,7) Evre 3 veya daha şiddetli trombositopeni insidansı vardı. İki tedavi grubu, kanama olaylarının tüm-evrelerinin genel insidansı (M₁R-CAP grubunda %6,3 ve R-CHOP grubunda %5,0)

bakımından ve Evre 3 veya daha şiddetli kanama olayları (M₁R-CAP: 4 hasta [% 1,7]; R-CHOP: 3 hasta [%1,2]) bakımından benzerdi. R-CHOP grubundaki hastaların %2,9'u ile karşılaştırıldığında M₁R-CAP grubunda, hastaların %22,5'i trombosit transfüzyonu almıştır.

BORTİREL tedavisi ile ilişkili olarak gastrointestinal ve intraserebral hemoraji bildirilmiştir. Bu yüzden, trombosit sayımları her bir BORTİREL dozundan önce izlenmelidir. Trombosit sayısı <25.000/mikroL olduğunda (melfalan ve prednizonla kombine kullanıldığında ≤30.000/mikroL ise) BORTİREL tedavisi durdurulmalıdır (bkz Bölüm 4.2). Tedavinin potansiyel yararları risklerine karşı özellikle orta ve ciddi trombositopeni ve kanama risk faktörlerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Bundan dolayı, BORTİREL ile tedavi süresince trombosit değerlerini içeren detaylı tam kan sayımlarıyla (CBC) sık takip edilmelidir. Klinik olarak uygun olduğunda trombosit transfüzyonu göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Mantle hücreli lenfoma hastalarında, sikluslar arasında geri dönebilen geçici nötropeni gözlenirken, kümülatif nötropeniye ait kanıt bulunamamıştır. Nötrofiller BORTİREL tedavisinin her bir siklusunun 11. günü en düşük değerinde olup, bir sonraki siklustan önce tipik olarak başlangıç değerine dönmüştür. LYM-3002 çalışmasında, koloni stimüle eden faktör desteği M₁R-CAP kolundaki hastaların %78'ine ve R-CHOP kolundaki hastaların %61'ine verilmiştir. Nötropenili hastalar artmış enfeksiyon riskinde olduklarından, enfeksiyon belirti ve bulguları açısından izlenmeli ve acilen tedavi edilmelidirler. Granülosit koloni stimüle eden faktörler, hematolojik toksisite için yerel standart uygulamaya göre uygulanabilir. Granülosit koloni stimüle eden faktörlerin profilaktik kullanımı, siklus uygulamasında tekrarlayan gecikmeler olduğunda düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Herpes zoster virus reaktivasyonu:

BORTİREL ile tedavi edilen hastalarda antiviral profilaksi yapılması düşünülmelidir. Daha önceden tedavi görmemiş multipl miyelomlu hastalarda yapılan faz 3 çalışmasında herpes zoster reaktivasyonunun toplam insidansı, Bortezomib + Melfalan + Prednizon tedavisi alanlarda, Melfalan + Prednizon tedavisi alanlara göre daha sıktı (sırasıyla %14'e karşılık %4).

Mantle hücreli lenfoma hastalarında (LYM-3002 çalışması), herpes zoster enfeksiyonu M₁R-CAP kolunda %6,7 ve R-CHOP kolunda %1,2 idi (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit B Virüs (HBV) reaktivasyonu ve enfeksiyonu:

Rituksimab BORTİREL ile birlikte kullanıldığında, tedaviye başlanmadan önce HBV enfeksiyonu riski olan hastalarda daima HBV taraması yapılmalıdır. Hepatit B taşıyıcıları ve hepatit B geçmişi olan hastalar, BORTİREL ile rituksimab kombinasyon tedavisi sırasında ve sonrasında aktif HBV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları yönünden izlenmelidir. Antiviral profilaksi göz önünde bulundurulmalıdır. Daha fazla bilgi için rituksimab'ın Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML):

BORTİREL kullanan hastalarda çok seyrek olarak ölüm ve PML ile sonuçlanan nedeni bilinmeyen John Cunningham (JC) virus enfeksiyonu bildirilmiştir. PML tanısı konulan hastalar ya daha önce immünoşüpresif tedavi görmüşlerdir ya da immünoşüpresif tedavileri

devam ediyordur. Çoğu PML vakası ilk BORTİREL dozundan 12 ay sonra görülmüştür. Hastalar, merkezi sinir sistemi problemlerinin ayırıcı tanısı kapsamında PML'yi düşündüren yeni veya kötüleşen nörolojik semptomlar ya da bulgular açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir. PML tanısından şüphelenildiğinde, hasta PML konusunda bir uzmana yönlendirilmelidir ve PML için tanı yöntemleri başlatılmalıdır. PML tanısı koyulursa, BORTİREL uygulaması kesilmelidir.

Periferik nöropati:

BORTİREL tedavisi, çok yaygın olarak başlıca duyuşsal olan periferik bir nöropatiye neden olur. Ancak, duyuşsal periferik nöropati ile birlikte veya olmaksızın ciddi motor nöropati olguları da bildirilmiştir. Tedavinin erken dönemlerinde periferik nöropati görülme sıklığı artar ve tedavinin beşinci siklusunda en üst seviyeye ulaştığı gözlenmiştir.

Hastalar, yanma hissi, hiperestezi, hipoestezi, parestezi, rahatsızlık, nöropatik ağrı veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

Bortezomibin intravenöz kullanımıyla subkütan kullanımı karşılaştırılan Faz 3 çalışmasında, Evre 2 ya da daha şiddetli periferik nöropati olay sıklığı subkütan enjeksiyon grubunda %24 iken, intravenöz enjeksiyon grubunda %41 idi ($p=0,0124$). Evre 3 ya da daha şiddetli periferik nöropati olay sıklığı ise subkütan enjeksiyon grubunda %6 iken, intravenöz enjeksiyon grubunda %16 olarak bulundu ($p=0,0264$). MMY-3021 çalışmasında intravenöz yoldan uygulanan bortezomib ile görülen tüm evrelerdeki periferik nöropati insidansı, BORTİREL'in intravenöz yoldan uygulandığı önceki çalışmalardan daha düşüktü.

Yeni bir periferik nöropati ya da periferik nöropatide kötüye gidiş yaşayan hastalarda nörolojik değerlendirme yapılmalıdır; BORTİREL dozunda, tedavi şemasında veya uygulama yolunun subkütana değiştirilmesi şeklinde değişiklik yapılması gerekli olabilir (bkz Bölüm 4.2). Nöropati destekleyici tedavi ve diğer tedavilerle yönetilmiştir.

BORTİREL'i nöropati ile ilişkili diğer ilaçlarla (talidomid gibi) kombinasyon tedavisi şeklinde alan hastalarda, tedaviden kaynaklı nöropati nörolojik değerlendirme ile erken ve düzenli izlenmeli ve uygun doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünölmelidir.

Periferik nöropatiye ek olarak postural hipotansiyon ve bağırsak tıkanmasıyla seyreden şiddetli konstipasyon gibi advers reaksiyonlara otonomik nöropatinin katkısı olabilir. Otonomik nöropati ve otonomik nöropatinin istenmeyen etkilere katkısına ilişkin veriler sınırlıdır.

Konvülsiyonlar:

Daha önceden konvülsiyon ya da epilepsi anamnezi olmayanlarda yaygın olmayan bir şekilde konvülsiyonlar bildirilmiştir. Konvülsiyon açısından herhangi bir risk faktörü bulunan hastaların tedavisinde özel dikkat edilmelidir.

Hipotansiyon:

Bortezomib tedavisi yaygın olarak ortostatik/postöral hipotansiyonla ilişkili bulunmuştur. İstenmeyen etkilerin çoğu hafif-orta şiddetteydi ve bu olaylar tedavi boyunca gözlenmiştir. Bortezomib (intravenöz enjeksiyonla uygulanan) tedavisi almaktayken ortostatik hipotansiyon gelişen hastalarda, Bortezomib tedavisinden önce ortostatik hipotansiyon öyküsü

bulunmuyordu. Hastaların çoğunda ortostatik hipotansiyonun tedavi edilmesi gerekmişti. Ortostatik hipotansiyonlu hastaların küçük bir bölümünde senkop görülmüştür. Ortostatik/postüral hipotansiyon borteomib bolus infüzyonuyla doğrudan ilişkisi yoktur. Muhtemel bir komponenti otonomik nöropati olsa da bu olayın mekanizması bilinmemektedir. Otonomik nöropati borteomib uygulanmasıyla ilişkili olabilir veya borteomib uygulanması altta yatan diyabetik ya da amiloidotik nöropatiyi alevlendirebilir. Hipotansiyon ile bağlantılı olduğu bilinen ilaçları kullanansenkop öyküsü olan hastaların veya tekrarlayan diyare ya da kusmaya bağlı dehidrate olan hastaların tedavisi sırasında dikkatli davranılmalıdır. Ortostatik/postural hipotansiyon tedavisi, antihipertansif ilaç tedavilerinin ayarlanmasını, rehidratasyonu ve mineralokortikoidler ve/veya sempatomimetiklerin uygulanmasını içerebilir. Baş dönmesi, göz kararması, bayılma gibi semptomları olan hastalar tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu (PRES):

BORTİREL alan hastalarda Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu rapor edilmiştir. Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu nadir, sıklıkla geri dönüşümlü ve nöbet, hipertansiyon, baş ağrısı, letarji, konfüzyon, körlük, diğer görsel ve nörolojik bozukluklar ile ortaya çıkan, hızlı gelişen nörolojik bir rahatsızlıktır. Teşhisin doğrulanmasında beyin görüntüleme için, tercihen MRI (Magnetik Rezonans Görüntüleme) kullanılmaktadır. Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu görülen hastalarda BORTİREL tedavisi kesilmelidir.

Kalp yetmezliği:

Borteomib tedavisi sırasında akut konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği ya da ağırlaştığı ve/veya yeni sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma başlangıcı bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu kalp yetmezliğinin işaret ve semptomları açısından predispozan faktör olabilir. Kalp hastalığı açısından risk faktörü olan hastalar veya mevcut kalp hastalığı olanlar yakından izlenmelidir.

Elektrokardiyografik araştırmalar:

Klinik araştırmalarda, izole olgularda QT-aralığında uzama saptanmıştır; nedensellik ilişkisi saptanamamıştır.

Pulmoner bozukluklar:

BORTİREL kullanan hastalarda pnömonit, interstisyel pnömoni, akciğer filtrasyonu, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gibi etiyolojisi bilinmeyen akut diffüz infiltratif pulmoner hastalık seyrek olarak bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Bu olayların bazıları ölümcül olmuştur. Temel olarak potansiyel tedavi sonrası akciğer değişikliklerini değerlendirmek için tedavi öncesi göğüs grafisi önerilir.

Yeni veya kötüleşen pulmoner semptomlar (örn: öksürük, dispne) görüldüğünde hızla tanıya yönelik değerlendirme yapılmalıdır ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. BORTİREL tedavisine devam etmeden önce yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Bir klinik çalışmada, relaps olmuş akut myeloid lösemi için 24 saatlik infüzyon ile verilen yüksek doz sitarabin (günde 2 mg/m²) ile birlikte daunorubisin ve borteomib verilen her iki hasta, tedavinin erken döneminde ARDS nedeniyle ölmüş ve çalışma sonlandırılmıştır. Bu

yüzden, bu spesifik tedavinin 24 saatlik yüksek doz sitarabin (günde 2 mg/m²) infüzyonu ile eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Multipl miyelom hastalarında renal komplikasyonlara sık rastlanır. Böbrek yetmezliği olan hastalar yakından takip edilmelidirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Karaciğer yetmezliği:

Bortezomib karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilir. Orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda bortezomib maruziyeti artmıştır. Bu hastalar azaltılmış dozda BORTİREL ile tedavi edilmelidir ve toksisiteler açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Hepatik olaylar:

Birlikte çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda ve altta yatan ciddi medikal bozuklukların olduğu hastalarda seyrek karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Bildirilen diğer hepatik olaylar karaciğer enzimlerinde artma, hiperbilirubinemi ve hepatiti içermektedir. Bu değişiklikler BORTİREL tedavisinin kesilmesi ile birlikte geri dönüşümlü olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu:

Bortezomibin sitotoksik bir ajan olması ve malign hücreleri ve MCL (mantle hücreli lenfoma) hücrelerinin hızla öldürebilmesi nedeniyle, tümör lizis sendromu komplikasyonları ortaya çıkabilir. Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar, tedaviden önce yüksek tümör yükü olan hastalardır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Birlikte uygulanan ilaçlar:

Bortezomib güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kombinasyon halinde verildiğinde hastalar yakından izlenmelidir. Bortezomib CYP3A4 veya CYP2C19 substratlarıyla kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Normal karaciğer fonksiyonları doğrulanmalı ve oral antidiyabetik kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Potansiyel immünokompleks aracılı reaksiyonlar:

Serum hastalığı tipi reaksiyonlar, döküntü ile birlikte poliartrit ve proliferatif glomerülonefrit gibi potansiyel immünokompleks aracılı reaksiyonlar yaygın olmayan bir sıklıkla rapor edilmiştir. Ciddi reaksiyonlarla karşılaşılması durumunda bortezomib kullanımı kesilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar bortezomibin sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4'ün zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. CYP2D6'nın bortezomibin metabolizmasına olan katılımının sınırlı (%7) olmasına dayanarak, CYP2D6 zayıf metabolize edici fenotipinin bortezomibin genel dispozisyonunu etkilemesi beklenmemektedir.

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün, bortezomibin (intravenöz yoldan enjekte edilen) farmakokinetikleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması 12 hastadan elde edilen veriler temelinde bortezomibin EAA değerinde %35'lik bir ortalama artış meydana geldiğini ortaya koymuştur (GA₉₀ [1,032-1,772]). Dolayısıyla, bortezomib güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin ketokonazol ve ritonavir) kombinasyon halinde verildiğinde hastalar yakından izlenmelidir.

Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü olan omeprazolün, bortezomibin (intravenöz yoldan enjekte edilen) farmakokinetikleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 17 hastadan elde edilen veriler temelinde, bortezomibin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etki söz konusu değildi.

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin, bortezomibin (intravenöz yoldan enjekte edilen) farmakokinetikleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, 6 hastadan elde edilen veriler temelinde bortezomibin EAA değerinde %45'lik bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle BORTİREL ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımı, etkililikte azalmaya neden olabileceğinden önerilmemektedir. CYP3A4 indükleyicilere örnek olarak rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve St. John's Wort (sarı kantaron) gösterilebilir.

Aynı ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, daha zayıf bir CYP3A4 indükleyicisi olan deksametazonun etkisi de değerlendirilmiştir. 7 hastadan elde edilen veriler temelinde, bortezomibin (intravenöz yoldan enjekte edilen) farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etki söz konusu değildi.

Melfalan-prednizonun, bortezomibin (intravenöz yoldan enjekte edilen) farmakokinetikleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışması 21 hastadan elde edilen veriler temelinde bortezomibin ortalama EAA değerinde %17'lik bir artış meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir.

Klinik çalışmalar sırasında, oral hipoglisemik ilaçlar kullanan diyabetik hastalarda yaygın olmayan bir şekilde hipoglisemi ve yaygın bir şekilde hiperglisemi bildirilmiştir. BORTİREL tedavisi sırasında oral antidiyabetik ajanlar kullanan hastalarda kan glukoz düzeylerinin yakından izlenmesi ve antidiyabetik ilaçlarının dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BORTİREL'i kullanırken veya tedaviden 3 ay sonrasına kadar hem erkek hem de kadın hastalar doğum kontrolüyle ilgili tüm önlemleri aldıklarından emin olmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Bortezomib'in gebelik süresince kullanımı ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Bortezomibin teratojenik potansiyeli tam olarak araştırılmamıştır.

Klinik dışı çalışmalarda bortezomibin sıçan ve tavşanlarda maternal olarak tolere edilebilen en yüksek dozlarında embriyonal/fötal gelişim üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bortezomibin doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkilerini araştıran hayvan çalışmaları yapılmamıştır (bkz Bölüm 5.3). BORTİREL, hastanın klinik durumu BORTİREL ile tedaviyi gerekli kılmıyorsa gebelik döneminde kullanılmamalıdır. BORTİREL'in gebelik sırasında kullanılması ya da hastanın bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, hastanın fetüs için söz konusu olan potansiyel tehlikeler konusunda bilgilendirilmesi gereklidir.

Talidomid, yaşamı tehdit eden ciddi doğum defektlerine neden olan, bilinen bir insan teratojenik aktif maddedir. Talidomid, gebelik önleme programının tüm koşulları yerine getirilmedikçe, gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir. Talidomid ile kombinasyon halinde BORTİREL alan hastaların, talidomid gebelik önleme programına uymaları gerekmektedir. Daha fazla bilgi için talidomidin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Bortezomibin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. BORTİREL gerekli olmadıkça (tedavinin anneye olan faydasının fetüs için taşıdığı potansiyel riskten daha fazla olduğu düşünülmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bortezomibin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunması nedeniyle, kadın hastalara BORTİREL ile tedavi sırasında bebeklerini emzirmemeleri öğütlenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

BORTİREL ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BORTİREL'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta dereceli etkileri olabilir. BORTİREL çok yaygın olarak bitkinlik, yaygın olarak baş dönmesi, yaygın olmayan bir sıklıkla senkopla ve yaygın olarak ortostatik/postural hipotansiyon ya da bulanık görme ile bağlantılı olabilir. Bu nedenle hastalar otomobil ya da makine kullandıklarında dikkatli davranmalıdır bu semptomları yaşayanlara araç ve makine kullanmaması tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Bortezomib ile tedavi sırasında yaygın olmayan bir şekilde bildirilen ciddi advers etkiler arasında kalp yetmezliği, tümör lizis sendromu, pulmoner hipertansiyon, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, akut diffüz infiltratif pulmoner hastalıklar ve nadiren de otonom nöropati bulunmaktadır.

Bortezomib ile tedavi sırasında en yaygın bildirilen advers etkiler bulantı, diyare, konstipasyon, kusma, halsizlik/yorgunluk, pireksi, trombositopeni, anemi, notropeni, periferik nöropati (duyusal nöropati dahil), baş ağrısı, parestezi, iştah azalması, dispne, döküntü, herpes zoster ve miyalji olmuştur.

Multipl Miyelom

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkiler araştırmacılarca Bortezomib ile nedensellik ilişkisi olarak ilişkili ya da ilişkili olması muhtemel olarak değerlendirilenlerdir. Advers reaksiyonlar 3.996'sı 1,3 mg/m² dozda Bortezomib ile tedavi uygulanan 5.476 hastalık entegre bir veri setinden alınmıştır. Bortezomib toplamda 3.974 multipl miyelom hastasına uygulanmıştır.

Aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflaması ve sıklıklarına göre sıralanmıştır. Sıklık derecelendirmesi şu şekilde yapılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık sıralaması içinde istenmeyen etkiler şiddetliden hafife doğru azalan sırayla yer almaktadır. Advers etkilerin tanımlanmasında MedDRA versiyon 14.1 kullanılmıştır. Listede klinik çalışmalarda görülmemesine rağmen pazarlama sonrası deneyim sırasında görülen advers reaksiyonlar da yer almaktadır.

Bortezomib ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar ve endikasyondan bağımsız tüm pazarlama sonrası advers reaksiyonları[#]:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Herpes zoster (vücuda yayılmış ve oftalmik dahil), pnömoni*, herpes simplex*, fungal enfeksiyon*
Yaygın olmayan:	Enfeksiyon*, bakteriyel enfeksiyon*, viral enfeksiyon*, sepsis (septik şok dahil)*, bronkopnömoni, herpes virüs enfeksiyonu*, herpetik meninjiyoensefalit [#] , bakteriyemi (stafilokoklara bağlı olanlar dahil), hordeolum, influenza, selülit, tıbbi cihazla ilişkili enfeksiyon, cilt enfeksiyonu*, kulak enfeksiyonu*, stafilokok enfeksiyonu, diş enfeksiyonu*
Seyrek:	Menenjit (bakteriyel dahil), Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, genital herpes, tonsillit, mastoidit, post viral halsizlik sendromu

İyi ve kötü huylu tümörler (Kistler ve Polipler dahil)

Seyrek:	Malign neoplazm, plazmasitik lösemi, renal hücreli karsinoma, kitle, mikozis fungoides, benin neoplazm*
---------	---

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Trombositopeni*, nötropeni*, anemi*
Yaygın:	Lökopeni*, lenfopeni*
Yaygın olmayan:	Pansitopeni*, febril nötropeni*, koagülopati*, lökositoz*, lenfadenopati, hemolitik anemi

Seyrek: Yaygın damar içi koagülasyon, trombositoz*, hiperviskozite sendromu, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) trombosit bozuklukları, trombotik mikroanjiyopati (trombositopenik purpura dahil)#, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) kan hastalıkları, hemorajik diyatez, lenfositik infiltrasyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem#, hipersensitivite*

Seyrek: Anafilaktik şok, amiloidoz, tip-III immün-kompleks aracılı reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Cushing sendromu*, hipertiroidizm*, düzensiz antidüretik hormon (ADH) sekresyonu

Seyrek: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Dehidrasyon, hipokalemi*, hiponatremi*, kan şekerinde anormallik*, hipokalsemi*, enzim anormalliği*

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu, sağlıklı olamama*, hipomagnezemi*, hipofosfatemi*, hiperkalemi*, hiperkalsemi*, hipernatremi*, anormal ürik asit*, diabetes mellitus*, sıvı retansiyonu

Seyrek: Hipermağnezemi*, asidoz, elektrolit dengesizliği*, sıvı yüklenmesi, hipokloremi*, hipovolemi, hiperkloremi*, hiperfosfatemi*, metabolik hastalık, vitamin B kompleks eksikliği, vitamin B12 eksikliği, gut, iştah artması, alkol intoleransı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Mizaçta değişiklik*, anksiyete bozukluğu*, uyku bozukluğu*

Yaygın olmayan: Mental bozukluk*, halüsinasyon*, psikiyatrik bozukluk*, konfüzyon*, huzursuzluk

Seyrek: İntihar düşünceleri*, uyum bozukluğu, deliryum, libido azalması

Sinir Sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nöropati*, periferik sensör nöropati, disestezi*, nevrалji*

Yaygın: Motor nöropati*, bilinç kaybı (bayılma dahil), baş dönmesi*, tat alma duyusunda bozukluk*, letarji, baş ağrısı*

Yaygın olmayan: Tremor, periferik sensörimotor nöropati, diskinezi*, serebral koordinasyon ve denge bozuklukları*, hafıza kaybı (demans dışı)*, ensefalopati*, Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu#, , nörotoksisite, konvülsiyon bozuklukları*, post-herpetik nöralji, konuşma bozukluğu*, huzursuz bacak sendromu, migren, siyatik, dikkat bozukluğu, anormal refleksler*, parosmi

Seyrek: Serebral hemoraji*, intrakraniyel hemoraji (subaraknoid dahil)*, beyin ödemi, geçici iskemik atak, koma, otonom sinir sistemi dengesizliği, otonom nöropati, kranial palsi* paraliz*, parezi*, presenkop, beyin

kökü sendromu, serebrovasküler bozukluk, sinir kökü lezyonu, psikomotor hiperaktivite, spinal kord kompresyonu, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) kognitif bozukluklar, motor disfonksiyon, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) sinir sistemi hastalığı, radikülit, salya artışı, hipotoni, Guillain-Barre sendromu#, demiyelinizan polinöropati#

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde şişme*, görmede anormallik*, konjonktivit*
Yaygın olmayan: Gözde hemoraji*, göz kapağı enfeksiyonu*, şalazyon#, blefarit#, göz enflamasyonu*, diplopi, göz kuruluğu*, gözde iritasyon*, göz ağrısı, lakrimasyonda artış, gözde akıntı
Seyrek: Korneal lezyon*, ekzoftalmi, retinit, skotom, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) göz hastalığı (göz kapağı dahil), kazanılmış dakriyoadenit, fotofobi, fotopsi, optik nöropati#, değişik derecelerde görme bozukluğu (körlüğe kadar gidebilen)*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo*
Yaygın olmayan: Disakuzi (tinnitus dahil)*, işitmede bozulma (sağırılık dahil sağırılığa kadar olan), kulakta rahatsızlık hissi*
Seyrek: Kulak kanaması, vestibüler nöronit, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) kulak hastalıkları

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyak tamponad#, kardiyopulmoner arest*, kalp fibrilasyonu (atriyal fibrilasyon dahil), kalp yetmezliği (sol ve sağ ventriküler dahil)*, aritmi*, taşikardi*, çarpıntı, anjina pektoris, perikardit (perikardial efüzyon dahil)*, kardiyomiyopati*, ventiküler disfonksiyon*, bradikardi
Seyrek: Atriyal flutter, miyokard enfarktüsü*, atrioventriküler blok*, kardiyovasküler hastalık (kardiyojenik şok dahil), Torsade de pointes, kararsız anjina, kardiyak kapak bozukluğu*, koroner arter yetmezliği, sinüs aresti

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon*, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon*
Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay#, derin ven trombozu*, hemoraji*, trombofilebit (yüzeysel olan dahil), dolaşım kolapsı (hipovolemik şok dahil), filebit, yüzde kızarma*, hematoma (perirenal dahil)*, periferik dolaşımın zayıflaması*, vaskülit, hiperemi (oküler dahil)*
Seyrek: Periferik embolizm, lenfödem, solukluk, eritromelalji, vazodilatasyon, ven diskolarasyonu, venöz yetmezlik

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:	Dispne*, burun kanaması, üst/alt solunum yolu enfeksiyonu*, öksürük*
Yaygın olmayan:	Pulmoner embolizm, plevral effüzyon, pulmoner ödem (akut dahil), pulmoner alveolar hemoraji#, bronkospazm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı*, hipoksemi*, solunum yolu konjesyonu*, hipoksi, plörezi*, hıçkırık, rinore, disfoni, hırıltılı solunum
Seyrek:	Solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu, apne, pnömotoraks, atelektazi, pulmoner hipertansiyon, hemoptizi, hiperventilasyon, ortopne, pnömonit, respiratuvar alkalöz, taşipne, pulmoner fibrozis, bronşiyel bozukluk*, hipokapni*, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyonu, boğazda gerginlik, boğazda kuruma, üst solunum yolunda sekresyon artışı, boğazda tahriş, üst solunum yolu öksürük sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Mide bulantısı ve kusma semptomları*, diyare*, konstipasyon
Yaygın:	Gastrointestinal hemoraji (mukozal olanlar dahil)*, dispepsi, stomatit*, abdominal gerginlik, orofarengal ağrı*, karın ağrısı (mide-bağırsak ve dalak ağrısı dahil)*, ağız hastalığı*, gaz
Yaygın olmayan:	Pankreatit (kronik dahil)*, hematemez, dudaklarda şişme*, gastrointestinal tıkanıklık (ince bağırsak ve bağırsak tıkanıklığı)*, karında rahatsızlık hissi, oral ülserasyon*, enterit*, gastrit*, dişeti kanaması, gastroözofageal reflü hastalığı*, kolit (Clostridium difficile dahil), iskemik kolit#, gastrointestinal enflamasyon*, disfaji, iritabl bağırsak sendromu, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) gastrointestinal hastalık, dilde renk değişikliği, gastrointestinal motilite bozukluğu*, tükürük bezleri hastalığı*,
Seyrek:	Akut pankreatit, peritonit*, dilde ödem*, assit, özofajit, çelilt, fekal inkontinans, anal sfinkter atonisi, fekaloma*, gastrointestinal ülserasyonlar ve perforasyon*, dişeti hipertrofisi, megakolon, rektal akıntı, orofarengal kabarcıklar*, dudak ağrısı, periodontit, anal fissür, dışkılama alışkanlığında değişiklik, proktalji, anormal feçes

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın:	Hepatik enzim anormalliyi*
Yaygın olmayan:	Hepatotoksisite (karaciğer hastalığı dahil), hepatit*, kolestaz
Seyrek:	Karaciğer yetmezliği, hepatomegali, Budd-Chiari sendromu, sitomegalovirüs hepatit, karaciğer kanaması, kolelitiazis

Deri ve deri- altı doku hastalıkları

Yaygın:	Döküntü*, prurit*, eritem, kuru cilt
Yaygın olmayan:	Eritema multiforme, ürtiker, akut febril nötrofilik dermatoz, toksik deri erüpsiyonu, toksik epidermal nekroz#, Stevens-Johnson sendromu#, dermatit*, saç hastalığı* peteşi, ekimoz, deri lezyonu, purpura, deri nodülü*, psoriasis, hiperhidrozis, gece terlemesi, bası yarası#, akne*, sıvı kabarcıkları*, pigmentasyon bozukluğu*

Seyrek: Deri reaksiyonu, Jessner lenfositik infiltrasyon, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, subkütan hemoraji, Livedo retikularis, deride indurasyon, papül, fotosensitivite reaksiyonu, sebore, soğuk terleme, başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) deri hastalığı, eritroz, deri yaraları, tırnak bozukluğu

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı*
Yaygın: Kas spazmları*, ekstremitelerde ağrı, kas zayıflığı
Yaygın olmayan: Kas seyirmesi, eklem şişmesi, artrit*, eklem sertliği, miyopati* ağırlık hissi
Seyrek: Rabdomiyoliz, temporo-mandibüler eklem sendromu, fistül, eklemlerde şişlik, çene kemiğinde ağrı, kemik hastalığı, kas-iskelet sistemi ve bağ doku enfeksiyonu ve iltihabı*, sinoviyal kist

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal bozukluk*
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği* idrar yolu enfeksiyonu*, idrar yolu belirti ve semptomları*, hematüri*, üriner retansiyon, işeme bozukluğu*, proteintüri, azotemi, oligüri*, pollaküri
Seyrek: Mesane iritasyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinal kanama, genital ağrı* erektil disfonksiyon
Seyrek: Testis hastalığı*, prostatit, kadınlarda meme hastalığı, epididimal gerginlik, epididimit, pelvik ağrı, vulva ülserasyonu

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

Seyrek: Aplazi, gastrointestinal malformasyon, iktiyozis

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi*, yorgunluk, asteni
Yaygın: Ödem (periferik dahil), titreme, ağrı*, kırıklık*
Yaygın olmayan: Genel fiziki durumda kötüleşme*, yüzde ödem*, enjeksiyon yeri reaksiyonu*, mukozal bozukluk*, göğüste ağrı, yürüme bozukluğu, üşüme, ekstremitelerde kateterle ilişkili komplikasyonlar*, susama, göğüste rahatsızlık hissi, vücut sıcaklığının değiştiğini hissetme*, enjeksiyon yerinde ağrı*
Seyrek: Ölüm (ani ölüm dahil), çoklu organ yetmezliği, enjeksiyon yerinde hemoraji* herni (hiyatus dahil)*, yara iyileşmesinde gecikme*, enflamasyon, enjeksiyon yerinde filebit*, hassasiyet, ülser, iritabilite, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, kateter bölgesinde ağrı, yabancı cisim varmış hissi

Araştırmalar

Yaygın:	Kiloda azalma
Yaygın olmayan:	Hiperbilirubinemi*, anormal protein analiz sonuçları*, vücut ağırlığında artış, anormal kan test sonuçları*, C-reaktif proteinde artma
Seyrek:	Anormal kan gazı sonuçları*, elektrokardiyografide anormallikler (QT uzaması dahil)*, INR anormalleşmesi*, mide pH'ında azalma, trombosit agregasyonunda artış, troponin I düzeyinde yükselme, virüs tanıma ve seroloji*, anormal idrar analiz sonuçları*

Yaralanma ve zehirlenmeler

Yaygın olmayan:	Düşme, kontüzyon
Seyrek:	Transfüzyon reaksiyonu, kırıklar*, sertlikler*, yüzde yaralanma, eklem yaralanması*, yanıklar, laserasyon, işleme bağı ağrı, radyasyon yaralanması*

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Seyrek:	Makrofaj aktivasyonu
---------	----------------------

NOS: başka şekilde sınıflandırılmamış

* MedDRA terminolojisine göre birden fazla yerde sınıflandırılmış

Endikasyondan bağımsız pazarlama sonrası görülen advers reaksiyon

Mantle Hücreli Lenfoma (MCL)

Rituksimab, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine olarak 1,3 mg/m² dozunda bortezomib (M₁R-CAP) ile tedavi edilen 240 MCL hastasındaki bortezomibin güvenlik profili rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ile tedavi edilen 242 hastaya karşılık aşağıda belirtilen başlıca farklılıklarla multipl myelom hastalarında gözlenen güvenlik profili ile oldukça tutarlıdır. Kombinasyon tedavisinin (M₁R-CAP) kullanımı ile ilişkili tanımlanan ilave advers ilaç reaksiyonları hepatit B enfeksiyonu (<%1) ve miyokardiyal iskemidir (%1,3). Her iki tedavi kolundaki bu olayların benzer insidansları, bu advers ilaç reaksiyonlarının sadece bortezomibe dayandırılabilir olmadığını göstermiştir. Multipl miyelom çalışmalarındaki hastalar ile kıyaslandığında, MCL hasta popülasyonundaki dikkate değer farklılıklar, hematolojik advers reaksiyonlar (nötropeni, trombositopeni, lökopeni, anemi, lenfopeni), periferik duyuşal nöropati, hipertansiyon, pireksi, pnömoni, stomatit ve saç hastalıkları %5 ve daha fazla insidanstaydı.

M₁R-CAP kolundaki ile benzer veya daha yüksek bir insidans ve M₁R-CAP kolunun bileşenleri ile en azından bir olasılıkla veya muhtemel sebep ilişkisi olan %1 ve daha fazla insidans ile belirlenen bu advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmiştir. Multipl miyelom çalışmalarındaki geçmiş verilere dayanarak araştırmacılar tarafından bortezomib ile en azından bir olasılıkla veya muhtemel sebep ilişkisine sahip olduğu düşünölen M₁R-CAP kolunda belirlenen advers ilaç reaksiyonları da aşağıdaki listeye dahil edilmiştir.

Aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflaması ve sıklıklarına göre sıralanmıştır. Sıklık derecelendirmesi şu şekilde yapılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık sıralaması içinde istenmeyen etkiler şiddetliden hafife doğru azalan sırayla yer almaktadır. Advers etkilerin tanımlanmasında MeDRA versiyon 16 kullanılmıştır.

M1R-CAP ile tedavi edilen Mantle Hücreli Lenfoma hastalarında klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Pnömoni*
Yaygın: Sepsis (septik şok dahil)*, Herpes zoster (vücuda yayılmış ve oftalmik dahil), Herpes virüs enfeksiyonu*, bakteriyel enfeksiyonlar*, üst/alt solunum yolu enfeksiyonu*, fungal enfeksiyon*, Herpes simpleks*
Yaygın olmayan: Hepatit B, enfeksiyon*, bronkopnömoni

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni*, febril nötropeni, nötropeni*, lökopeni*, anemi*, lenfopeni*
Yaygın olmayan: Pansitopeni*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hipersensitivite*
Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması
Yaygın: Hipokalemi*, kan şekerinde anormallik*, hiponatremi*, diabetes mellitus*, sıvı retansiyonu
Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyku hastalıkları ve bozuklukları*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Periferik duyuşal nöropati, disestezi*, nevralsi*
Yaygın: Nöropatiler*, motor nöropati*, bilinç kaybı (bayılma dahil), ensefalopati*, periferik sensorimotor nöropati, baş dönmesi*, tat alma duyuşunda bozukluk*, otonomik nöropati
Yaygın olmayan: Otonom sinir sistemi dengesizliği

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede anormallik*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Disakuzi (tinnitus dahil)*

Yaygın olmayan: Vertigo*, işitmede bozukluk (sağırılık dahil, sağırılığa kadar olan)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kardiyak fibrillasyon (atriyal dahil), aritmi*, kalp yetmezliği (sol ve sağ ventriküler dahil)*, miyokardiyal iskemi, ventriküler disfonksiyon*

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler hastalık (kardiyojenik şok dahil)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon*, hipotansiyon*, ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne*, öksürük*, hıçkırık

Yaygın olmayan: Akut respiratuvar distres sendromu, pulmoner emboli, pnömonit, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem (akut dahil)

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı ve kusma semptomları*, diyare*, stomatit*, konstipasyon

Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (mukozal olanlar dahil)*, abdominal gerginlik, dispepsi, orofarenks ağrısı*, gastrit*, oral ülserasyon*, karında rahatsızlık, disfaji, gastrointestinal enflamasyon*, abdominal ağrı (gastrointestinal ve dalak ağrısı dahil)*, ağız hastalığı*

Yaygın olmayan: Kolit (klostridyum diffisile dahil)*

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatotoksisite (karaciğer hastalığı dahil)

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Saç hastalığı*

Yaygın: Kaşıntı*, dermatit*, döküntü*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmı*, kas-iskelet ağrısı*, ekstremitede ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi*, bitkinlik, halsizlik

Yaygın: Ödem (periferik dahil), titreme, enjeksiyon yeri reaksiyonu*, kırıklık*

Araştırmalar

Yaygın: Hiperbilirubinemi*, anormal protein analizi*, kiloda azalma, kiloda artma

* Birden fazla MedDRA tercih edilen terimin gruplandırılması

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması:

Herpes zoster virüsü reaktivasyonu:

Multipl miyelom:

M₁+M+P kolundaki hastaların %26'sına antiviral profilaksi uygulanmıştır. M₁+M+P tedavisi grubundaki antiviral profilaksi almamış hastalar için herpes zoster insidansı %17 iken, antiviral profilaksi almış olan hastalarda insidans %3 olmuştur.

Mantle hücreli lenfoma:

M₁R-CAP kolundaki 240 hastanın 137'sine (%57) antiviral profilaksi uygulanmıştır. M₁R-CAP kolunda antiviral profilaksi almamış hastalar için herpes zoster insidansı %10,7 iken, antiviral profilaksi almış olan hastalarda insidans %3,6 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatit B Virus reaktivasyonu ve enfeksiyon:

Mantle hücreli lenfoma:

Ölümcül sonuçlar ile HBV enfeksiyonu bortezomib-dışı tedavi grubundaki (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon; R-CHOP) hastaların %0,8'inde (n= 2) ve rituksimab, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine bortezomib (M₁R-CAP) alan hastaların %0,4'ünde (n= 1) oluşmuştur. Hepatit B enfeksiyonlarının genel insidansı, M₁R-CAP veya R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda benzerdi (sırasıyla %0,8 ve %1,2).

Kombinasyon tedavisinde periferik nöropati:

Multipl Miyelom:

Bortezomibin indüksiyon tedavisi olarak kullanıldığı deksametazon (çalışma IFM-2005-01) ve deksametazon-talidomid (çalışma MMY-3010) kombinasyon tedavilerinde görülen periferik nöropati insidansları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 6: İndüksiyon tedavisi sırasında toksisite ile görülen periferik nöropati ve periferik nöropati nedeniyle tedaviyi bırakma insidansları

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VAD (N=239)	M ₁ D _x (N=239)	TD _x (N=126)	M ₁ TD _x (N=130)
PN insidansı (%)				
Bütün evre PN	3	15	12	45
≥ Evre 2 PN	1	10	2	31
≥ Evre 3 PN	<1	5	0	5
PN nedeniyle tedaviyi bırakma (%)	<1	2	1	5

VAD= vinkristin, doksorubisin, deksametazon; M₁D_x= Bortezomib, deksametazon; TD_x= talidomid, deksametazon; M₁TD_x= Bortezomib, talidomid, deksametazon, PN= periferik nöropati

Not: Periferik nöropati tercih edilen terimleri içerir: periferik nöropati, periferik motor nöropati, periferik duyuşal nöropati ve polinöropati.

Mantle hücreli lenfoma:

Bortezomibin rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (R-CAP) ile kullanıldığı LYM-3002 çalışmasında, kombinasyon tedavilerinde görülen periferik nöropati insidansları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 7: LYM-3002 çalışmasında toksisite ile görülen periferik nöropati ve periferik nöropati nedeniyle tedaviyi bırakma indisanları

	M ₁ R-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
PN insidansı (%)		
Bütün evre PN	30	29
≥ Evre 2 PN	18	9
≥ Evre 3 PN	8	4
PN nedeniyle tedaviyi bırakma (%)	2	<1

M₁R-CAP=Bortezomib, rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon; R-CHOP= rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon; PN= periferik nöropati

Periferik nöropati tercih edilen terimleri içerir: periferik duyuşal nöropati, periferik motor nöropati ve periferik sensorimotor nöropati.

Yaşlı MCL hastaları:

M₁R-CAP kolundaki hastaların %42,9'u ve %10,4'ü sırasıyla 65-74 yaş aralığında ve 75 yaş ve üzerindedir. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda M₁R-CAP ve R-CHOP'un her ikisi de daha az tolere edilmesine rağmen, ciddi advers olay oranı M₁R-CAP gruplarında %68 iken, R-CHOP grubunda %42 idi.

Subkütan yoldan uygulanan ile intravenöz yoldan tek ajan olarak kullanılan bortezomibin güvenilirlik profilinde belirgin farklılıklar:

Faz 3 çalışmasında subkütan yoldan bortezomib alan hastalarda tedaviyle ilişkili Evre 3 ve daha şiddetli advers reaksiyonların toplam sıklığı bortezomibin intravenöz yoldan uygulandığı hastalardakine göre %13 azalmış; tedaviyi bırakma sıklığı da %5 daha az olmuştur. Subkütan uygulamanın yapıldığı grupta diyare, gastrointestinal ve abdominal ağrı, astenik durumlar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve periferik nöropatinin toplam sıklığı, intravenöz uygulamanın yapıldığı gruptakinden %12-15 kadar daha az olmuştur. Buna ek olarak subkütan uygulamanın yapıldığı grupta intravenöz yoldan uygulama yapılan gruba kıyasla Evre 3 ya da daha şiddetli periferik nöropati oranı %10 ve periferik nöropati nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da %8 daha az olmuştur.

Subkütan uygulama yapılan hastaların %6'sında çoğunlukla kızarıklık olmak üzere lokal bir advers reaksiyon görülmüştür. Vakalarda ortalama 6 günde düzelme görülmüş, iki hastada doz ayarlanması gerekmiştir. Hastaların ikisinde yani %1'inde (kaşıntı olan 1 vaka ile kızarıklık olan bir vakada) reaksiyonlar şiddetliydi.

Subkütan uygulama yapılan grupta tedavi sırasında ölüm oranı %5 iken, intravenöz uygulamanın yapıldığı grupta bu oran %7 olmuştur. Progresif hastalık nedeniyle ölüm subkütan uygulama yapılan hastalarda %18 iken, intravenöz uygulamanın yapıldığı grupta bu oran %9 olmuştur.

Relaps olmuş multipl miyelom hastaların yeniden tedavisi:

Daha önce en az bir kez bortezomib içeren bir tedavi almış olan relaps olmuş 130 multipl miyelom hastasında Bortezomib'in yeniden başlandığı bir çalışmada, hastaların en az %25'inde görülen en yaygın tüm evre yan etkileri trombositopeni (%55), nöropati (%40), anemi (%37), diyare (%35) ve konstipasyon (%28) olmuştur. Tüm evre periferik nöropati ve evre ≥ 3 periferik nöropati sırasıyla hastaların %40'ında ve %8,5'inde görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hastalarda önerilen dozun iki katından daha yüksek düzeydeki doz aşımı, ölümcül sonuçları olan akut başlangıçlı semptomatik hipotansiyon ve trombositopeni ile ilişkili bulunmuştur. Preklinik kardiyovasküler güvenlik çalışmaları için Bölüm 5.3'e bakınız.

Bortezomib doz aşımı için bilinen spesifik antidot mevcut değildir. Bir doz aşımı durumunda, hastanın vital bulguları izlenmeli ve kan basıncını (sıvılar, pressörler ve/veya inotropik ajanlar gibi) ve vücut sıcaklığını korumak için uygun destekleyici bakım sağlanmalıdır (bkz Bölüm 4.2 ve 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar, proteozom inhibitörleri

ATC kodu: L01XG01

Etki mekanizması:

Bortezomib bir proteazom inhibitörüdür. Memeli hücrelerindeki 26S proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesini spesifik olarak inhibe etmek üzere tasarlanmıştır. 26S proteazom, ubiquitinlenmiş proteinleri degrade eden büyük bir protein kompleksidir. Ubikitin-proteazom yolakları, spesifik proteinlerin intrasellüler konsantrasyonunun regülasyonunda, dolayısıyla hücrelerin içindeki homeostazın sürdürülmesinde temel bir rol oynar. 26S proteazomun inhibisyonu, hedeflenmiş proteolizi önler ve hücre içindeki çoklu sinyal kaskatını (dizisini) ve etkileyerek nihayetinde kanser hücrelerinin ölümüne yol açar.

Bortezomib proteazom için ileri derecede selektiftir. Bortezomib 10 mikromolar konsantrasyonda, geniş bir seri reseptör ve proteazdan hiçbirini inhibe etmez ve proteazom için tercih edilebilen bir sonraki enzimden 1500 defa daha spesifiktir. Proteazom inhibisyonunun kinetiği *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve bortezomibin proteazom inhibisyonunun geri dönüşümlü olduğunu gösterir şekilde proteazomdan 20 dakikalık bir $t_{1/2}$ süresi ile disosiyasyon gösterilmiştir.

Bortezomib ile oluşturulan proteazom inhibisyonunun kanser hücrelerini, aralarında hücre siklusunda progresyonu ve nükleer faktör kapp B'yi (NF- κ B) kontrol eden düzenleyici proteinleri değiştirmek de olmak üzere (bununla kısıtlı olmaksızın) bir dizi yoldan etkiler. Proteazom inhibisyonu hücre siklusunda durma ve apoptozla sonuçlanır. NF- κ B, tümörögenезis için aralarında hücre gelişimi ve sağ kalımı, anjiyogenezis, hücre-hücre etkileşimi ve metastaz gibi birçok açıdan aktive olması gereken bir transkripsiyon faktörüdür. Miyelomda bortezomib miyeloma hücrelerinin kemik iliğinin mikro evresi ile etkileşim yeteneğini etkilemektedir.

Yapılan deneylerde, bortezomibin çeşitli kanser hücre tiplerine karşı sitotoksik olduğu ve kanser hücrelerinin proteazom inhibisyonunun pro-apoptotik etkilerine normal hücrelerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bortezomib klinik dışı tümör modellerinde, multipl myelom da dahil olmak üzere tümör büyümesinde *in vivo* olarak azalmaya neden olur.

In vitro, *ex vivo* ve hayvan modellerinden alınan veriler; bortezomibin osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini arttırdığı ve osteoklast fonksiyonunu inhibe ettiğini göstermektedir. Bu etkiler bortezomib ile tedavi edilen ilerlemiş bir osteolitik hastalığı olan multipl myelom hastalarında gözlemlenmiştir.

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelomda klinik etkililik:

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom hastalarında melfalan (9 mg/m²) ve prednizon (60 mg/m²) ile kombinasyon halinde uygulanan bortezomibin (intravenöz yolla enjekte edilen 1,3 mg/m²) melfalan (9 mg/m²) ve prednizon (60 mg/m²) kıyasla progresyona kadar geçen sürede (TTP) iyileşme sağlayıp sağlamadığını belirlemek için 682 hastayı içeren bir prospektif Faz 3, uluslararası, randomize (1:1), açık etiketli klinik çalışma (VISTA MMY-3002) yürütülmüştür. Tedavi maksimum 9 siklus (yaklaşık olarak 54 hafta) uygulanmıştır ve hastalık progresyonu veya kabul edilemez düzeyde toksisite görüldüğünde erken kesilmiştir.

Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 71, %50'si erkek, %88'i beyaz ırktandır ve hastalar için medyan Karnofsky performans durumu skoru 80'dir. Vakaların %63'ü IgG miyelom, %25'i IgA miyelom ve %8'i hafif zincir miyelom hastası, 105 g/L medyan hemoglobin ve $221,5 \times 10^9/1$ medyan trombosit sayımına sahiptir. Benzer oranlarda hasta ≤ 30 ml/dak (her kolda %3) kreatinin klerensine sahiptir.

Önceden belirlenen ara analiz zamanında, birincil son nokta olan progresyona kadar geçen süre karşılanmıştır ve M+P kolundaki hastalara M₁+M+P tedavisi sunulmuştur. Medyan takip süresi 16,3 aydır. Nihai sağkalım güncellemesi medyan 60,1 aylık takip süresi ile gerçekleştirilmiştir. Bortezomib tabanlı rejimler dahil olmak üzere takip eden tedavilere rağmen M₁+M+P tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım yararı gözlenmiştir (HR=0,695; p=0,00043). M₁+M+P tedavi grubu için medyan sağkalım 56,4 ay, buna karşılık M+P tedavi grubu için 43,1 aydır. Etkililik sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: VISTA çalışmasında nihai sağkalım güncellemesini takiben etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	M₁+ M+ P N=344	M+P N=338
Progresyona Kadar Geçen Süre Olaylar n (%)	101 (29)	152 (45)
Medyan ^a (%95 GA)	20,7 ay (17,6, 24,7)	15,0 ay (14,1, 17,9)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,54 (0,42, 0,70)	
p-değeri ^c	0,000002	
Progresyonsuz sağkalım Olaylar n (%)	135 (39)	190 (56)
Medyan ^a (%95 GA)	18,3 ay (16,6, 21,7)	14,0 ay (11,1, 15,0)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,61 (0,49, 0,76)	
p-değeri ^c	0,00001	
Genel sağkalım* Olaylar (ölümler) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Medyan ^a (%95 GA)	56,4 ay (52,8, 60,9)	43,1 ay (35,3, 48,3)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,695 (0,567, 0,852)	
p-değeri ^c	0,00043	
Yanıt oranı popülasyon ^e n=668	n= 337	n= 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115(35)
p-değeri ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Serum M-proteininde azalma Popülasyon ^g n=667	n= 336	n= 331

Etkililik sonlanım noktası	M₁+ M+ P N=344	M+P N=338
≥%90 n (%)	151 (45)	34 (10)
CR + PR'de ilk yanıt kadar geçen süre		
Medyan	1,4 ay	4,2 ay
Medyan^a yanıt sürekliliği		
CR ^f	24,0 ay	12,8 ay
CR + PR ^f	19,9 ay	13,1 ay
Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre		
Olaylar n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Medyan ^a (%95 GA)	27,0 ay (24,7, 31,1)	19,2 ay (17,0, 21,0)
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,557 (0,462, 0,671)	
p-değeri ^c	<0,000001	

^a Kaplan-Meier tahmini

^b Tehlike oranı tahmini katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış Cox orantılı tehlike modeli temelinde hesaplanmıştır. β_2 - mikroglobülin, albümin ve bölge. 1 'den az bir tehlike oranı VMP için bir avantaj göstermektedir.

^c β_2 -mikroglobülin, albümin ve bölge katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış katmanlı log-rank testi temelinde nominal p-değeri

^d Katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış Cochran-Mantel-Haenszel ki-kare testinden Yanıt Oranı (CR + PR) için p- değeri

^e Yanıt popülasyonu başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan hastaları içerir

^f CR = Tam Yanıt; PR = Kısmi Yanıt. EBMT kriterleri

^g Sekretuar hastalığı olan bütün hastalar

* Sağkalım güncellemesi medyan 60,1 aylık takip süresine dayanmaktadır.

GA = Güven Aralığı

Kök hücre transplantasyon şansı olan hastalar:

Bortezomibin diğer kemoterapötik ajanlar ile ikili ve üçlü kombinasyonlarını gösteren iki randomize, açık etiketli, çok merkezli bir Faz 3 çalışmasında (IFM-2005-01, MMY-3010), daha önce multipl miyelom tedavisi almamış hastalarda kök hücre nakli öncesi indüksiyon tedavisindeki gibi etkililiğinin ve güvenliliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

IFM-2005-01 çalışmasında deksametazon ile bortezomib kombinasyonu (M₁Dx, n=240) ve vinkristin-dokorubisin-deksametazon (VAD, n=242) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. M₁Dx grubundaki hastalar 21 günlük 4 siklus tedavi almıştır. Her siklusta Bortezomib (haftada iki kez 1, 4, 8 ve 11.günlerde olmak üzere 1,3 mg/m²) ve oral deksametazon (40 mg/gün 1. ve 2. siklusta, 1. ve 4. günler ile 9. ve 12. günler arasında, 3. ve 4. siklusta 1. ve 4. günler arasında) uygulanmıştır.

VAD grubunda 198 (%82) hasta, M₁Dx grubunda 208 (%87) hasta otolog kök hücre transplantasyonu almıştır; hastaların büyük çoğunluğu tek bir transplantasyon prosedüründen geçmiştir. Hastaların demografik bilgileri ve başlangıç hastalık özellikleri her iki grupta da

benzerlik göstermektedir. Çalışmadaki hastaların medyan yaşı 57 idi, hastaların %55'i erkek ve %48'i yüksek riskli sitogenetiğe sahipti. Medyan tedavi süresi VAD grubunda 13 hafta, M₁Dx grubunda 11 haftaydı. Her iki grupta da alınan medyan siklus sayısı 4 idi. Çalışmanın birincil etkililik sonlanım noktası indüksiyon sonrası cevap oranıdır (CR+nCR). CR+nCR sonuçlarında, deksametazon ile kombine edilmiş Bortezomib grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. İkincil etkililik sonlanım noktaları transplantasyon sonrası cevap oranının (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı içerir. Ana etkinlik sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: IFM-2005-01 çalışmasının etkililik sonuçları

Sonlanım Noktaları	M ₁ Dx	VAD	OR; %95 GA; P değeri ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT popülasyonu)	N=242 (ITT popülasyonu)	
RR (İndüksiyon sonrası) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 GA)	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 (Transplant sonrası) ^b CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95 GA)	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

GA= Güven aralığı; CR= tam cevap; nCR= tama yakın cevap; ITT= tedavi amaçlı; RR= cevap oranı; M₁= Bortezomib; M₁Dx= Bortezomib, deksametazon; VAD= vinkristin, doksorubisin, deksametazon; VGPR= çok iyi kısmi cevap; PR= kısmi cevap; OR= risk oranı.

* Birincil sonlanım noktası

^aMantel-Haenszel'e dayalı cevap oranları için OR sınıflara ayrılmış tablolar için genel bir risk oranı tahmininde bulunur; p değerleri Cochran Mantel-Haenszel test değerlerinden alınır.

^bİkinci transplant olan hastalar için ikinci transplanttan sonra cevap oranını gösterir/göstermektedir.

(M₁Dx grubunda 42/240 [%18] ve VAD grubunda 52/242 [%21])

Not: OR >1, M₁ içeren bir indüksiyon tedavi rejiminin üstünlüğünü ifade eder.

MMY-3010 çalışmasında, talidomid ve deksametazonla kombine bortezomib (M₁TDx, n=130) ile indüksiyon tedavisi ile talidomid-deksametazon (TDx, n=127) tedavisi karşılaştırılmıştır. M₁TDx grubundaki hastalar altı tane 4 haftalık siklus tedavisi almıştır, her siklusta Bortezomib (haftada iki kez, 1,3 mg/m² olarak 1, 4, 8 ve 11. günlerde uygulanmıştır ve 12. günden 28. güne dek süren 17 günlük dinlenme dönemi vardır), deksametazon (40 mg oral olarak 1. ve 4. günler ile 8. ve 11. günler arasında uygulanmıştır) ve talidomid (1. ve 14. günler arası 50 mg, 15. ve 28. günler arası 100 mg ve kalan günlerde 200 mg oral olarak uygulanır).

M₁TDx grubunda 105 (%81) hasta, TDx grubunda 78 (%61) hasta tek bir otolog kök hücre transplantasyonu geçirmiştir. Hastaların demografik bilgileri ve başlangıç hastalık özellikleri her iki grupta da benzerlik göstermektedir. M₁TDx ve TDx grubundaki hastaların sırasıyla medyan yaşları 57 ve 56, %99'u ve %98'i beyaz ırka mensup ve %58'i ve %54'ü erkektir. M₁TDx grubundaki hastaların %12'si, TDx grubundaki hastaların ise %16'sı sitogenetik olarak yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Medyan tedavi süresi 24,0 hafta ve medyan tedavi siklus sayısı 6,0 olarak saptanmıştır ve her iki tedavi grubu arasında tutarlılık göstermektedir.

Çalışmanın birincil etkililik sonlanım noktaları, indüksiyon ve transplantasyon sonrası yanıt oranlarıdır (CR+nCR). CR+nCR sonuçlarında deksametazon ve talidomid ile kombine edilmiş Bortezomib grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. İkincil etkililik sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı içerir. Ana etkililik sonuçları Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10: MMY-3010 çalışmasında etkililik sonuçları

Sonlanım Noktaları	M ₁ TD _x	TD _x	OR; %95 GA; P değeri ^a
MMY-3010	N=130 (ITT popülasyonu)	N=127 (ITT popülasyonu)	
*RR (İndüksiyon sonrası) CR+nCR CR+nCR+PR % (95 GA)	49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	4,63 (2,61, 8,22); <0,001 ^a 3,46 (1,90, 6,27); <0,001 ^a
*RR (Transplant sonrası) CR+nCR CR+nCR+PR % (95 GA)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a 2,66 (1,55, 4,57); <0,001 ^a

GA= Güven aralığı; CR= tam cevap; nCR= tama yakın cevap; ITT= tedavi amaçlı; RR= cevap oranı; M₁= Bortezomib; M₁TD_x= Bortezomib, talidomid, deksametazon; TD_x= talidomid, deksametazon; PR= kısmi cevap; OR= risk oranı

* Birincil sonlanım noktası

^a Mantel-Haenszel’e dayalı cevap oranları için OR, sınıflara ayrılmış tablolar için genel bir risk oranı tahmininde bulunur; p değerleri Cochran Mantel test değerlerinden alınır.

Not: OR >1, M₁ içeren bir indüksiyon tedavi rejiminin üstünlüğünü ifade eder.

Nükseden veya refrakter multipl miyelomda klinik etkililik:

Bortezomibin (intravenöz yolla enjekte edilen) güvenlilik ve etkinliği önerilen 1,3 mg/m² dozda 2 çalışmada değerlendirilmiştir: daha önce 1-3 tedavi almış hastalığı nükseden veya refrakter multipl miyelom olan 669 hastada deksametazona karşı bir Faz 3 randomize, karşılaştırmalı çalışma (APEX) ve daha önce en az 2 tedavi basamağı almış ve en son tedavisinde progresyon göstermiş, nüks veya refrakter multipl miyelomu olan 202 hastada bir Faz 2 tek kollu çalışma.

Faz 3 çalışmada, daha önce 1 basamak tedavi almış olan hastalar dahil olmak üzere tüm hastalarda deksametazon ile tedaviye (bkz. Tablo 10) kıyasla bortezomib ile tedavi, progresyona kadar geçen sürede önemli anlamlı uzamaya yol açmış, sağkalımı anlamlı ölçüde uzatmış ve anlamlı ölçüde daha yüksek yanıt oranı sağlamıştır. Önceden planlanan ara analizin bir sonucu olarak, veri izleme kurulunun tavsiyesi ile deksametazon kolu durdurulmuştur ve deksametazona randomize edilmiş bütün hastalara hastalık durumuna bakılmaksızın bortezomib tedavisi verilmiştir. Bu erken geçiş nedeniyle, sağ kalan hastalar için ortalama takip süresi 8,3 aydır. Önceki son tedavilerine refrakter ve refrakter olmayan hastalarda, bortezomib kolunda genel sağkalım anlamlı ölçüde daha uzun ve yanıt oranı anlamlı ölçüde daha yüksektir.

Kaydolan 669 hastadan 245'i (%37) 65 yaş ve üzeridir. Yaştan bağımsız olarak bortezomib için yanıt parametrelerinin yanı sıra TTP önemli ölçüde daha iyi kalmıştır. Başlangıçtaki β_2 -mikroglobülin düzeylerine bakılmaksızın, bütün etkililik parametreleri (progresyona kadar geçen süre ve genel sağkalımın yanı sıra yanıt oranı) bortezomib kolunda anlamlı olarak iyileşmiştir.

Faz 2 çalışmasının refrakter popülasyonunda, yanıtlar bağımsız bir inceleme kurulu tarafından belirlenmiştir ve yanıt kriterleri Avrupa Kemik İliği Transplant Grubunun kriterleridir. Kaydolan bütün hastaların ortalama sağkalımı 17 aydır (<1 ila 36 + ay aralığında). Bu sağkalım benzer bir hasta popülasyonu için danışman klinik araştırmacıların beklediği altı ila dokuz aylık ortalama sağkalımdan daha uzundur. Çok değişkenli analize göre, yanıt oranı miyelom türü, performans durumu, kromozom 13 delesyon durumu veya önceki tedavilerin sayısı veya türünden bağımsızdır. Daha önce 2 ila 3 tedavi rejimi alan hastalar %32 (10/32) ve daha önce 7'den fazla tedavi rejimi alan hastalar %31 (21/67) yanıt oranına sahiptir.

Tablo 11: Faz 3 (APEX) ve Faz 2 çalışmalarından hastalık sonuçlarının özeti

	Faz 3		Faz 3		Faz 3		Faz 2
	Tüm hastalar		Önceki tedavi basamak sayısı: 1		Önceki tedavi basamak sayısı > 1		Önceki tedavi basamak sayısı ≥ 2
Zaman ile ilişkili olaylar	M ₁ n= 333 ^a	Dex n= 336 ^a	M ₁ n= 132 ^a	Dex n= 119 ^a	M ₁ n= 200 ^a	Dex n= 217 ^a	M ₁ n= 202 ^a
TTP, gün [% 95 GA]	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 ^b [154,281]
1 aylık sağkalım, % [% 95GA]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
En iyi yanıt (%)	M ₁ n= 315 ^c	Dex n= 312 ^c	M ₁ n= 128	Dex n= 110	M ₁ n= 187	Dex n= 202	M ₁ n= 193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12(6)	0 (0)	(4)**
CR+ nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25(13)	1 (<1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medyan süre Gün (ay)	242 (8,0)	169(5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (41)	385*
Yanıt verme süresi CR + PR (gün)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyon

^b Katmanlı log rank testinden p-değeri; tedavi basamağına göre analiz tedavi geçmişi katmanı hariç tutar p<0,0001

^c Yanıt popülasyonu başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan ve çalışma tıbbi ürününden en az 1 doz almış hastaları içerir.

^d Katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış Cochran- Mantel- Haenszel ki-kare testinden p-değeri; tedavi basamağına göre analiz tedavi geçmişi katmanını hariç tutar

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

NA = geçerli değildir, NE = hesaplanmamıştır

TTP-İlerleme Süresi (Progresyona kadar geçen süre)

GA= Güven Aralığı

M₁ = bortezomib; Deks = deksametazon

CR =Tam Yanıt; nCR- Tama yakın yanıt

PR = Kısmi Yanıt; MR- Minimum yanıt

Faz 2 çalışmasında, tek başına bortezomib ile tedaviye optimum yanıt elde edilemeyen hastalar bortezomib ile birlikte yüksek doz deksametazon alabilmiştir. Protokol hastaların tek başına bortezomibe optimumdan daha düşük yanıt vermeleri durumunda deksametazon almalarına olanak sağlamıştır. Değerlendirilebilen toplam 74 hastaya bortezomib ile kombinasyon halinde deksametazon uygulanmıştır. Hastaların %18'i kombinasyon tedavi ile yanıtı ulaşmış veya daha iyi yanıtı (MR (%11) veya PR'ye (%7) ulaşılmıştır.

Relaps yaşamış/ refrakter multipl miyelom hastalarında subkütan bortezomib uygulaması ile klinik etkililik:

Bir açık etiketli, randomize, Faz 3 eşdeğerlik çalışmasında, bortezomibin subkütan uygulaması ile intravenöz uygulamasının etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 8 döngü boyunca subkütan veya intravenöz yolla 1,3 mg/m² bortezomib almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiş 222 relaps yaşamış/refrakter multipl myelom hastasını içermiştir. Tek başına bortezomib ile 4 siklustan sonra tedaviye optimum bir yanıt vermemiş (Tam Yanıttan [CR] az) hastaların, bortezomib uygulama gününde ve takip eden günde 20 mg deksametazon almasına izin verilmiştir. Başlangıçta Evre \geq 2 periferik nöropati veya trombosit sayısı <50,000/mikroL olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 218 hasta yanıt için değerlendirilebilir nitelikteydi.

Bu çalışma, her iki grupta %42 ile subkütan ve intravenöz yolları için tek başına bortezomib ajanının 4 döngüsünden sonra yanıt oranı için eşdeğerlik (CR+PR) birincil amacını karşılamıştır. Ayrıca, ikincil yanıtla ilgili veya olaya kadar geçen süre ile ilgili sonlanım noktaları, subkütan ve intravenöz uygulaması açısından tutarlı sonuçlar sergilemiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Bortezomibin subkütan ve intravenöz uygulamalarını karşılaştıran etkililik analizlerinin özeti

	Bortezomib intravenöz kolu	Bortezomib subkütan kolu
Yanıtı değerlendirilebilir popülasyon	n = 73	n = 145
4 Siklusta Yanıt Oranı		
n (%)		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)

	Bortezomib intravenöz kolu	Bortezomib subkütan kolu
p- değeri ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
8 Siklusta Yanıt Oranı n (%)		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
p- değeri ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Tedavi amaçlı popülasyon		
	n = 74	n = 148
TTP, ay	9,4	10,4
(%95 GA)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Tehlike oranı (%95 GA) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p- değeri ^d		0,388657
Progresyonsuz Sağkalım, ay	8,0	10,2
(%95 CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Tehlike oranı (%95 GA) ^c		0,824 (0,574, 1,183)
p- değeri ^d		0,295
1 yıllık Sağkalım (%)^e	76,7	72,6
(%95 GA)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a p-değeri SC kolunun IV kolundaki yanıt oranının en az %60'ını koruduğu eşdeğerlik hipotezi içindir.

^b Çalışmaya 222 hasta kaydolmuştur; 221 hasta bortezomib ile tedavi edilmiştir

^c Tehlike oranı tahminleri katmanlaştırma faktörleri için ayarlanmış Cox modeli temelinde hesaplanmıştır: ISS evreleme ve önceki alınan tedavi basamaklarının sayısı.

^d Log sıra testi basamaklandırma faktörleri için ayarlanmıştır: ISS evreleme ve önceki alınan tedavi basamaklarının sayısı.

^e Medyan takip süresi 11,8 aydır.

Pegile lipozomal doksorubisin ile bortezomib kombinasyon tedavisi (DOXIL-MMY-3001 çalışması):

Daha önce en az 1 sıra tedavi almış ve antrasiklin-bazlı tedavi alırken progresyon göstermemiş olan multipl miyelom hastalarında, bortezomib ile birlikte pegile lipozomal doksorubisine karşı bortezomib monoterapisinin güvenliğini ve etkililiğini karşılaştırmak üzere 646 hasta ile randomize, paralel-gruplu, açık-etiketli, çok-merkezli bir Faz 3 çalışması yürütülmüştür. Birincil etkililik sonlanım noktası TTP (progresyona kadar geçen süre), ikincil etkililik sonlanım noktaları ise OS (genel sağkalım) ve ORR [genel yanıt oranı (CR + PR)] olup, Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubunun (EBMT) kriterleri kullanılmıştır.

Protokolle tanımlanmış bir ara analiz (249 TTP olayına dayanan), etkililik açısından çalışmanın erken sonlandırılmasını tetiklemiştir. Bu ara analiz, bortezomib ve pegile lipozomal doksorubisin kombinasyon tedavisiyle tedavi edilen hastalar için TTP riskinde %45 azalma göstermiştir (%95 GA; %29-57, p < 0,0001). Medyan TTP, bortezomib monoterapisi hastalarında 6,5 ay iken, bortezomib ile pegile lipozomal doksorubisin kombinasyon tedavisi hastaları için 9,3 ay olmuştur. Sonuçlar, olgunlaşmış olmasa da, protokolde tanımlanmış nihai analizi oluşturmuştur.

Medyan 8,6 yıllık bir takipten sonra yapılan nihai OS (genel sağkalım) analizi iki tedavi kolu arasında anlamlı fark göstermemiştir. Medyan OS, bortezomib Monoterapi hastalarında 30,8 ay (%95 GA: 25,2- 36,5 ay) ve bortezomib ile pegile lipozomal doksorubisin kombinasyon tedavisi hastalarında 33,0 aydır (%95 GA: 28,9-37,1 ay).

Deksametazon ile bortezomib kombinasyon tedavisi:

Progresif multipl miyeloma sahip hastalarda, bortezomib ve bortezomibin deksametazon kombinasyonu arasında herhangi bir doğrudan karşılaştırma olmaksızın, bortezomib ile deksametazon kombinasyonunun randomize olmayan kolundan elde edilen sonuçlarla (açık-etiketli Faz 2 MMY-2045 çalışması), aynı endikasyonda farklı Faz 3 randomize çalışmaların (M34101-039 [APEX] ve DOXIL MMY-3001) bortezomib monoterapisi kollarından elde edilen sonuçları karşılaştırmak için istatistiksel eşleştirilmiş-çift analizi gerçekleştirilmiştir.

Eşleştirilmiş-çift analizi, tedavi grubundaki (örneğin, bortezomib ile deksametazon kombinasyonu) hastalar ile karşılaştırma grubundaki (örneğin, bortezomib) hastaların bireysel olarak eşleştirilerek sonucu karıştırabilecek etkenler bakımından benzer kılındığı bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntem, tedavi etkilerini randomize olmayan veriler kullanarak hesaplarken gözlenen sonucu karıştırabilecek etkenlerin etkilerini minimize eder.

Yüz yirmi yedi eşleştirilmiş hasta çifti belirlenmiştir. Analiz, bortezomib monoterapisi karşısında bortezomib ile deksametazon kombinasyonu lehine ORR (CR+PR) (olasılık oranı 3,769; %95 GA 2,045- 6,947; p <0,001), PFS (risk oranı 0,511; %95 GA 0,309-0,845; p=0,008), TTP (risk oranı 0,385; %95 GA 0,212-0,698; p=0,001) üstünlük ortaya koymuştur.

Relaps multipl miyelomlu hastalarda bortezomib ile yeniden tedavide bilgiler kısıtlıdır.

Tek kollu, açık etiketli MMY-2036 (RETRIEVE) Faz 2 çalışması yürütülerek bortezomib ile yeniden tedavinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmiştir. Daha önceden bortezomib içeren bir rejim ile tedavi görüp en azından kısmi cevap gösteren 130 multipl miyelom hastası (18 yaş ve üzeri), hastalığın progresyonu üzerine yeniden tedavi edilmiştir. Bir önceki tedaviden en az 6 ay sonra, bortezomib ile yeniden tedaviye en son tolere edilen doz olan ya 1,3 mg/m² (n=93) ya da ≤1,0 mg/m² (n=37) dozunda başlanmış ve her 3 haftada bir 1, 4, 8 ve 11. günlerde ya tek başına ya da deksametazon ile kombinasyon halinde en fazla 8 siklus olarak uygulanmıştır. Deksametazon, ilk siklusta bortezomib ile kombine olarak 83 hastada, ek olarak da bortezomib ile yeniden tedavi edilen 11 hastada uygulanmıştır.

Birincil sonlanım noktası EBMT kriterleri ile değerlendirilen yeniden tedaviye en iyi yanıt olarak teyit edilmiştir. Yeniden tedavi edilen 130 hastada genel en iyi yanıt oranı (CR+PR) %38,5'tir (%95 GA: 30,1; 47,4).

Daha önce tedavi edilmeyen mantle hücreli lenfomada (MCL) klinik etkililik:

LYM-3002 çalışması, daha önce tedavi almamış yetişkin MCL hastalarında (Evre 2, 3 veya 4) bortezomib, rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon (M₁R-CAP: n=243) kombinasyonunun etkililiğini ve güvenliliğini rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP: n=244) kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği ile karşılaştıran bir Faz 3, randomize, açık-etiketli çalışmadır. M₁R-CAP tedavi kolundaki hastalar, 21 günlük bortezomib tedavi siklusunda, bortezomib (1,3 mg/m²; 1, 4, 8, 11. günler, 12-21 gün aralığında dinlenme); 1. günde rituksimab 375 mg/m² IV; 1. günde siklofosfamid

750 mg/m² IV; 1. günde dokсорubisin 50 mg/m² IV; ve 1 - 5. günler arası oral olarak prednizon 100 mg/m² almışlardır. 6. siklusda ilk kez bir yanıt tespit edilen hastalar için, iki ilave tedavi siklusu verilmiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası Bağımsız İnceleme Kurulunun (IRC) değerlendirmesine dayanan progresyonsuz sağkalımdı. İkincil sonlanım noktaları, progresyona kadar geçen süreyi (TTP), bir sonraki anti-lenfoma tedavisine kadar geçen süreyi (TNT), tedavisiz aralık süresini, genel yanıt oranını (ORR), tam yanıt (CR/CRu) oranını, genel sağkalımı (OS) ve yanıt süresini içermektedir.

Demografik ve başlangıç hastalık özellikleri iki tedavi kolu arasında genellikle iyi dengelenmişti: medyan hasta yaşı 66, %74'ü erkek, %66'sı beyaz ve %32'si Asyalı, MCL için hastaların %69'u pozitif bir kemik iliği aspiratına ve/veya pozitif bir kemik iliği biyopsisine, hastaların %54'ü ≥ 3 Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoruna ve %76'sı Evre IV hastalığa sahiptir. Tedavi süresi (medyan= 17 hafta) ve takip süresi (medyan= 40 ay) her iki tedavi kolunda karşılaştırılabilir. M₁RCAP grubundaki hastaların %14'ünün ve R-CHOP grubundaki hastaların %17'sinin 2 ilave siklus aldığı her iki koldaki hastalar medyan 6 siklus almıştır. Her iki gruptaki hastaların büyük çoğunluğu, VCR-CAP grubunda %80 ve R-CHOP grubunda %82 olmak üzere, tedaviyi tamamlamıştır. Etkililik sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13: LYM-3002 çalışmasının etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	M ₁ R-CAP	R-CHOP	
n: ITT hastalar	243	244	
Progresyonsuz sağkalım (IRC)^a			
Olaylar n (%)	133 (%54,7)	165 (%67,6)	HR ^b (%95 GA)=0,63 (0,50; 0,79) p-değeri ^d <0,001
Medyan ^c (%95 GA)(ay)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12;16,9)	
Yanıt oranı			
n: yanıt-değerlendirilebilen hastalar	229	228	
Genel tam yanıt (CR+CRu) ^f n(%)	122 (%53,3)	95 (%41,7)	OR ^e (%95 GA) =1,688 (1,148; 2,481) p-değeri ^g <0,007
Genel yanıt (CR+CRu+PR) ^h n(%)	211 (%92,1)	204 (%89,5)	OR ^e (%95 GA) =1,428 (0,749; 2,722) p-değeri ^g <0,275

^a Bağımsız İnceleme Kurulu (IRC) değerlendirmesine dayanır (radyolojik veriler sadece).

^b Tehlike oranı tahmini IPI risk ve hastalık evresi ile katmanlandırılmış Cox modeline dayanır. 1'den az bir tehlike oranı M₁R-CAP için bir avantaj göstermektedir.

^c Kaplan-Meier ürün limit tahminlerine dayanır.

^d IPI riski ve hastalık evresi ile katmanlandırılan Log-rank testine dayanır.

^e Katmanlaştırma faktörleri olarak IPI risk ve hastalık evresi ile katmanlandırılmış tablolar için yaygın olasılık oranının Mantel-Haenszel hesaplaması kullanıldı. 1'den az bir risk oranı (OR) M₁R-CAP için bir avantaj göstermektedir.

^f IRC, kemik iliği ve LDH tarafından tüm CR+CRu'yu içerir.

^g Stratifikasyon faktörleri olarak IPI ve hastalık evresi ile Cochran Mantel-Haenszel ki-kare testinden p-değeri.

^h IRC tarafından, kemik iliği ve LDH ile geçerliliğine bakılmaksızın tüm radyolojik CR+CRu+PR'ü içerir.

CR=Tam Cevap; CRu=Doğrulanmamış Tam Cevap; PR=Kısmi Cevap; GA=Güven Aralığı, HR=Tehlike Oranı; OR= Risk Oranı; ITT=Tedavi Amaçlı

Araştırmacı tarafından değerlendirilen medyan PFS, M₁R-CAP grubunda 30,7 ay ve R-CHOP grubunda 16,1 aydır (Tehlike Oranı [HR]=0,51; p <0,001). R-CHOP grubuna karşı, M₁R-CAP tedavi grubu lehine istatistiksel anlamlı bir yarar (p <0,001) TTP (medyan 16,1'e karşı 30,5 ay), TNT (medyan 24,8'e karşı 44,5 ay) ve TFI (medyan 20,5'a karşı 40,6 ay) için gözlenmiştir. Medyan tam yanıt süresi R-CHOP grubundaki 18 ay ile karşılaştırıldığında M₁R-CAP grubunda 42,1 aydır. Genel yanıt oranı süresi M₁RCAP grubunda 21,4 ay daha uzundu (R-CHOP grubundaki 15,1 aya karşı medyan 36,5 ay). 82 aylık bir medyan takip süresi sonrasında genel sağkalım (OS) hesaplanmıştır. R-CHOP grubunda medyan OS 55,7 ay iken M₁R-CAP grubunda 90,7 aydı (HR=0,66; p=0,001). Bu iki tedavi kolu arasında OS (genel sağkalım) açısından gözlenen final fark medyan 35 ay olmuştur.

Daha önceden tedavi edilen hafif-zincir (AL) Amiloidozis:

Daha önceden tedavi edilen hafif-zincir (AL) Amiloidozisi olan hastalarda etkililiği ve güvenliliği araştırmak için açık etiketli, randomize olmayan bir Faz 1/2 çalışması yapılmıştır. Çalışma sırasında yeni bir güvenlilik gerekliliği görülmemiş ve özellikle bortezomib hedef organ (kalp, böbrek ve karaciğer) hasarına yol açmamıştır. Araştırmaya yönelik etkililik analizinde, hematolojik cevap (M-protein) olarak ölçülen %67,3'lük cevap oranı (%28,6'lık CR oranı dahil), izin verilen maksimum haftalık 1,6 mg/m² doz ve haftada iki kez 1,3 mg/m² ile tedavi edilen olan 49 değerlendirilebilir hastada raporlanmıştır. Bu doz gruplarında yapılan çalışmalarda, kombine edilmiş 1-yıllık sağkalım oranı %88,1'dir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk Onkoloji Grubu tarafından lenfoid malinitelere (Pre-B hücreli akut lenfoblastik lösemi [ALL], T-hücreli [ALL] ve T-hücreli lenfoblastik lenfoma) sahip pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda yürütülen tek kollu Faz 2 etkililik, güvenlilik ve farmakokinetik çalışmasında çoklu ajan reindüksiyon kemoterapiye bortezomib ilave edildiğindeki etkililik değerlendirilmiştir. Etkili reindüksiyon ajan temelli kemoterapi rejimi 3 blok içinde uygulanmıştır. Bortezomib, blok 3'te birlikte uygulanan ilaçların toksisitesinin örtüşme olasılığını engellemek için sadece blok 1 ve 2'de uygulanmıştır.

Blok 1'in sonunda tam yanıt (CR) değerlendirilmiştir. Relaps olan B-ALL hastalarında tanıdan itibaren 18 ay içerisinde (n:27) CR oranı %67'dir (%95 GA: 46,84); 4 aylık olaysız sağkalım oranı %44'tür (%95 GA: 26,62). Relaps olan B-ALL hastalarında tanıdan 18-36 ay sonra (n:33) CR oranı %79 (%95 GA: 61,91) ve 4 aylık olaysız sağkalım oranı %73'tür (%95 GA: 54,85). T hücre ALL hastalarının ilk – relapsında (n:22) CR oranı %68'dir (%95 GA:45,86) 4 aylık olaysız sağkalım oranı %67'dir (%95 GA: 42,83). Raporlanan etkililik verisi ikna edici olarak değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

ALL ve LL'ye sahip 140 hasta kaydedilmiş ve güvenlilik açısından değerlendirilmiştir; medyan yaş 10'dur (1-26 yaş aralığında). Standart pediyatrik Pre-B hücreli ALL kemoterapi omurga tedavisine bortezomib eklendiğinde güvenlilik ile ilgili yeni olaylar gözlenmemiştir. bortezomib içeren tedavi rejimi ile standart tedavi rejiminin tek başına verildiği geçmişteki kontrol çalışması karşılaştırıldığında advers etkiler (derece \geq 3) daha yüksek insidanda

gözlemlenmiştir; blok 1'de periferik duyuşal nöropati (%3'e karşı %0); ileus (%2,1'e karşı %0); hipoksi (%8'e karşı %2). Olası sekel veya periferik nöropati iyileşme oranları hakkında herhangi bir bilgi bu çalışmada mevcut değildir. Daha yüksek insidansta derece ≥ 3 nötropenili enfeksiyonlar (Blok 1'de %24'e karşı %19 ve Blok 2'de %22'e karşı %11), yükselmiş ALT (Blok 2'de %17'e karşı %8), hipokalemi (Blok 1'de %18'e karşı %6 ve Blok 2'de %21'e karşı %12) ve hiponatremi (Blok 1'de %12'ye karşı %5 ve Blok 2'de %4'e karşı 0) kaydedilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Kreatinin klerensi 50 ml/dakikadan yüksek olan 11 multipl myelomlu hastaya 1 mg/m² ve 1,3 mg/m² dozlarında intravenöz bolus uygulamadan sonra bortezomibin ortalama ilk-doz maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla, 57 ve 112 ng/ml'dir. Bunu izleyen dozlarda, ortalama maksimum gözlenmiş konsantrasyonlar, 1 mg/m² dozu için 67-106 ng/ml ve 1,3 mg/m² dozu için 89-120 ng/ml arasında bulunmuştur.

Bortezomibin multipl myelomlu hastalara 1,3 mg/m² dozunda intravenöz bolus ve subkütan olarak (intravenöz grupta n=14 ve subkütan grupta n=17) çoklu doz uygulamasından sonra total sistemik maruziyet (EAA_{son}) subkütan ve intravenöz uygulama için eşdeğer olarak bulunmuştur. Subkütan uygulama sonrası C_{maks} değeri (20,4 ng/ml) intravenöz uygulama sonrası elde edilenden (223 ng/ml) daha düşüktü. EAA_{son} için geometrik ortalama oranı 0,99 ve %90 güven aralıkları %80,18 ve %122,80 idi.

Dağılım:

Bortezomibin multipl myelom hastalarında 1,0 mg/m² ve 1,3 mg/m²'lik tek veya tekrarlanan intravenöz dozlarından sonra ortalama dağılım hacmi 1.659-3.294 litre arasındadır. Bu, bortezomibin periferik dokularda yaygın olarak dağıldığını göstermektedir. Bortezomibin insan plazma proteinlerine bağlanma oranı 0,01 ile 1,0 mcg/ml'lik konsantrasyon aralığında ortalama %82,9 olarak saptanmıştır. Plazma proteinlerine bağlı bortezomib fraksiyonu konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozoamları ve insan cDNA-eksprese sitokrom P450 izozimleri ile yapılan *in vitro* araştırmalar, bortezomibin birincil olarak sitokrom P450, 3A4, 2C19 ve 1A2 enzimleri aracılığıyla oksidatif olarak metabolize edildiğini göstermektedir. Majör metabolik yolak, daha sonra hidrosilasyonla çeşitli metabolitlere dönüşen, deboronize edilmiş 2 metabolit oluşturmaya yönelik deboronasyondur. Deboronize edilmiş bortezomib metabolitleri 26S proteazom inhibitörleri olarak inaktiftir.

Eliminasyon:

Bortezomibin multipl dozlarından sonraki ortalama eliminasyon yarılanma ömrü (t_{1/2}) 40 ile 193 saat arasında değişmektedir. Bortezomib ilk dozu, izleyen dozlardan daha hızlı elimine edilmektedir. İlk doz olarak 1,0 mg/m² ve 1,3 mg/m² dozlarında uygulandığında ortalama toplam vücut klerensleri sırasıyla 102 ve 112 l/saat olmuştur. İzleyen dozlarda 1,0 mg/m² ve

1,3 mg/m² dozlarında uygulandığında ise ortalama toplam vücut klerensleri sırasıyla 15-32 l/saat ile 18-32 l/saat arasında değişmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bortezomibin multipl myelomlu hastalara 1,3 mg/m² dozunda intravenöz bolus ve subkütan olarak çoklu doz uygulamasından sonra total sistemik maruziyet (EAA_{son}) subkütan ve intravenöz uygulama için eşdeğer olarak bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin bortezomibin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkileri, primer olarak solid tümörü ve çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan 61 hastayı içeren bir faz 1 çalışmasının ilk tedavi siklusunda 0,5 ila 1,3 mg/m² aralığındaki değişen dozlarda bortezomib kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hastalar, normal karaciğer fonksiyonlarına sahip ve hafif şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarla karşılaştırıldığında bortezomibin doza göre normalleştirilmiş bortezomib EAA değerlerinde değişme görülmedi. Buna rağmen orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doza göre normalleştirilmiş bortezomib EAA değerlerinde yaklaşık %60'lık bir artış görülmüştür. Orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda düşük bir başlama dozu önerilmektedir ve bu hastalar yakından takip edilmelidir (bkz Bölüm 4.2 ve Tablo 2).

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi (CrCL) değerlerine göre aşağıdaki şekilde gruplara ayrılmış olan çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Normal (CrCL ≥60 ml/dak/1,73 m², n=12), Hafif (CrCL=40-59 ml/dak/1,73 m², n=10), Orta seviyeli (CrCL=20-39 ml/dak:/1,73 m², n=9) ve Ağır (CrCL< 20 ml/dak:/1,73 m², n=3). Doz uygulamaları diyaliz uygulamasından sonra gerçekleştirilen bir grup diyaliz hastası (n=8) da çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara haftada iki defa intravenöz yolla 0,7 ila 1,3 mg/m² seviyesinde bortezomib uygulanmıştır. Bortezomibe maruz kalım (doza göre normalize edilmiş EAA ve C_{maks}) tüm gruplarda karşılaştırılabilir nitelikteydi (bkz Bölüm 4.2).

Yaş:

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut myeloid lösemi (AML)'ye sahip 104 pediyatrik (2-16 yaşlarında) hastaya 1,3 mg/m² dozunda intravenöz bolus olarak haftada iki kez uygulanan bortezomibin farmakokinetiği tanımlanmıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, vücut yüzey alanının (VYA) yükselmesiyle bortezomib klerensi yükselmiştir. Geometrik ortalama (%CV) klerens 7,79 (%25) L/saat/m², kararlı durumda dağılım hacmi 834 (%39) L/m² ve eliminasyon yarı ömrü 100 (%44) saattir. VYA etkisi düzeltildikten sonra yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet gibi diğer demografik özelliklerin bortezomib klerensine anlamlı klinik etkisi yoktur. Bortezomibin VYA-normalize klerensinin pediyatrik hastalarda yetişkinlerdekine benzer olduğu gözlemlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Bortezomib, değerlendirilen en düşük doz olan 3,125 mcg/ml'lik düşük dozlarda Çin hamsteri over hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* kromozomal bozukluk testinde klastojenik aktivite (yapısal koromozal bozukluklar) göstermiştir. Bortezomibin *in vitro* mutajenisite testinde (Ames testi) ve farelerde *in vivo* mikronukleus testinde genotoksik olmadığı görülmüştür.

Sıçan ve tavşanda yapılan gelişimsel toksisite testleri maternal olarak toksik olan dozlarda embriyofetal letalite görülmüştür; ancak maternal olarak toksik dozların altındaki dozlarda doğrudan embriyofetal letalite görülmemiştir.

Bortezomib ile fertilité çalışmaları yapılmamıştır fakat genel toksisite çalışmalarında reproduktif dokuların değerlendirilmesi yapılmıştır. Altı aylık sıçan çalışmasında, hem testislerde hem de overlerde dejeneratif etkiler gözlenmiştir. Bu yüzden bortezomibin erkek ve dişi fertilitesi üzerinde potansiyel bir etkisi olabilir. Peri ve postnatal gelişimsel çalışmalar yapılmamıştır.

Sıçan ve maymunlarda yapılan multi-siklus genel toksisite çalışmalarında esas olarak etkilenen organ/sistemler arasında şunlar yer almıştır: kusma ve/veya diyare ile sonuçlanacak şekilde gastrointestinal kanal; hematopoietik ve lenfotik dokularda ise periferik kanda sitopeniler ile lenfoid dokuda atrofi ve hematopoietik kemik iliği hiposelülaritesi sonuçlanacak şekilde hematopoietik organlar; duysal sinir aksonlarını da içerecek şekilde periferik nöropati (maymunlarda, farelerde ve köpeklerde); böbreklerde hafif değişiklikler. Tüm bu hedef organlarda tedavi bırakıldığında kısmi ya da tam iyileşme görülmüştür.

İnsanlarda ilişkisi bilinmemesine rağmen, yapılan hayvan çalışmalarına göre bortezomib kan-beyin bariyerinden kısıtlı olarak geçer.

Maymunlarda ve köpeklerde yapılan kardiyovasküler güvenilirlikle ilgili farmakoloji çalışmalarında mg/m² bazında önerilen klinik dozların yaklaşık iki ya da üç katı intravenöz dozlar kalp hızında artış, kontraktilitede azalma, hipotansiyon ve ölümlle ilişkili bulunmuştur. Köpeklerde azalmış kardiyak kontraktilite ve hipotansiyon pozitif inotropik veya pressör ajanlarla yapılan akut girişime yanıt vermiştir. Dahası köpek çalışmasında, düzeltilmiş QT aralığında hafif bir artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi müstahzar Beşeri Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası ve Diğer Özel Önlemler bildirilenlerin dışında diğer tıbbi müstahzarlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Rekonstitüsyon çözeltisi

Sulandırılmış çözelti hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, in-use saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Bununla birlikte, sulandırılmış çözeltinin kimyasal ve fiziksel in-use stabilitesi, orijinal flakonda

25°C'de 8 saat ve bir şırıngada 3 saat saklanabileceği göstermiştir. Sulandırılmış tıbbi ürünün toplam saklama süresi, uygulamadan önce orijinal flakon için 8 saati ve şırınga için 3 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

BORTİREL antimikrobik prezervatif içermez.

Rekonstitüsyon sonrası saklama koşulları Bölüm 6.3'te verilmektedir.

Açılmamış flakonlar 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanabilir; izin verilen sıcaklık dalgalanmaları 15-30°C arasındadır. Işıktan korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütül çift oluklu kauçuk tıpa ve plastik düğmeli alüminyum geçme kapak (mor) ile kapatılmış 10 ml şeffaf, tüp şeklinde USP Tip I cam flakon.

BORTİREL tek-kullanımlık flakon içeren kartonlar içinde sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel önlemler

BORTİREL bir antineoplastiktir. Bu nedenle, ürüne elle temas ederken ve hazırlanma sırasında dikkatli davranılmalıdır. Ciltle teması önlemek için eldiven ve diğer koruyucu giysilerin kullanılması önerilmektedir.

Koruyucu içermediğinden BORTİREL'in hazırlanması sırasında mutlaka **aseptik teknik** kullanılmalıdır.

BORTİREL'in yanlışlıkla intratekal yoldan uygulanmasına bağlı fatal vakalar görülmüştür.

BORTİREL 3,5 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz intravenöz veya subkütan yoldan kullanılmalıdır.

BORTİREL intratekal yoldan uygulanmamalıdır.

Sulandırma için talimatlar

BORTİREL bir sağlık personeline sulandırılmalıdır.

İntravenöz uygulama için sulandırma/hazırlama:

Her bir 10 ml'lik BORTİREL, sodyum klorürün 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisinden 3,5 ml kullanılarak sulandırılmalıdır. Liyofilize tozun çözünmesi 2 dakikadan kısa sürede gerçekleşir. Sulandırıldıktan sonra her ml çözelti 1 mg borteomib içerir. Sulandırılmış çözelti berrak ve renksizdir; pH'sı 4 ile 7 arasındadır.

Sulandırılmış çözelti uygulamadan önce partikül varlığı ve renklenme açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Eğer herhangi bir renklenme veya partikül gözlenirse, sulandırılmış ilaç kullanılmadan atılmalıdır.

Subkütan uygulama için sulandırma/hazırlama:

Her bir 10 ml'lik BORTİREL, sodyum klorürün 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisinden 1,4 ml kullanılarak sulandırılmalıdır. Liyofilize tozun çözünmesi 2 dakikadan kısa sürede gerçekleşir. Sulandırıldıktan sonra her ml çözelti 2,5 mg borteomib içerir. Sulandırılmış çözelti berrak ve renksizdir; pH'sı 4 ile 7 arasındadır.

Sulandırılmış çözelti uygulamadan önce partikül varlığı ve renklenme açılarından görsel olarak kontrol edilmelidir. Eğer herhangi bir renklenme veya partikül gözlenirse, sulandırılmış ilaç kullanılmadan atılmalıdır.

Uygun imha işlemi:

BORTİREL tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172 Dem Plaza
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0 216 4284029
Faks: 0 216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI:

2022/441

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.08.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ