

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİEMİB 3,5 mg IV/SC enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon

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 madde: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

BİEMİB (bortezomib) beyaz ya da beyazımsı toz şeklinde, 3,5 mg bortezomib içeren 10 ml'lik tek dozluk flakonlarda sunulmuştur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BİEMİB (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.

BİEMİB (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.

BİEMİB (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.

BİEMİB (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

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

BİEMİB 3,5 mg enjeksiyonluk çözelti için toz intravenöz veya subkütan yoldan uygulanabilir. BİEMİB diğer yollardan uygulanmamalıdır. İntratekal uygulama ölümle sonuçlanmıştır.

BİEMİB 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:

BİEMİB, 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 BİEMİB almaları önerilir. BİEMİB ile tedavi sırasında tam remisyon elde edilemeyen hastaların da toplamda 8 siklus olana kadar BİEMİB ile tedaviye devam etmeleri önerilir. Birbirini izleyen BİEMİB 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 BİEMİB tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Toksikite semptomları düzeldikten sonra, BİEMİB 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 BİEMİB tedavisini sonlandırma düşünülmelidir.

Nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati

BİEMİB 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 BİEMİB ile tedavi edilmelidir.

Tablo 1: BİEMİB ile ilişkili nöropati 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 ağırlı ya da Evre 2 (orta dereceli semptomlar; aletli Gündelik Yaşam Aktivitelerini (GYA)** kısıtlayan)	BİEMİB dozu 1,0 mg/m ² 'ye düşürülür veya BİEMİB tedavi şeması haftada bir defa 1,3 mg/m ² olacak şekilde değiştirilir.
Evre 2 ağırlı ya da Evre 3 (şiddetli semptomlar; kişisel bakım GYA*** kısıtlayan)	Toksikite düzelineye kadar BİEMİB tedavisine ara verilir. Toksikite düzeldiğinde, BİEMİB '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	BİEMİB tedavisi sonlandırılır.

* Faz 2 ve 3 multipl miyelom 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:

BİEMİB, 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 BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bulunmalıdır.

Pegile lipozomal doksorubisin, BİEMİB tedavi siklusunun 4. gününde, BİEMİB 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:

BİEMİB, 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 BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bulunmalıdır.

Deksametazon, BİEMİB 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 BİEMİB 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:

BİEMİB (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. BİEMİB, siklus 1-4'te haftada iki defa uygulanır (gün 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 ve 32). BİEMİB, siklus 5-9'da haftada bir defa uygulanır (gün 1, 8, 22 ve 29). Birbirini izleyen BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Melfalan ve prednizon her bir BİEMİB tedavi siklusunun ilk haftasındaki ilk 4 günde (gün 1, 2, 3 ve 4) oral yoldan uygulanır.

9 BİEMİB kombinasyon tedavi siklusu uygulanır.

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

Haftada iki defa BİEMİB (Siklus 1-4)						
Hafta	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/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 BİEMİB (Siklus 5-9)						
Hafta	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/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

Vc = BİEMİB; 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 toksisitelerde Evre 1'e ya da başlangıç noktasına düzelme meydana gelmiş olmalıdır.

Tablo 3: Melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında BİEMİB'in takip eden sikluslar sırasındaki pozoloji değişiklikleri

Toksosite	Doz değişikliği ya da ertelenmesi
Bir siklus sırasında meydana gelen hematolojik toksisite: <ul style="list-style-type: none">• Önceki süklusta uzun süreli Evre 4 nötropeni ya da trombositopeni veya kanamayla birlikte seyreden trombositopeni görülmesi halinde	Bir sonraki siklusta melfalan dozunu %25 azaltmayı düşününüz
<ul style="list-style-type: none">• Bir BİEMİB 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	BİEMİB tedavisi durdurulmalıdır
<ul style="list-style-type: none">• Bir siklusta birkaç BİEMİB dozu verilmediği takdirde (haftada iki defa	BİEMİB 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

şeklindeki uygulama sırasında ≥ 3 doz ya da haftada bir defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 2 doz)	mg/m ² 'ye)
<i>Evre ≥ 3 hematolojik olmayan toksisiteler</i>	BİEMİB tedavisi toksisite semptomlarında Evre 1'e ya da başlangıç noktası temelinde düzelme meydana gelene kadar kesilmelidir. Ardından BİEMİB 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). BİEMİB ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati için BİEMİB 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:

BİEMİB, 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 BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Deksametazon, BİEMİB 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:

BİEMİB 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 BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Deksametazon, BİEMİB 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 BİEMİB için önerilen pozoloji

Vc+Dx	Siklus 1-4										
	Hafta	1				2				3	
	Vc(1,3 mg/m ²)	Gün1	--	--	Gün4	Gün8	--	--	Gün11	Dinlenme periyodu	
	Dx40 mg	Gün1	Gün2	Gün3	Gün4	Gün8	Gün9	Gün10	Gün11	--	
Vc+Dx+T	Siklus 1										
	Hafta	1				2				3	4
	Vc(1,3 mg/m ²)	Gün1	--	--	Gün4	Gün8	Gün11		Dinlenme periyodu	Dinlenme periyodu	
	T 50mg	Günlük				Günlük				--	--
	T 100mg ^a	--				--				Günlük	Günlük
	Dx40mg	Gün1	Gün2	Gün3	Gün4	Gün8	Gün9	Gün10	Gün11	--	--
	Siklus 2-4 ^b										
	Vc(1,3 mg/m ²)	Gün1	--	--	Gün4	Gün8	Gün11		Dinlenme periyodu	Dinlenme periyodu	
	T 200mg ^a	Günlük				Günlük		Günlük		Günlük	Günlük
	Dx40mg	Gün1	Gün2	Gün3	Gün4	Gün8	Gün9	Gün10	Gün11	--	--

Vc = BİEMİB; 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:

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

Ayrıca, BİEMİB 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:

İntravenöz enjeksiyonla uygulama:

BİEMİB 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 BİEMİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Subkütan enjeksiyonla uygulama:

BİEMİB 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.

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

BİEMİB 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 ayarlamasına gerek yoktur ve önerilen BİEMİB dozuna göre tedavi edilmelidirler. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BİEMİB ile tedaviye, ilk tedavi siklusunda 0,7 mg/m²'lik azaltılmış dozla başlanarak hastanın toleransına göre 1,0 mg/m²'lik dozlara yükseltilebilir 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 BİEMİB başlangıç dozu modifikasyonu

Karaciğer yetmezliğinin derecesi*	Bilirubin Seviyesi	SGOT (AST) Seviyeler	Başlangıç dozu modifikasyonu
Hafif	≤ 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 BİEMİB 0,7 mg/m ² 'ye düşürülebilir. Takip eden sikluslarda hasta toleransına bakılarak 1,0 mg/m ² 'ye doz artışı veya 0,5 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 ml/dakika/1,73 m²) etkilenmez; bu nedenle, bu tür hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Bortezomibin farmakokinetik özelliklerinin diyaliz tedavisi görmeyen ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 20 ml/dakika/1,73 m²) olan hastalarda etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Diyaliz BİEMİB konsantrasyonlarını azaltabileceğinden ilaç diyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır (Bkz Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Bortezomibin 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 BİEMİB ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple bu popülasyonda herhangi bir doz ayarlaması önerilemez.

4.3. Kontrendikasyonlar

BİEMİB, bortezomib, boron ya da mannitole karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Akut diffüz infiltratif pulmoner ve perikardiyal rahatsızlığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BİEMİB diğer ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında, BİEMİB 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).

İntratekal uygulama:

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

BİEMİB intratekal yoldan uygulanmamalıdır.

Gastrointestinal toksisite:

Bortezomib 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:

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

Bortezomib ile tedavi edilen relaps olmuş multipl miyelom hastalarında ve rituksimab, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine olarak bortezomib (VcR-CAP) ile tedavi edilen, daha önce tedavi almamış mantle hücreli lenfoma hastaların çalışmalarında, en sık görülen hematolojik toksisite geçici trombositopeniydi. Trombositler her bir bortezomib tedavi siklusunun 11. gününde en düşük düzeyde olup, bir sonraki sikludan 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 myelomu 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 düzeyi veya altına indi.

Mantle hücreli lenfoma hastalarında (LYM-3002 çalışması), bortezomib-dışı tedavi grubu ile karşılaştırıldığında (rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon [R-CHOP]), Bortezomib tedavi grubunda (VcR-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 (VcR-CAP grubunda % 6,3 ve R-CHOP grubunda % 5,0) bakımından ve Evre 3 veya daha şiddetli kanama olayları (VcR-CAP: 4 hasta [% 1,7]; R-CHOP: 3 hasta [% 1,2]) bakımından benzerdi. R-CHOP grubundaki hastaların % 2,9'u ile karşılaştırıldığında VcR-CAP grubunda, hastaların % 22,5'i trombosit transfüzyonu almıştır.

Bortezomib tedavisi ile ilişkili olarak gastrointestinal ve intraserebral hemoraji bildirilmiştir. Bu yüzden, trombosit sayımları her bir bortezomib dozundan önce izlenmelidir. Trombosit sayısı <25.000/mikroL olduğunda (melfalan ve prednizonla kombine kullanıldığında <30.000/ mikroL ise) bortezomib 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, BİEMİB ile tedavi süresince trombosit değerlerini içeren detaylı tam kan sayımlarıyla (CBC) sık 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 Bortezomib 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 VcR-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 virüs reaktivasyonu:

BİEMİB 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 sıklı (sırasıyla %14'e karşılık %4).

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

Hepatit B Virüs (HBV) reaktivasyonu ve enfeksiyonu:

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

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML):

Bortezomib 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 Bortezomib 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, Bortezomib uygulaması kesilmelidir.

Periferik nöropati:

Bortezomib 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 izlenmelidir.

Bortezomibin intravenöz kullanımıyla subkütan kullanımını karşılaştıran 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, bortezomibin intravenöz yoldan uygulandığı önceki çalışmalardan daha düşüktü.

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

Bortezomib'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 düşünülmelidir.

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/postüral 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 bortezomibin bolus infüzyonuyla doğrudan ilişkisi yoktur. Muhtemel bir komponenti otonomik nöropati olsa da bu olayın mekanizması bilinmemektedir. Otonomik

nöropati bortezomib uygulanmasıyla ilişkili olabilir veya bortezomib uygulanması altta yatan diyabetik ya da amiloidotik nöropatiyi alevlendirebilir. Hipotansiyon ile bağlantılı olduğu bilinen ilaçları kullanan senkop 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 semptomimetiklerin uygulanmasını içerebilir. Baş dönmesi, göz kararması, bayılma gibi semptomları olan hastalar tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu (PRES):

Bortezomib 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 (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılmaktadır. Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu görülen hastalarda BİEMİB tedavisi kesilmelidir.

Kalp yetmezliği:

Bortezomib 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:

Bortezomib 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. BİEMİB tedavisine devam etmeden önce yarar/risk oranı değerlendirilmelidir.

Bir klinik çalışmada, relaps olmuş akut myelojenik lösemi için 24 saatlik infüzyon ile verilen yüksek doz sitarabin (günde 2 mg/m²) ile birlikte daunorubisin ve bortezomib 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 BİEMİB 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 bortezomib 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) hücrelerini 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 dispozyonunu 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 bortezomib 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 bortezomib (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. BİEMİB 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)

BİEMİB '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 embriyonel/fötal gelişim üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bortezomibin doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkilerini araştıran hayvan çalışmaları yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). BİEMİB, hastanın klinik durumu BİEMİB ile tedaviyi gerekli kılmıyorsa gebelik döneminde kullanılmamalıdır. BİEMİB 'in gebelik sırasında kullanılması ya da hastanın bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, hastanın fetus 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 BİEMİB alan hastaların, talidomid gebelik önleme programına uymaları gerekmektedir. Daha fazla bilgi için talidomidin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Bortezomibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır

BİEMİB gerekli olmadıkça (tedavinin anneye olan faydasının fetus 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 BİEMİB ile tedavi sırasında bebeklerini emzirmemeleri öğütlenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bortezomib ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BİEMİB 'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta dereceli etkileri olabilir. BİEMİB 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 Lökensefalopati 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, nötropeni, 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 etkiler 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 (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1,000 ila <1/100); seyrek (>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.

BİEMİB 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, benign neoplazma*

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 mikroanjyopati (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 antidiüretik 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 hastalıkları

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*, nevralji*

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

Yaygın olmayan: Tremor, periferik sensorimotor 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, kraniyal 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

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözde şişme*, görmede anormallik*, konjonktivit*,

Yaygın olmayan: Gözde hemoraji*, göz kapağı enfeksiyonu*, şalasyon[#] , 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 içkulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo*

Yaygın olmayan: Disakuzi (tinnitus dahil)[#] , işitmede bozulma (sağırılık dahil sağırılığa kadar olan), kulakta rahatsızlık hissi*

Seyrek: Kulak kanaması, vestibuler 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*, hematom (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 alveoler 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, orofarengeal 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, çeilit, fekal inkontinans, anal sfinkter atonisi, fekaloma*, gastrointestinal ülserasyonlar ve perforasyon*, dişeti hipertrofisi, megakolon, rektal akıntı, orofarengeal kabarcıklar*, dudak ağrısı, periodontit, anal fissür, dışkılama alışkanlığında değişiklik, proktalji, anormal feçes

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatik enzim anormalliği*

Yaygın olmayan: Hepatotoksisite (karaciğer hastalığı dahil), hepatit*, kolestaz

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatomegali, Budd-Chiari sendromu, sitomegalovirüs, karaciğer kanaması, kolelitiyazis

Deri ve deri altı doku hastalıklar

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*, psoriyazis, 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*, proteinüri, 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 hastalıkları

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 flebit*, 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'sında 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 bağlı 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 (VcR-CAP) ile tedavi edilen 240 MCL hastasındaki Bortezomib'in güvenlilik profili rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ile tedavi edilen 242 hastaya karşılık aşağıda belirtilen başlıca farklılıklarla multipl miyelom hastalarında gözlenen güvenlilik profili ile oldukça tutarlıdır. Kombinasyon tedavisinin (VcR-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 Bortezomib'e 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.

VcR-CAP kolundaki ile benzer veya daha yüksek bir insidans ve VcR-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 düşünülen VcR-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 MedDRA versiyon 16 kullanılmıştır.

VcR-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 hastalıkları

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 (sağırlık dahil, sağırlığa kadar olan)

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kardiyak fibrilasyonu (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 (*Clostridium difficile* 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*, ekstremitelerde 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

Vc+M+P kolundaki hastaların %26'sına antiviral profilaksi uygulanmıştır. Vc+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:

VcR-CAP kolundaki 240 hastanın 137'sine (% 57) antiviral profilaksi uygulanmıştır. VcR-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, siklofosfamid, doksorubisin ve prednizon ile kombine Bortezomib (VcR-CAP) alan hastaların % 0,4'ünde (n= 1) oluşmuştur. Hepatit B enfeksiyonlarının genel insidansı, VcR-CAP veya R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda benzerdi (sırasıyla % 0,8 ve % 1,2).

Kombinasyon tedavisinde periferik nöropati:

Multipl Miyelom:

Bortezomib'in 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)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (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; VcDx= BİEMİB, deksametazon; TDx= talidomid, deksametazon; VcTDx= 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:

Bortezomib'in 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

	VcR-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

VcR-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 nöropati, periferik motor nöropati ve periferik sensorimotor nöropati.

Yaşlı MCL hastaları:

VcR-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 VcR-CAP ve R-CHOP'un her ikisi de daha az tolere edilmesine rağmen, ciddi advers olay oranı VcR-CAP gruplarında % 68 iken, R-CHOP grubunda % 42 idi.

Subkütan yoldan uygulanan ile intravenöz yoldan tek ajan olarak kullanılan BİEMİB'in 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 (TÜFAM)'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 güvenilirlik 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 ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01XX32

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 mikroM 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-kB) kontrol eden düzenleyici proteinleri değiştirmek de olmak üzere (bununla kısıtlı olmaksızın) bir dizi yoldan etkiler. Proteazom inhibisyonu hücre siklusunda durma ve apoptozla sonuçlanır. NF-kB, 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 çevresi ile etkileşim yeteneğini etkilemektedir.

Yapılan deneylerde, bortezomibin çeşitli kanser hücresi tiplerine karşı sitotoksik olduğu ve kanser hücrelerinin proteazom inhibisyonunun pro-apoptotik etkilerine normal hücrelerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bortezomib klinik dışı tümör modellerinde, multipl miyelom 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 miyelom hastalarında gözlemlenmiştir.

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelomda klinik etkililik

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom hastalarında melfalan ($9\text{mg}/\text{m}^2$) ve prednizon ($60\text{mg}/\text{m}^2$) ile kombinasyon halinde uygulanan bortezomibin (intravenöz yolla enjekte edilen $1,3\text{mg}/\text{m}^2$) melfalan ($9\text{mg}/\text{m}^2$) ve prednizona ($60\text{mg}/\text{m}^2$) kıyasla progresyona kadar geçen sürede (TTP) iyileşme sağlayıp sağlamadığını belirlemek için 682 hastayı içeren bir prospektif Faz III, uluslararası, randomize (1:1), açık etiketli klinik çalışma (VISTA MMY-3002) yürütülmüştür. Tedavi maksimum 9 döngü (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 Vc+M+P tedavisi sunulmuştur. Medyan takip süresi 16,3 aydır. Nihai sağkalım güncellemesi medyan 60,1 aylık takip süresi ile gerçekleştirilmiştir. BİEMİB tabanlı rejimler dahil olmak üzere takip eden tedavilere rağmen Vc+M+P tedavi grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım yararı gözlenmiştir (HR=0,695; p=0,00043). Vc+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	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Progresyona Kadar Geçen Süre	101 (29)	152 (45)
Olaylar n (%)		
Medyan ^a (%95 GA)	20,7 ay (17,6, 24,7)	15,0 ay (14,1,17,9)
Etkililik sonlanım noktası	Vc+M+P n=344	M+P n=338
Tehlike oranı ^b (%95 GA)	0,54 (0,42,0,70)	
p-değeri ^c	0,000002	
Progresyonsuz sağkalım	135 (39)	190 (56)
Olaylar n (%)		
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*	176 (51,2)	211 (62,4)
Olaylar (ölümler) n (%)		
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	n=337	n=331
popülasyon ^e n = 668		

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
≥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, l'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:

Bortezomib'in 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 (VcDx, n=240) ve vinkristin-doksorubisin-deksametazon (VAD, n=242) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. VcDx 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, VcDx 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, VcDx 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 oranını (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı içerir. Ana etkililik sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: IFM-2005-01 çalışmasının etkililik sonuçları

Sonlanım Noktaları	VcDx	VAD	OR; %95 GA; P değeri ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT popülasyonu)	N=242 (ITT popülasyonu)	
RR (İndüksiyon sonrası)			
*CR+nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); <0,001
% (95 GA)			
RR (Transplant sonrası) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
% (95 GA)			

GA= Güven aralığı; CR= tam cevap; nCR= tama yakın cevap; ITT= tedavi amaçlı; RR= cevap oranı; Vc= Bortezomib; VcDx= Bortezomib, deksametazon; VAD= vinkristin, doksorubisin, deksametazon; VGPR= çok iyi kısmi cevap; 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-Haenszel test değerlerinden alınır.

^b İkinci transplant olan hastalar için ikinci transplanttan sonra cevap oranını gösterir/göstermektedir (VcDx grubunda 42/240 [% 18] ve VAD grubunda 52/242 [% 21])

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

MMY-3010 çalışmasında, talidomid ve deksametazonla kombine Bortezomib (VcTDx, n=130) ile indüksiyon tedavisi ile talidomid-deksametazon (TDx, n=127) tedavisi karşılaştırılmıştır. VcTDx 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).

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

GA= Güven aralığı; CR= tam cevap; nCR= tama yakın cevap; ITT= tedavi amaçlı; RR= cevap oranı; Vc= BİEMİB; VcTDx= BİEMİB, talidomid, deksametazon; TDx= 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, Vc 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 III 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 II tek kollu çalışma.

Faz III 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 analizinin 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 II 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 III (APEX) ve Faz II çalışmalarından hastalık sonuçlarının özeti

	Faz III		Faz III		Faz III		Faz II
	Tüm hastalar		Önceki tedavi basamak sayısı: 1		Önceki tedavi basamak sayısı > 1		Önceki Tedavi Basamak sayısı \geq 2
Zaman ile ilişkili olaylar	V _c n=333 ^a	Dex n=336 ^a	V _c n=132 ^a	Dex n=119 ^a	V _c n=200 ^a	Dex n=217 ^a	V _c 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 [154,281]
1 yıllık sağkalım, % [%95 GA]	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 (%)	V _c n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	V _c n = 128	Dex n = 110	V _c n = 187	Dex n = 202	V _c 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+	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**

PR + MR							
Medyan süre Gün (ay)	242 (8.0)	169 (5.6)	246(8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	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 geçmiş katmanını 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 geçmiş 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

Vc = Bortezomib; Deks = deksametazon

CR = Tam Yanıt; nCR- Tama yakın yanıt

PR = Kısmi Yanıt; MR-.Minimum yanıt

Faz II 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) ulaşmıştır.

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

Bir açık etiketli, randomize, Faz III 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 ≥ 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
Yanıt Değerlendirilebilir Popülasyon	n=73	n=145
4 Siklusta Yanıt Oranı n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
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^b		
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	0.38657	
Progresyonsuz Sağkalım, ay		
8.0	8.0	10.2
(%95 GA)	(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	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 güvenliliğini 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, protokolda 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 Bortezomib'in 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; % 95GA 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 BİEMİB 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 (VcR-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. VcR-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 doksorubisin 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 sağkalımdır. 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 dengelenmiştir: 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. VcR-CAP 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'de sunulmuştur.

Tablo 13: LYM-3002 çalışmasının etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	VcR-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 VcR-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) VcR-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'u 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, VcR-CAP grubunda 30,7 ay ve R-CHOP grubunda 16,1 aydır (Tehlike Oranı [HR]=0,51; p < 0,001). R-CHOP grubuna karşı, VcR-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 VcR-CAP grubunda 42,1 aydır. Genel yanıt oranı süresi VcR-CAP 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 VcR-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 güvenlik gerekliliği görülmemiş ve özellikle BİEMİB 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. BİEMİB, blok 3'de 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 BİEMİB eklendiğinde güvenlilik ile ilgili yeni olaylar gözlenmemiştir. BİEMİB 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 insidanda derece \geq 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'e 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 miyelomlu 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 miyelomlu 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 miyelom 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-ekspresye 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 hidroksilasyonla 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 I 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 \geq 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 güvenlilik 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 embriyo-fetal letalite görülmüştür; ancak maternal olarak toksik dozların altındaki dozlarda doğrudan embriyo-fetal 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 hematopoetik kemik iliği hiposelülaritesi ile 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 güvenlilikle 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 imhası ve Diğer Özel Önlemler bildirilenlerin dışında diğer tıbbi müstahzarlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

BİEMİB antimikrobik prezervatif içermez. Talimatına göre %0.9 NaCl ile sulandırıldığında 25°C'de saklanabilir. Sulandırılmış BİEMİB hazırlandıktan sonra ürün 8 saat içinde uygulanmalıdır. Sulandırılmış materyal orijinal flakonunda veya bir şırınga içinde 8 saate kadar saklanabilir. Normal oda içi ışığına maruz kaldığında sulandırmış materyalin toplam saklama süresi 8 saati geçmemelidir.

Açılmamış flakonlar 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir. Işıktan korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, gri renkli bromobütil kauçuk tıpa üzerinde, mavi renkli Alu-PP flip-off kapak ile kapatılmış, renksiz 10 ml'lik Tip I cam flakon, 1 adet. Bir flakon, 38.5 mg enjeksiyonluk çözelti için toz içerir.

BİEMİB tek-kullanımlık flakon içeren kutular içinde sunulmaktadır.

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

Genel önlemler

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

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

Bortezomibin yanlılıkla intratekal yoldan uygulanmasına bağlı fatal vakalar görülmüştür. BİEMİB 3,5 mg enjeksiyonluk çözelti için toz intravenöz veya subkütan yoldan kullanılmalıdır. BİEMİB intratekal yoldan uygulanmamalıdır.

Sulandırma için talimatlar

BİEMİB bir sağlık personelince sulandırılmalıdır.

İntravenöz uygulama için sulandırma/hazırlama:

Her bir 10 ml'lik BİEMİB, sodyum klorürün 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisinden uygun bir ebatta bir enjektör ile 3,5 ml kullanılarak dikkatli bir şekilde flakon kapağı çıkarılmadan sulandırılmalıdır. Liyofilize tozun çözünmesi 2 dakikadan kısa sürede gerçekleşir.

Sulandırıldıktan sonra her ml çözelti 1 mg bortezomib 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.

Subkütan uygulama için sulandırma/hazırlama:

Her bir 10 ml'lik BİEMİB, sodyum klorürün 9 mg/ml (% 0.9) enjeksiyonluk çözeltisinden uygun bir ebatta enjektör ile 1,4 ml kullanılarak dikkatli bir şekilde flakon kapağı çıkarılmadan 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:

BİEMİB tek kullanımlıktır. Artan çözelti uygun şekilde atılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biem İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad. No: 21

Tandoğan/Ankara

Tel: 0 (312)230 29 29

Faks: 0 (312)230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI

2020/106

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ