

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BORACTİB 3.5mg IV/SC enjeksiyonluk çözelti için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 3.5mg bortezomib (mannitol boronik ester olarak) içerir.

Subkütan enjeksiyon için sulandırılan çözelti 2.5 mg/ml bortezomib içerir.

Intravenöz enjeksiyon için sulandırılan çözelti 1 mg/ml bortezomib içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421) 35.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Beyaz ila kirli beyaz kek veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

65 yaş üzeri ve otolog transplantasyon şansı olmayan multiple myelom hastalarında veya 13.delesyonu saptanan multiple myelom hastalarında çoklu ajanlı kemoterapi şeması yanında ilk basamakta talidomid veya yine uygun kombinasyon kemoterapi şemasıyla BORACTİB (bortezomib) eklenebilir.

Diğer tüm multiple myelom hastalarında en az 2 kür VAD ve/veya melfalan/prednizolon tedavisi sonrası hastalık progresyonu geliştiğinde talidomid veya BORACTİB (bortezomib) tedavileri başlanabilir.

Durumu uygun olan hastalar yüksek doz tedavisi uygulamaları açısından değerlendirilmelidir.

BORACTİB (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

Tedavi kemoterapötik ajanların kullanımı konusunda uzman ve deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve uygulanmalıdır. BORACTİB'in sulandırma işlemi sağlık personeline yapılmalıdır.

BORACTİB 3.5 mg IV/SC enjeksiyonluk solüsyon için toz intravenöz veya subkütan yoldan uygulanabilir.

BORACTİB diğer yollardan uygulanmamalıdır. İntratekal uygulama ölümlü sonuçlanmıştır.

Pozoloji:

Monoterapide önerilen dozaj

BORACTİB'in iki hafta süreyle, haftada iki kez (1, 4, 8 ve 11. günler) olmak üzere 1,3 mg/m²/doz olarak uygulanması ve bunun ardından 10 günlük bir dinlenme dönemi (12-21. günler) bırakılması önerilmektedir. Bu üç haftalık dönem bir tedavi siklusu olarak alınmalıdır. Birbirini izleyen BORACTİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Tam remisyonu doğrulanmış hastaların, tam remisyon doğrulanması sonrası 2 ek siklus daha BORACTİB almaları önerilir. BORACTİB ile tedavi sırasında tam remisyon elde edilemeyen hastaların da toplamda 8 siklus olana kadar BORACTİB ile tedaviye devam etmeleri önerilir.

BORACTİB ile yeniden tedavi konusunda bilgiler kısıtlıdır.

Dozun değiştirilmesi ve tedavinin yeniden başlatılması

Aşağıda belirtildiği gibi, nöropati dışında herhangi bir Evre 3 hematolojik-olmayan ya da Evre 4 hematolojik toksisitenin başlaması durumunda BORACTİB tedavisi bırakılmalıdır (*Bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri*). Toksikite semptomları düzeltildikten sonra, BORACTİB 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 BORACTİB tedavisini sonlandırma düşünülmelidir.

Nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati

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

Tablo 1: BORACTİB ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik duyuşal veya motor nöropati için önerilen* doz değişiklikleri

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

* Faz II ve III multipl myelom çalışmalarındaki doz ayarlamaları ve pazarlama sonrası deneyim temel alınmıştır.

Evrelemede NCI Ortak Toksisite 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur ve önerilen BORACTİB dozuna göre tedavi edilmelidirler. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda BORACTİB ile tedaviye, ilk tedavi siklusunda 0,7 mg/m²'lik azaltılmış dozla başlanarak hastanın toleransına göre 1,0 mg/m²'lik dozlara yükseltilerek ya da 0,5 mg/m²'lik dozlara düşürülerek tedaviye devam edilir (bkz Tablo 2 ve Bölüm 4.4 ve 5.2)

Tablo 2: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için önerilen BORACTİB 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 BORACTİB 0,7 mg/m ² 'ye düşürülebilir. Takip eden sikluslarda hasta toleransına bakılarak doz artışı 1,0 mg/m ² veya doz azalması 0,5 mg/m ² 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 derecede, ciddi) temel alınmıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

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 BORACTİB konsantrasyonlarını azaltabileceğinden ilaç diyaliz prosedüründen sonra uygulanmalıdır (bkz bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BORACTİB'in 18 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasını önerebilecek herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında önerilen dozaj

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

Tablo 3: Önceden tedavi edilmemiş multipl miyelomlu hastalarda melfalan ve prednizonla kombinasyon halinde kullanıldığında BORACTİB için önerilen pozoloji

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

Kombine tedavide ve yeniden kombine tedaviye başlarken doz ayarlamaları

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 noktasında düzelme meydana gelmiş olmalıdır.

Tablo 4: Takip eden sikluslar sırasındaki doz değişiklikleri

Toksosite	Doz değişikliği ya da ertelenmesi
<p><i>Bir siklus sırasında meydana gelen hematolojik toksisite:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Önceki siklusta uzun süreli Evre 4 nötropeni ya da trombositopeni veya kanamayla birlikte seyreden trombositopeni görülmesi halinde• Bir BORACTİB 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• Bir siklusta birkaç BORACTİB dozu verilmediği takdirde (haftada iki defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 3 doz ya da haftada bir defa şeklindeki uygulama sırasında ≥ 2 doz)	<p>Bir sonraki siklusta melfalan dozunu %25 azaltmayı düşünün</p> <p>BORACTİB dozu uygulaması durdurulmalıdır</p> <p>BORACTİB dozu 1 doz seviyesi düşürülmelidir ($1,3 \text{ mg/m}^2$'den 1 mg/m^2'ye ya da 1 mg/m^2'den $0,7 \text{ mg/m}^2$'ye)</p>
<p><i>Evre ≥ 3 hematolojik olmayan toksisiteler</i></p>	<p>BORACTİB tedavisi toksisite semptomlarında Evre 1'e ya da başlangıç noktası temelinde düzelme meydana gelene kadar kesilmelidir. Ardından BORACTİB doz seviyesinde bir azaltma yapılmasıyla tedavi yeniden başlatılabilir ($1,3 \text{ mg/m}^2$'den 1 mg/m^2'ye ya da 1 mg/m^2'den $0,7 \text{ mg/m}^2$'ye) BORACTİB ile ilişkili nöropatik ağrı ve/veya periferik nöropati için BORACTİB tedavisini Tablo 1'de özetlendiği şekilde durdurun ve/veya değiştirin.</p>

Melfalan ve prednizon konusunda daha fazla bilgi için üreticinin ürün bilgisine bakın.

Uygulama şekli:

Intravenöz enjeksiyonla uygulama:

BORACTİB 3.5 mg periferik veya santral intravenöz bir kateterden 3-5 saniyelik bolus enjeksiyon şeklinde ve bunu takiben enjeksiyonluk %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile yıkanarak uygulanır. Birbirini izleyen BORACTİB dozları arasında en az 72 saatlik bir süre bırakılmalıdır.

Subkütan enjeksiyonla uygulama:

BORACTİB 3.5 mg sulandırılmış solüsyonu 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.

BORACTİB'in subkütan olarak uygulanması sonrasında yerel enjeksiyon bölgesi reaksiyonu oluşursa, bir sonraki subkütan uygulamanın ya daha düşük konsantrasyonla yapılması (BORACTİB 3.5 mg sulandırılmış solüsyonu 2.5 mg/ml konsantrasyon yerine 1 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanmalıdır) ya da intravenöz enjeksiyona geçilmesi önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

BORACTİB, borteomib, boron ya da mannitole karşı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Akut diffüz infiltratif pulmoner ve perikardiyal rahatsızlığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu tıbbi ürün mannitol içerir. Ancak kullanım yolu ve dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Intratekal uygulama:

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

BORACTİB intratekal yoldan uygulanmamalıdır.

Gastrointestinal toksisite:

BORACTİB tedavisi çok yaygın sıklıkta, bulantı, diyare, konstipasyon ve kusmaya neden olabilir. Barsak tıkanması vakaları çok az rapor edilmiş olmakla birlikte (bkz bölüm 4.8) konstipasyon şikayeti olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Hematolojik toksisite:

BORACTİB tedavisi çok yaygın olarak hematolojik toksisitelere (trombositopeni, nötropeni ve anemi) neden olur. Bortezomib (intravenöz olarak enjekte edilen) ile deksametazonun karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmasında en sık görülen hematolojik toksisite geçici trombositopeniydi. Gerçekleştirilen bir faz 2 çalışmasında trombositlerin her bir Bortezomib tedavi siklusunun 11. gününde en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Faz 2 çalışmasının devam çalışması da dahil kümülatif trombositopeniye ilişkin bir kanıt bulunamamıştır. Ölçülen ortalama en düşük trombosit sayısı yaklaşık olarak başlangıcın %40'ı düzeyinde olmuştur. İleri evre multipl myelomu olan hastalarda trombositopeninin şiddeti tedavi öncesi değerlerle 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 hastarın yalnızca %14'ünün trombosit sayısı çalışma sırasında 25×10^9 /L düzeyine veya altına indi. Trombosit sayımları her bir BORACTİB dozundan önce izlenmelidir. Trombosit sayısı <25.000/mikroL olduğunda (melfalan ve prednizonla kombine kullanıldığında <30.000/ mikroL olduğunda) BORACTİB tedavisi durdurulmalı ve azaltılmış bir dozda tekrar başlatılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Tedavinin potansiyel yararları risklerine karşı özellikle orta ve ciddi trombositopeni ve kanama risk faktörlerine karşı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Bundan dolayı, BORACTİB ile tedavi süresince trombosit degerlerini içeren ayırıcı tam kan sayımı (CBC) sık sık takip edilmelidir.

Herpes zoster virus reaktivasyonu:

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

Periferik nöropati:

BORACTİB tedavisi, çok yaygın olarak başlıca duyuşal olan periferik bir nöropatiye neden olur. Ancak, duyuşal periferik nöropati ile birlikte veya olmaksızın ciddi motor nöropati olguları da bildirilmiştir. Tedavinin erken dönemlerinde periferik nöropati 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 kullanımı karşılaştırılan faz 3 çalışmasında, Evre 2 ya da daha şiddetli periferik nöropati olay sıklığı subkütan enjeksiyon grubunda %24 iken, intravenöz enjeksiyon grubunda %41 idi ($p=0.0124$). Evre 3 ya da daha şiddetli periferik nöropati olay sıklığı ise subkütan enjeksiyon grubunda %6 iken, intravenöz enjeksiyon grubunda %16 olarak bulundu ($p=0.0264$). MMY-3021 çalışmasında intravenöz yoldan uygulanan Bortezomib ile görülen tüm evrelerdeki periferik nöropati insidansı, BORACTİB'in intravenöz yoldan uygulandığı önceki çalışmalardan daha düşüktü.

Yeni bir periferik nöropati ya da periferik nöropatide kötüye gidiş yaşayan hastalarda nörolojik değerlendirme yapılmalıdır; BORACTİB dozunda, tedavi şemasında veya uygulama yolunun subkütana değiştirilmesi şeklinde değişiklik yapılması gerekli olabilir (bkz bölüm 4.2). Bortezomib (intravenöz olarak uygulanan) ile deksametazonu karşılaştıran faz 3 multipl myelom araştırmasında, \geq Evre 2 periferik nöropati bulunan hastaların %51'inde destek tedavisi ve diğer tedavilerle periferik nöropatinin düzeldiği ya da iyileştiği bildirilmiştir. Faz 2 Bortezomib (intravenöz olarak uygulanan) araştırmalarında, periferik nöropati nedeniyle tedaviyi bırakan ya da \geq Evre 3 periferik nöropatisi olan hastaların %71'inde düzelme ya da iyileşme olduğu bildirilmiştir.

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

Konvülsiyonlar:

Yaygın olmayan bir şekilde daha önceden konvülsiyon ya da epilepsi anamnezi olmayanlarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Konvülsiyon açısından herhangi bir risk faktörü olan 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 hastaların veya tekrarlayan diyare ya da kusmaya bağlı dehidrate olan hastaların tedavisi sırasında dikkatli davranılmalıdır. Ortostatik/postural hipotansiyon tedavisi, antihipertansif ilaç tedavilerinin ayarlanmasını, hidrasyonu ve mineralokortikoidler ve/veya semptomimetiklerin uygulanmasını içerebilir. Baş dönmesi, göz kararması, bayılma gibi semptomları olan hastalar tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES):

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

Faz 3 randomize kontrollü karşılaştırmalı çalışmada Bortezomib (intravenöz olarak enjekte edilen) grubundaki kalp yetmezliği sıklığı deksametazon grubunda görülenlerle benzer bulunmuştur. 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. Ek tanı testleri belirlemek ve 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. BORACTİB 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 eşzamanlı uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

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 BORACTİB ile tedavi edilmelidir ve toksisiteler açısından yakından izlenmelidir (bkz bölüm 4.2 ve 5.2)

Hepatik olaylar:

Birlikte oklu 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 BORACTİB tedavisinin kesilmesi ile birlikte geri dönüşümlü olabilir (bkz bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu:

Bortezomibin sitotoksik bir ajan olması ve malign hücreleri 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 immunokompleks aracılı reaksiyonlar:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün 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 (CI₉₀[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 etkisinin değerlendirildiği bir ilaç- ilaç etkileşimi çalışmasında, 17 hastadan elde edilen veriler temelinde, borteomibin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etki söz konusu değildi.

Borteomibin farmakokinetiğine, güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin etkisinin değerlendirildiği bir ilaç- ilaç etkileşimi çalışmasında, 6 hastadan elde edilen veriler temelinde borteomibin EAA değerinde %45'lik bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu nedenle BORACTİB ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımı, etkinlikte 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, borteomibin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etki söz konusu değildi.

Melfalan-prednizonun borteomib üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir ilaç- ilaç etkileşimi çalışması 21 hastadan elde edilen veriler temelinde borteomibin 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. BORACTİB tedavisi sırasında oral antidiyabetik ajanlar kullanan hastalarda kan glukoz düzeylerinin yakından izlenmesi ve antidiyabetik ilaçlarının dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon):

Gebelikte borteomibe maruz kalmayla ilgili klinik bir veri bulunmamaktadır. Hastalara, gebeliği önlemek için etkili kontraseptif önlemler kullanmaları öğütlenmelidir. BORACTİB'i kullanırken veya tedaviden 3 ay sonrasına kadar hem erkek hem de kadın hastalar doğum kontrolüyle ilgili tüm önlemleri aldıklarından emin olmalıdırlar.

Gebelik dönemi:

Bortezomibin teratojenik potansiyeli tam olarak araştırılmamıştır.

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

BORACTİB ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır (bkz. bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BORACTİB'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta dereceli etkileri olabilir. BORACTİB 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.

4.8.İstenmeyen etkiler**Güvenlilik profili özeti**

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

Bortezomib ile tedavi sırasında yaygın olmayan bir şekilde bildirilen ciddi advers etkiler arasında kalp yetmezliği, tümör lizis sendromu, pulmoner hipertansiyon, geri dönüşümlü posterior

lökoensefalopati sendromu, akut diffüz pulmoner hastalıklar ve nadiren de otonom nöropati bulunmaktadır.

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkiler araştırmacılarca BORACTİB ile nedensellik ilişkisi olarak ilişkili ya da ilişkili olması muhtemel olarak değerlendirilenlerdir. Advers etkiler 2.606'sı 1,3 mg/m² dozda bortezomib ile tedavi uygulanan 3.628 hastalık entegre bir veri setinden alınmıştır. Bortezomib uygulanan bu 2.606 hastanın dağılımı aşağıdaki şekildedir:

- Bortezomibin tek intravenöz ajan olarak kullanıldığı 2.068 multipl myelomlu hasta
- Bortezomibin melfalan ve prednizonla kombine olarak intravenöz yoldan kullanıldığı 369 multipl myelomlu hasta
- Bortezomibin subkütan yoldan tek ajan olarak kullanıldığı 147 multipl myelomlu hasta
- Bortezomibin tek intravenöz ajan olarak kullanıldığı 22 B-hücreli kronik lenfositik lösemili (KLL) hasta

BORACTİB toplamda 2.584 multipl myelomlu hastanın tedavisinde kullanılmıştır.

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 MedRA versiyon 13.1 kullanılmıştır. Listede klinik çalışmalarda görülmemesine rağmen pazarlama sonrası deneyim sırasında görülen advers reaksiyonlar da yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Herpes zoster (vücuda yayılmış ve oftalmik dahil), pnömoni*, herpes simplex*, fungal enfeksiyon*

Yaygın olmayan: Sepsis*, bronkopnömoni, herpes virüs enfeksiyonu*, bakteriyemi (stafilokoklara bağlı olanlar dahil), hordeolum, influenza, selülit, tıbbi cihazla ilişkili enfeksiyon, cilt enfeksiyonu*, kulak enfeksiyonu*, diş enfeksiyonu*

Seyrek: Menenjit (bakteriyel dahil), Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, erizipel, genital herpes, Stafilokok enfeksiyonu, tonsillit, varisella, mastoidit, post viral halsizlik sendromu, progresif multifokal lökoensefalopati

İyi ve kötü huylu tümörler (Kistler ve Polipler dahil)

Yaygın olmayan: Malign neoplazm

Seyrek: Plazmasitik lösemi, renal hücreli karsinoma, kitle, mikozis fungoides, benin neoplazm

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni*, nütropeni*, anemi*, lökopeni*

Yaygın: Lenfopeni*

Yaygın olmayan: Pansitopeni*, febril nütropeni*, koagülopati*, lökositoz*, lenfadenopati

Seyrek: Hiperviskozite sendromu, trombositopenik purpura*, kan hastalıkları, hemorajik diyatez, lenfositik infiltrasyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite*

Seyrek: Anafilaktik ok, tip-III immün-kompleks aracılı reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertiroidizm*, düzensiz antidüretik hormon (ADH) sekresyonu

Seyrek: Cushing sendromu*, hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Elektrolit dengesizliği*, dehidrasyon, enzim anormalliği*, hiperürisemi*

Yaygın olmayan: Tümör lizis sendromu, sağlıklı olamama*, hipoglisemi*, hiperglisemi, hipoproteinemi*, sıvı retansiyonu, hipovolemi

Seyrek: Asidoz, sıvı yüklenmesi, hipokloremi*, diyabetes mellitus*, hiperproteinemi*, hipöürisemi*, metabolik hastalık, vitamin B kompleks eksikliği, vitamin B12 eksikliği, gut, hiperamonemi*, iştah artması, alkol intoleransı

Psikiyatrik hastalıklar

<i>Yaygın:</i>	Mizaçta değişiklik*, anksiyete bozukluğu*, uyku bozukluğu*
<i>Yaygın olmayan:</i>	Mental bozukluk*, halüsinasyon, konfüzyon*, huzursuzluk
<i>Seyrek:</i>	İntihar düşünceleri*, psikotik bozukluk*, anormal rüyalar, ayarlama bozukluğu, deliryum, libido azalması

Sinir Sistemi hastalıkları

<i>Çok yaygın:</i>	Periferik nöropati*, periferik sensör nöropati, disestezi*, nöralji*, baş ağrısı*
<i>Yaygın:</i>	Periferik motor nöropati, polinöropati, bilinç kaybı (bayılma dahil), baş dönmesi*, tat alma duyusunda bozukluk*, letarji
<i>Yaygın olmayan:</i>	İntrakranial hemoraji*, tremor, periferik sensörimotor nöropati, ataksi*, diskinezi*, hafıza bozukluğu*, ensefalopati*, denge bozukluğu, nörotoksisite, presenkop, post-herpetik nöralji, konuşma bozukluğu*, huzursuz bacak sendromu, migren, siyatik, dikkat bozukluğu, anormal refleksler*, parosmi
<i>Seyrek:</i>	Beyin ödemi, serebral hemoraji, transient iskemik atak, otonom sinir sistemi dengesizliği, otonom nöropati, konvülsiyon, kraniyal palsi* paralizisi*, parezi*, beyin kökü sendromu, serebrovasküler bozukluk, sinir kökü lezyonu, psikomotor hiperaktivite, spinal kord kompresyonu, kognitif bozukluklar, motor disfonksiyon, sinir sistemi hastalığı, radikülit, saçma sapan konuşma, hipotoni

Göz hastalıklar

<i>Yaygın:</i>	Gözde şişme*, görmede anormallik*, konjonktivit*, göz kuruluğu*
<i>Yaygın olmayan:</i>	Gözde hemoraji*, göz kapağı enfeksiyonu*, göz enflamasyonu*, oküler hiperemi, diplopi, gözde iritasyon*, göz ağrısı, lakrimasyonda artış, gözde akıntı
<i>Seyrek:</i>	Korneal lezyon*, ekzoftalmi, retinit, skotom, göz hastalığı (göz kapağı dahil), kazanılmış dakriyoadenit, fotofobi, fotopsi, optik nöropati, değişik derecelerde görme bozukluğu (körlüğe kadar gidebilen)*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

<i>Yaygın:</i>	Vertigo*
<i>Yaygın olmayan:</i>	İşitmede bozulma (sağırılık dahil sağırlığa kadar olan), disakuzi*, tinnitus*, kulakta rahatsızlık hissi*

Seyrek: Kulak kanaması, kulak hastalıkları

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kalp yetmezliği*, taşikardi*

Yaygın olmayan: Kardiyopulmoner arest*, kalp fibrilasyonu (atriyal fibrilasyon dahil), aritmi*, çarpıntı, anjina pectoris, perikardit, kardiyomiyopati*, ventiküler disfonksiyon*, bradikardi

Seyrek: Atriyal flutter, miyokard enfarktüsü*, atrioventriküler blok*, kardiyovasküler hastalık (kardiyojenik şok dahil), Torsade de pointes, anstabil anjina, koroner arter yetmezliği, sol ventriktül yetmezliği, mitral kapak yetersizliği, sinüs aresti

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon*, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon*

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu*, hemoraji*, trombofilebit (yüzeysel olan dahil), dolaşım kolapsı (hipovolemik şok dahil), filebit, yüzde kızarma, hematom*, periferik dolaşım zayıflaması, sıcak basmaları, vaskülit, solukluk

Seyrek: Periferik embolizm, lenfödem, eritromelalji, vazodilatasyon, ven diskolarasyonu, venöz yetmezlik

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne*, burun kanaması, üst/alt solunum yolu enfeksiyonu*, öksürük*

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm, plevral effüzyon, pulmoner ödem (akut dahil), bronkospazm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı*, hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, solunum yolu konjesyonu*, hipoksi, plörezi*, pulmoner fibrozis, hıçkırık, rinore, disfoni, hırıltılı solunum

Seyrek: Solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu, apne, pnömotoraks, atelektazi, hemoptizi, hiperventilasyon, ortopne, taşipne, pnömoni, respiratuvar alkalöz, hipokapni*, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyonu, boğazda gerginlik, boğazda kuruma, bronşiyal hiperaktivite, üst solunum yolunda sekresyon artışı, boğazda tahriş

Gastrointestinal hastalıkları

- Çok yaygın:* Kusma, diyare*, mide bulantısı, konstipasyon, karın ağrısı (mide-bağırsak sistemi ağrısı dahil)*
- Yaygın:* Gastrointestinal hemoraji (mukozal olanlar dahil*, dispepsi, stomatit*, abdominal gerginlik, orofarengeal ağrı*, karında rahatsızlık hissi, ağız hastalığı*, gaz
- Yaygın olmayan:* Pankreatit (kronik dahil), hematemez, dudaklarda şişme*, oral ülserasyon*, ileus*, enterit*, gastrit*, dişeti kanaması, gastroözofageal reflü hastalığı*, gastrointestinal enflamasyon*, disfaji, iritabl bağırsak sendromu, özofajit, gastrointestinal hastalık, öğürtü, gastrointestinal motilite bozukluğu*' tükürük bezleri hastalığı*, orofarengeal sıvı kabarcıkları*
- Seyrek:* Akut pankreatit, peritonit*, dilde ödem*, assit, çecilt, fekal inkontinans, anal sfinkter atonisi, fekaloma, rektal akıntı, dudak ağrısı, periodontit, anal fissür, dışkılama alışkanlığında değişiklik, proktalji, anormal feçes

Hepato-bilier hastabklar

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

Deri ve deri- altı doku hastalıkları

- Çok yaygın:* Döküntü*
- Yaygın:* Ürtiker, kaşıntı*, eritem, dermatit*, kuru cilt
- Yaygın olmayan:* Akut febril nötrofilik dermatoz, toksik deri ertipsiyonu, saç hastalığı* peteşi, ekimoz, deri lezyonu, purpura, deri nodülü*, psoriyazis, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, hiperhidrozis, gece terlemesi, akne*, kanlı sıvı kabarcıkları, pigmentasyon bozukluğu*, tırnak bozukluğu
- Seyrek:* Eritema multiforme, deri reaksiyonu, Jessner lenfositik infiltrasyon, subkütan hemoraji, Livedo retikularis, deride indurasyon, kabarcıklanma, soğuk terleme, papül, fotosensitivite reaksiyonu, sebore, deri hastalığı

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

<i>Çok yaygın:</i>	Kas-iskelet ağrısı*
<i>Yaygın:</i>	Kas spazmları*, ekstremitelerde ağrı, kas zayıflığı
<i>Yaygın olmayan:</i>	Kas seyirmesi, eklem şişmesi, artrit*, eklem sertliği, miyopati* ağırlık hissi
<i>Seyrek:</i>	Rabdomiyoliz,-temporo-mandibüler eklem sendromu, fistül, eklemlerde şişlik, çene kemiğinde ağrı, kemik hastalığı, daktilit, sinoviyal kist

Böbrek ve idrar hastalıkları

<i>Yaygın:</i>	Renal bozukluk*, kronik böbrek yetmezliği*
<i>Yaygın olmayan:</i>	Akut böbrek yetmezliği, idrar yolu enfeksiyonu*, hematüri*, üriner retansiyon, dizüri*, işeme bozukluğu*, proteintüri, azotemi, oligüri*, pollaküri
<i>Seyrek:</i>	Renal kolik, mesane iritasyonu, idrar kokusunda anormallik

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

<i>Yaygın olmayan:</i>	Vajinal kanama, genital ağrı* erektil disfonksiyon, testis hastalığı*
<i>Seyrek:</i>	Prostatit, kadınlarda meme hastalığı, epididimal gerginlik, epididimit, pelvik ağrı, vulva ülserasyonu

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

<i>Seyrek:</i>	Aplazi, gastrointestinal malformasyon, ihtiyozis
----------------	--

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda azalma

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi*, vücut ağırlığında artış, C-reaktif proteinde artma

Seyrek: Megakoryosit sayısında azalma, PO₂ artışı, kan bikarbonatında azalma, kan kreatininde artış*, elektrokardiyografide anormallikler, INR anormalleşmesi, beta 2 mikroglobulin düzeylerinde yükselme, kan kreatininde azalma, sitomegalovirüs testinde pozitifleşme, mide pH'sında azalma, trombosit agregasyonunda artış, troponin I düzeyinde yükselme, kan testosteron düzeyinde azalma, idrarda protein pozitifliği, serum ferritin düzeyinde yükselme, idrar pH'sında yükselme

Yaralanma ve zehirlenmeler

Yaygın olmayan: Düşme, kontüzyon

Seyrek: Kafatası kırığı, transfüzyon reaksiyonu, sertlikler*, yüzde yaralanma, eklem yaralanması, laserasyon, işleme bağılı ağrı, radyasyon yaralanması*

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Seyrek: Makrofaj aktivasyonu

* MedDRA terminolojisine göre birden fazla yerde sınıflandırılmış

Pazarlama sonrası görülen advers reaksiyon

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması:

Herpes zoster virüsü reaktivasyonu:

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.

Subkütan yoldan uygulanan ile intravenöz yoldan tek ajan olarak kullanılan borteomibin güvenlilik profilinde hatırı sayılır 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 yerel 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 hastalarda 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar

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) etkileyerek nihayetinde kanser hücrelerinin ölümüne yol açar.

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

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

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

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelomda klinik etkililik

Daha önce tedavi edilmemiş multipl miyelom hastalarında melfalan (9 mg/m²) ve prednizon (60 mg/m²) ile kombinasyon halinde uygulanan bortezomibin (intravenöz yolla enjekte edilen 1,3 mg/m²) melfalan (9 mg/m²) ve prednizona (60 mg/m²) kıyasla progresyona kadar geçen sürede (TIP) iyileşme sağlayıp sağlamadığını belirlemek için 682 hastayı içeren bir prospektif Faz III, uluslararası, randomize (1:1), açık etiketli klinik çalışma (VISTA) 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. Hastalar vakaların %63/%25/%8'inde IgG/IgA/Hafif zincir miyelomu, 105 g/L medyan hemoglobin ve 221,5 x 10⁹/1 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. Bortezomib 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 5'de sunulmuştur.

Tablo 5: VISTA çalışmasında nihai sağkalım güncellemesini takiben etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	Vc+ M+ P N=344	M+P N=338
Progresyona Kadar Geçen Süre		
Olaylar n (%)	101 (29)	152 (45)
Medyan ^a (%95 CI)	20,7 ay (17.6, 24.7)	15,0 ay (14.1, 17.9)
Tehlike oranı ^b (%95 CI)	0,54 (0.42, 0.70)	
p-değeri ^c	0.000002	
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar n (%)	135 (39)	190 (56)

Medyan ^a (%95 CI)	18,3 ay (16.6, 21.7)	14,0 ay (11.1, 15.0)
Tehlike oranı ^b (%95 CI)	0,61 (0.49, 0.76)	
p-değeri ^c	0.00001	
Genel sağkalım		
Olaylar (ölümler) n (%)	176 (51.2)	211 (62.4)
Medyan ^a (%95 CI)	56,4 ay (52.8, 60.9)	43,1 ay (35.3, 48.3)
Tehlike oranı ^b (%95 CI)	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	n= 336	n= 331
Popülasyon ^g n=667		
> =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)

Etkililik sonlanım noktası	Vc+ M+ P N=344	M+P N=338
Medyan ^a (%95 CI)	27,0 ay (24.7, 31.1)	19,2 ay (17.0, 21.0)
Tehlike oranı ^b (%95 CI)	0.557 (0.462, 0.671)	
p-değeri ^c	< 0.000001	

^a Kaplan-Meier tahmini

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

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

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

^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.

CI = Güven Aralığı

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 gösteren, hastalığı nükseden veya refrakter multipl miyelom 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 6) 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 6: 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 ≥ 2		
Zaman ile ilişkili olaylar	B _r n= 333 ^a	Dex n= 336 ^a	B _r n= 132 ^a	Dex n= 119 ^a	B _r n= 200 ^a	Dex n= 217 ^a	B _r n= 202 ^a
TTP, gün [%95 CI]	189 ^b [148,211]	106 ^b [86,128]	212 ^d [188,267]	169 ^d [105,191]	148 ^b [129,192]	87 ^b [84,107]	210 ^b [154,281]
1 aylık sağkalım, % [%95 CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
En iyi yanıt (%)	B _r n= 315 ^c	Dex n= 312 ^c	B _r n= 128	Dex n= 110	B _r n= 187	Dex n= 202	B _r n= 193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12(6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25(13)	1 (<1)	(10)**

CR + nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29(26) ^d	64(34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Medyan süre Gün (ay)	242 (8.0)	169(5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (41)	385*
Yanıt verme süresi CR + PR (gün)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyon

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

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

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

CI = Güven Aralığı

B_r = 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 yanıt almış veya daha iyi yanıt (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 tek başına bortezomib ajanının 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 7).

Tablo 7: Bortezomibin subkütan ve intravenöz uygulamalarını karşılaştıran etkililik analizlerinin özeti

	Bortezomib intravenöz kolu	Bortezomib subkütan kolu
Yanıtı Değerlendirilebilir	n=73	n=145
Popülasyon		
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		
TTP, ay	9.4	10.4
(%95 CI)	(7.6, 10.6)	(8.5, 11.7)
Tehlike oranı (%95 CI) ^c	0.839 (0.564, 1.249)	

p- değeri ^d	0.38657	
Progresyonsuz Sağkalım, ay	8.0	10.2
(%95 CI)	(6.7, 9.8)	(8.1, 10.8)
Tehlike oranı (%95 CI) ^c	0.824 (0.574, 1.183)	
p- değeri ^d	0.295	
1 yıllık Sağkalım (%)^e	76.7	72.6
(%95 CI)	(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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

Bortezomibin multipl myelom hastalarında 1,0 mg/m² ve 1,3 mg/m²'lik tek veya tekrarlanan intravenöz dozlarından sonra ortalama dağılım hacmi 1659-3294 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 mikrozomları ve insan cDNA-eksprese sitokrom P450 izozimleri ile yapılan *in vitro* araştırmalar, bortezomibin birincil olarak sitokrom P450, 3A4, 2C19 ve 1A2 enzimleri aracılığıyla oksidatif olarak metabolize edildiğini göstermektedir. Bortezomibin CYP 206 ve 2C9 enzimleri ile metabolizması ikincildir. 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 borteomib 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 borteomib uygulanmıştır. Borteomibe maruz kalım (doza göre normalize edilmiş EAA ve C_{maks}) tüm gruplarda karşılaştırılabilir nitelikteydi (bkz bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Borteomib, 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. Borteomibin *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.

Borteomib 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 borteomibin 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; periferik kan hücrelerinde azalmalar, lenfatik dokuda atrofi ve hematopoietik kemik iliği hiposellüleritesi ile sonuçlanacak şekilde hematopoietik organlar; duysal sinir

aksonlarını da içerecek şekilde periferal nöropati (maymunlarda, farelerde ve köpeklerde); böbreklerde hafif değişiklikler. Tüm bu hedef organlarda tedavi bırakıldığından kısmi ya da tam iyileşme görülmemiştir.

İnsanlarda ilişkisi bilinmemesine rağmen, yapılan hayvan çalışmalarına göre borteomib 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 İmhası ve Diğer Özel Önlemler bildirilenlerin dışında diğer tıbbi müstahzarlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

BORACTİB antimikrobik prezervatif içermez. Talimatına göre sulandırıldığında 25°C'de saklanabilir. % 0.9 Sodyum Klorür çözeltisi ile sulandırılmış BORACTİB 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 sulandırılmış 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

Polipropilen başlıklı alüminyum kapakla kapatılmış ve bromobütül kauçuk tıpalı 10ml'lik renksiz cam flakon (tip I).

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

Genel önlemler

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

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

BORACTİB'in yanlışlıkla intratekal yoldan uygulanmasına bağlı fatal vakalar görülmüştür. BORACTİB 3,5 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz intravenöz veya subkütan yoldan kullanılmalıdır.

BORACTİB bir sağlık personeline sulandırılmalıdır.

İntravenöz uygulama için sulandırma/hazırlama:

Her bir 10 ml'lik BORACTİB, sodyum klorürün 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisinden 3,5 ml kullanılarak sulandırılmalıdır. Liyofilize tozun çözünmesi 2 dakikadan kısa sürede gerçekleşir. Sulandırıldıktan sonra her ml çözelti 1 mg borteomib içerir. Sulandırılmış çözelti berrak ve renksizdir; pH'sı 4 ile 7 arasındadır.

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

Subkütan uygulama için sulandırma/hazırlama

Her bir 10 ml'lik BORACTİB, sodyum klorürün 9 mg/ml (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisinden 1,4 ml kullanılarak sulandırılmalıdır. Liyofilize tozun çözünmesi 2 dakikadan kısa sürede gerçekleşir.

Sulandırıldıktan sonra her ml çözelti 2,5 mg borteomib içerir. Sulandırılmış çözelti berrak ve renksizdir; pH'sı 4 ile 7 arasındır.

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:

BORACTİB tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış ilaç ya da artık maddeler yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Atıklar

Ürünün atıklarının yanısıra seyreltilmesi ve uygulanmasında kullanılan tüm malzemeler, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” nin tehlikeli atıkların ortadan kaldırılmasıyla ilgili gereklerine göre, sitostatik ajanlar için uygulanan standart hastane prosedürlerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis Group PTC ehf adına Actavis İlaçları A.Ş.
Şişli-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/600

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ