ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml флакон инжекционен разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб (bortezomib) (като манитол боронов естер).

Един флакон с 1 ml инжекционен развтор съдържа 2,5 mg бортезомиб.
Един флакон с 1,4 ml инжекционен развтор съдържа 3,5 mg бортезомиб.

След разреждане, 1 ml от инжекционния разтвор за интравенозно приложение съдържа 1 mg бортезомиб.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър безцветен разтвор със стойност на pH 4,0-7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бортезомиб Accord като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон е показан за лечение на прогресиращ мултиплен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне един вид предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с мелфалан и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са неподходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с дексаметазон или с дексаметазон и талидомид е показан за индукционно лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом, които не са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Бортезомиб Accord трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на онкологични пациенти. Бортезомиб Accord може да се прилага от медицински специалист с опит при употребата на химиотерапевтични средства. Бортезомиб Accord трябва да се приготвя от медицински специалист (вж. точка 6.6).

Дозировка при лечение на прогресиращ мултиплен миелом (пациенти, които са получили поне едно предшестващо лечение)

Монотерапия

Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителнатадоза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл.

Препоръчително е пациентите да получат 2 цикъла с бортезомиб след потвърждаване на пълен отговор. Препоръчва се също пациентите с отговор, които не са постигнали пълна ремисия да получават общо 8 цикъла лечение с бортезомиб. Между две последователни дози бортезомиб трябва да изминат поне 72 часа.

Адаптиране на дозата по време на лечението и повторно въвеждане на лечение при монотерапия

Лечението с бортезомиб трябва да бъде спряно при поява на всяка нехематологична токсичност от Степен 3 или всяка хематологична токсичност от Степен 4, с изключение на невропатия, както е изложено по-долу (вж. също точка 4.4). След отзвучаване на симптомите на токсичност, лечението с бортезомиб може да бъде започнато отново с доза, намалена с 25% (1,3 mg/m^2 намалена до 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 намалена до 0,7 mg/m^2). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при най-ниската доза, трябва да се обмисли преустановяване на лечението с бортезомиб, освен ако ползата от лечението надвишава значително рисковете.

Невропатична болка и/или периферна невропатия

Пациентите, които имат свързана с бортезомиб невропатична болка и/или периферна невропатия следва да бъдат третирани както е показано в Таблица 1 (вж. точка 4.4). Пациентите с предшестваща тежка невропатия трябва да бъдат лекувани с бортезомиб само след внимателна оценка риск/полза.

Таблица 1: Препоръчвано модифициране на дозата при невропатия, свързана с Бортезомиб Accord*

Тежест на невропатията	**Модифициране на дозата**
Степен 1 (асимптоматична; загуба на дълбоки сухожилни рефлекси или парестезия) без болка или загуба на функция	Не
Степен 1 с болка или Степен 2 (умерени симптоми; ограничава инструменталните ежедневни дейности (ADL)**)	Намаление на Бортезомиб Accord до 1,0 mg/m^2 или Промяна на схемата на лечение на Бортезомиб Accord на 1,3 mg/m^2 веднъж седмично
Степен 2 с болка или Степен 3 (тежки симптоми; ограничава ежедневните дейности по самообслужване ADL***)	Спиране на лечението с Бортезомиб Accord, докато симптомите на токсичност не отзвучат. Когато токсичността отзвучи, повторно въвеждане на лечение с Бортезомиб Accord и намаляване на дозата до 0,7 mg/m^2 веднъж седмично.
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка автономна невропатия	Прекратяване на лечението с Бортезомиб Accord

* Основава се на модифициране на дозата при проучвания на мултиплен миелом, фаза II и III и постмаркетинговия опит. Степенуването е в съответствие с Общите критерии и терминология на нежеланите събития (CTCAE) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ, версия 4.0.

** *Инструментални ежедневни дейности:* отнася се за приготвяне на храна, пазаруване на храни или дрехи, използване на телефон, работа с пари и др.;

*** *Ежедневни дейности по самообслужване:* отнася се за къпане, обличане и събличане, хранене, използване на тоалетната, приемане на лекарствени продукти и незалежаване на легло.

Комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Пегилираният липозомен доксорубицин се прилага в доза 30 mg/m^2 на ден 4 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord като 1 часова интравенозна инфузия след приложението на Бортезомиб Accord.
Може да се приложат до 8 цикъла комбинирано лечение, стига заболяването да не прогресира и пациентите да понасят лечението. Пациентите, постигнали пълен отговор, може да продължат с още поне 2 цикъла след първите данни за пълен отговор, дори ако това налага повече от 8 цикъла. Пациентите, чиито нива на парапротеин продължават да се понижават и след 8 цикъла, също може да продължат, стига да понасят лечението и да продължават да имат отговор.

За допълнителна информация относно пегилирания липозомен доксорубицин, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Комбинация с дексаметазон
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Дексаметазон се прилага перорално в доза от 20 mg на ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.
Пациентите, постигнали отговор или стабилизиране на заболяването след 4 цикъла от комбинираното лечение, може да продължат да приемат същата комбинация за не повече от 4 допълнителни цикъла.
За допълнителна информация относно дексаметазон, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Адаптиране на дозата при комбинирана терапия при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом
За коригиране на дозата Бортезомиб Accord при комбинирана терапия, следвайте указанията, описани в монотерапия по-горе.

<u>Дозировка при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки</u>

Комбинирана терапия с мелфалан и преднизон
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в комбинация с перорално приложени мелфалан и преднизон, както е показано в Таблица 2. Един 6-седмичен период се счита за лечебен цикъл. В цикли 1-4 Бортезомиб Accord се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32, а в цикли 5-9, веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Мелфалан и преднизон трябва да се прилагат перорално на ден 1, 2, 3 и 4 през първата седмица на всеки лечебен цикъл с Бортезомиб Accord.
Прилагат се девет лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Таблица 2: Препоръчвана дозировка за Бортезомиб Accord, прилаган в комбинация с мелфалан и преднизон

Бортезомиб Accord два пъти седмично (цикли 1-4)												
Седмица	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1	--	--	Ден 4	Ден 8	Ден 11	Период на почивка	Ден 22	Ден 25	Ден 29	Ден 32	Период на почивка
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--	--	Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка
Бортезомиб Accord веднъж седмично (цикли 5-9)												
Седмица	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1	--	--	--	Ден 8		Период на почивка	Ден 22	--	Ден 29	--	Период на почивка
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--		Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка

Bz = Бортезомиб Accord; M = мелфалан, P = преднизон

Адаптиране на дозата по време на лечение и повторно лечение с комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:

- броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 70x10^9/l, а абсолютният брой на неутрофилите трябва да е ≥ 1,0x10^9/l
- нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до степен 1 или до изходно ниво.

Таблица 3: Промяна на дозите по време на последователни цикли на терапията с Бортезомиб Accord в комбинация с мелфалан и преднизон:

Токсичност	**Промяна или отлагане на дозата**
Хематологична токсичност по време на един цикъл: • Ако в предходния цикъл се наблюдава продължителна неутропения степен 4 или тромбоцитопения или тромбоцитопения с кървене	Да се предвиди намаляване на дозата мелфалан с 25% в следващия цикъл
• Ако броят на тромбоцитите е ≤ 30 × 10^9/l или абсолютния брой на неутрофилите е ≤ 0,75 x 10^9/l в деня за прилагане на дозата Бортезомиб Accord (различен от ден 1)	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати
• Ако са пропуснати няколко дози Бортезомиб Accord в един цикъл (≥ 3 дози при приложение два пъти седмично или ≥ 2 дози при приложение веднъж седмично)	Дозата Бортезомиб Accord трябва да се намали с едно дозово ниво (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2)
Нехематологична токсичност степен ≥ 3	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до степен 1 или до изходно ниво. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб Accord с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или

Токсичност	Промяна или отлагане на дозата
	от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2). При невропатична болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или при периферна невропатия, прекрати и/или промените дозата Бортезомиб Accord, както е посочено в Таблица 1.

За допълнителна информация относно мелфалан и преднизон вижте съответните кратки характеристики на продукта.

<u>Дозировка при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки (индукционна терапия)</u>

Комбинирана терапия с дексаметазон
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.
Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 28 дневен цикъл на лечение. Този 4-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.
Талидомид се прилага перорално в дневна доза от 50 mg в дните 1-14 и ако се понася добре, дозата се увеличава до 100 mg в дните 15-28, след което може да се увеличи до 200 mg дневно от цикъл 2 (вж. Таблица 4).
Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия. Препоръчва се пациентите поне с частичен отговор да получат 2 допълнителни цикъла.

Таблица 4: Дозировка за комбинирана терапия с Бортезомиб Accord при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Bz+Dx	**Цикли 1 до 4**				
	Седмица	**1**	**2**	**3**	
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	**Цикъл 1**				
	Седмица	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка
	T 50 mg	Ежедневно	Ежедневно	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Ежедневно	Ежедневно
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-
	Цикли 2 до 4[б]				
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка
	T 200 mg[a]	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Бортезомиб Accord; Dx=дексаметазон; T=талидомид
[a] Дозата на талидомид се увеличава до 100 mg от седмица 3 на цикъл 1 само при добра поносимост към дозата от 50 mg, и на 200 mg от цикъл 2 при добра поносимост към дозата от 100 mg до края.
[6] Пациентите, постигнали поне частичен отговор след 4 цикъла, може да получат до 6 цикъла на лечение

Адаптиране на дозата за пациенти, подходящи за трансплантация
За адаптиране на дозата на Бортезомиб Accord трябва да се следват препоръките за промяна на дозата, описани за монотерапия.
В допълнение, когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, в случай на токсичност трябва да се предвиди съответно намаляване на дозата според препоръките в кратките характеристики на тези продукти.

Дозировка при пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)
Комбинирано лечение с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP)
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна инжекция в препоръчителната доза 1,3 mg/m^2 телесна повърхност, два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11, последвано от 10-дневен период на почивка от ден 12 до 21. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Препоръчват се шест цикли с бортезомиб, въпреки че за пациенти с документиран отговор за първи път на цикъл 6, могат да бъдат дадени два допълнителни цикъла бортезомиб. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Следните лекарствени продукти се прилагат на ден 1 на всеки три-седмичен лечебен цикъл с бортезомиб, като интравенозни инфузии: ритуксимаб в доза 375 mg/m^2, циклофосфамид в доза 750 mg/m^2 и доксорубицин в доза 50 mg/m^2.
Преднизон се прилага перорално в доза от 100 mg/m^{2}на ден 1, 2, 3, 4 и 5 на всеки лечебен цикъл с бортезомиб.

Адаптиране на дозата по време на лечение при пациенти с нелекуван до сега мантелноклетъчен лимфом
Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:
- Броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 100 000 клетки/µl и абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да е ≥ 1 500 клетки/µl
- Броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 75,000 клетки/µl при пациенти с инфилтрация на костния мозък или секвестрация на далака
- Хемоглобин ≥ 8 g/dl
- Нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до Степен 1 или до изходно ниво.

Лечението с бортезомиб трябва да бъде временно преустановено при поява на всяка нехематологична токсичност Степен ≥ 3, свързана с бортезомиб (с изключение на невропатия) или хематологична токсичност Степен ≥ 3 (вж. също точка 4.4). За адаптиране на дозата, вж. таблица 5 по-долу.
Гранулоцит-колонио стимулиращи фактори може да се прилагат при хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колонио стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението. За лечение на тромбоцитопения, трябва да се има предвид трансфузия на тромбоцити, когато е клинично необходимо.

Таблица 5: Промяна на дозите по време на лечение за пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом

Токсичност	**Промяна или отлагане на дозировката**
Хематологична токсичност:	
• неутропения ≥ Степен 3 с повишена температура, неутропения от Степен 4 с	Терапията с Бортезомиб Accord трябва да се преустанови за до 2 седмици, докато

Токсичност	Промяна или отлагане на дозировката
продължителност повече от 7 дни, брой тромбоцити < 10,000 клетки/µl	пациентът достигне ANC ≥ 750 клетки/µl и брой на тромбоцитите ≥ 25 000 клетки/µl. • Ако след преустановяване на Бортезомиб Accord токсичността не отзвучи, както е определено по-горе, тогава терапията с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати. • Ако токсичността отзвучи, т.е. пациентът има ANC ≥ 750 клетки/µl и брой на тромбоцитите ≥ 25 000 клетки/µl, терапията с Бортезомиб Accord може да се възобнови с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2).
• Ако броят на тромбоцитите е < 25,000 клетки/µl или ANC е < 750 клетки/µl в деня за прилагане на дозата Бортезомиб Accord (различен от ден 1)	Терапията с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати
Нехематологична токсичност Степен ≥ 3, за която се счита, че е свързана с Бортезомиб Accord	Терапията с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до Степен 2 или по-добра. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб Accord с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2). При невропатична болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или при периферна невропатия, прекратете и/или променете дозата Бортезомиб Accord, както е посочено в Таблица 1.

В допълнение, когато бортезомиб се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, подходящо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти трябва да се обмисли в случай на токсичност, в съответствие с препоръките в съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Старческа възраст
Няма данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти над 65 години с мултиплен миелом или с мантелноклетъчен лимфом.

Не са провеждани проучвания за употребата на бортезомиб при пациенти в старческа възраст, с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Следователно не могат да се направят препоръки за дозировката при тази популация.
В проучване при пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом, 42.9% и 10.4% от пациентите, с експозиция на бортезомиб са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. При пациентите на възраст ≥ 75 години, и двете схеми, BzR-CAP и R-CHOP, се понасят по-тежко (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане
Пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се нуждаят от коригиране на дозата и трябва да се лекуват съгласно препоръчителната доза. Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане трябва да започнат с намалена доза Бортезомиб Accord от 0,7 mg/m^2 на инжектиране по време на първия терапевтичен цикъл, като повишаване на дозата до 1,0 mg/m^2 или по-нататъшно намаляване на дозата до 0,5 mg/m^2 могат да се обсъждат на базата на поносимостта на пациента (вж. Таблица 6 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 6: Препоръчително модифициране на началната доза Бортезомиб Accord при пациенти с чернодробно увреждане

Степен на чернодробното увреждане*	**Ниво на билирубина**	**Нива на SGOT (AST)**	**Модифициране на начална доза**
Леко	≤ 1,0x ULN	> ULN	Не
	> 1,0x – 1,5x ULN	Всяко	Не
Умерено	> 1,5x – 3x ULN	Всяко	Намаляване на Бортезомиб Accord до 0,7 mg/m^2 в първия цикъл на лечение. Обсъждане на повишаване на дозата до 1,0 mg/m^2 или по-нататъшно намаляване до 0,5 mg/m^2 в следващите цикли, на базата на поносимостта на пациента.
Тежко	> 3x ULN	Всяко	

Съкращения: SGOT = серумна глутамат оксалоацетат трансаминаза;
AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата.
* На базата на класификация на работната група за органна дисфункция на NCI за категоризиране на чернодробната недостатъчност (лека, умерена, тежка).

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на бортезомиб не се повлиява при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2); затова не е необходимо адаптиране на дозата при тези пациенти. Не е известно дали фармакокинетиката на бортезомиб се повлиява при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са подложени на диализа (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2). Тъй като диализата може да понижи концентрациите на бортезомиб, Бортезомиб Accord трябва да се прилага след диализната процедура (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на бортезомиб при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1 и 5.2). Наличните данни до момента са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml прах за инжекционен разтвор се предлага само за подкожно приложение и след разреждане и за интравенозно приложение.

Бортезомиб Accord не трябва да се прилага по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.

Интравенозна инжекция
Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор първо се разрежда до 1 mg/ml (вж. точка 6.6) и след разреждане се прилага като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър за 3-5 секунди. Това трябва да бъде последвано от промивка с 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Подкожна инжекция
Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор се прилага подкожно в областта на бедрата (дясно или ляво) или корема (отдясно или отляво). Разтворът трябва да се инжектира подкожно, под ъгъл от 45°-90°. Местата на убождане трябва да се редуват при всяка следваща инжекция.

Ако след подкожно инжектиране на Бортезомиб Accord се появят реакции на мястото на убождане, може да се приложи по-малко концентриран разтвор на Бортезомиб Accord (1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозна инжекция.

Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте кратката характеристика на тези продукти за указания за прилагане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към бор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра дифузна инфилтративна болест на белите дробове и перикарда.
Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, направете справка с техните Кратки характеристики за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи консултация с Кратките характеристики на тези други лекарствени продукти преди започване на лечението с Бортезомиб Accord. При употребата на талидомид трябва да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция (вж. точка 4.6).

Интратекално приложение
Има случаи с летален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб не трябва да се прилага интратекално.

Стомашно-чревна токсичност
Стомашно-чревна токсичност, включително гадене, диария и констипация са много чести при лечение с бортезомиб. Има нечести съобщения за случаи на илеус (вж. точка 4.8), поради което пациентите, които имат констипация трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Хематологична токсичност
Лечението с бортезомиб много често е свързано с хематологична токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия). В проучвания при пациенти с рецидив на мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб и при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са лекувани с бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP), една от най-често срещаната хематологична токсичност е преходна тромбоцитопения. Тромбоцитите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечението с бортезомиб и обикновено се възстановяват до изходното ниво до следващия цикъл. Няма данни за кумулативна тромбоцитопения. Средният спад на броя на тромбоцитите е бил изчислен приблизително на 40% от изходното ниво при проучвания с монотерапия на множествен миелом и на 50% при проучване за MCL. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на тромбоцитите < 75 000/µl, 90% от 21 пациенти са имали брой ≤ 25 000/µl по време на проучването, включително 14% < 10 000/µl; за разлика от тези с изходно ниво > 75 000/µl, при които само 14% от 309 пациенти са имали брой ≤ 25 000/µl по време на проучването.

При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), тромбоцитопения от степен ≥ 3 е била с по-висока честота (56,7% спрямо 5,8%) при групата на лечение с бортезомиб (BzR-CAP) в сравнение с групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин , винкристин и преднизон [R-CHOP]). Двете групи на лечение са сходни по отношение на общата честота на кървене от всички степени (6,3% при групата на BzR-CAP и 5,0% при групата на R-CHOP), както и кървене от Степен 3 и по-висока (BzR-CAP: 4 пациенти [1,7%]; R-CHOP: 3 пациенти [1,2%]). В групата на BzR-CAP 22,5% от пациентите са получавали преливане на тромбоцити в сравнение с 2,9% от пациентите в групата на R-CHOP.

При лечение с бортезомиб се съобщава за стомашно-чревен и интрацеребрален кръвоизлив. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява преди всяка доза бортезомиб. Лечението с бортезомиб трябва да се спре, когато броят на тромбоцитите е < 25 000/µl, или в случай на комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е ≤ 30 000/µl (вж. точка 4.2). Потенциалната полза спрямо риска от лечението трябва да се прецени внимателно и, в частност, при случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рискови фактори за кървене.

По време на лечението с бортезомиб трябва често да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене, включително и броят на тромбоцитите. Трябва да се обмисли преливане на тромбоцити, когато е клинично необходимо (вж точка 4.2).

При пациенти с MCL се наблюдава преходна неутропения, която е обратима между циклите, без данни за кумулативна неутропения. Неутрофилите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановават до изходното ниво до следващия цикъл. В проучване LYM-3002, колония стимулиращи фактори за подпомагане са дадени на 78% от пациентите от рамото BzR-CAP и на 61% от пациентите в групата на R-CHOP. Тъй като пациентите с неутропения са с повишен риск от инфекции, те трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват своевременно. Гранулоцит-колонио стимулиращи фактори може да се прилагат за хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика Профилактичната употреба на гранулоцит-колонио стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението (виж точка 4.2).

<u>Реактивиране на херпес зостер вирус</u>
При пациенти, лекувани с бортезомиб, се препоръчва антивирусна профилактика. При фаза III проучване при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, общата честота на реактивирането на херпес зостер е по-честа при пациенти, лекувани с бортезомиб + мелфалан + преднизон, в сравнение с тези на мелфалан + преднизон (съответно 14% и 4%).
При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), честотата на инфекция с херпес зостер е била 6,7% при рамото BzR-CAP и 1,2% в групата на R-CHOP (виж точка 4.8).

<u>Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит B (HBV)</u>
Скрининг за HBV трябва винаги да се извършва при пациенти с риск от инфекция с HBV преди започване на лечението, когато ритуксимаб се използва в комбинация с бортезомиб. Носителите на вируса на хепатит B и пациенти с анамнеза за хепатит B, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични и лабораторни признаци на активна HBV инфекция по време на и след комбинирано лечение на ритуксимаб с бортезомиб. Трябва да се обмисли антивирусна профилактика. Вижте кратката характеристика на продукта ритуксимаб за повече информация.

<u>Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)</u>
Докладвани са много редки случаи на инфекция с вируса на John Cunningham (JC), с неизвестна причинно-следствена връзка, при пациенти, лекувани с бортезомиб с резултат ПМЛ и смърт. Пациентите с диагноза ПМЛ са имали предшестваща или провеждат едновременно имуносупресивна терапия. Повечето случаи на ПМЛ са диагностицирани в рамките на 12 месеца от първата доза бортезомиб. Пациентите трябва да се проследяват на

редовни интервали за всички нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци, които могат да бъдат показателни за ПМЛ като част от диференциална диагноза за проблеми с ЦНС. Ако има съмнение за диагноза ПМЛ, пациентите трябва да бъдат консултирани със специалист по ПМЛ и да се предприемат подходящи диагностични мерки за ПМЛ. Прекратете лечението с бортезомиб ако се диагностицира ПМЛ.

Периферна невропатия
Лечението с бортезомиб много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна. Има, обаче, докладвани съобщения за случаи на тежка моторна невропатия със или без сензорна периферна невропатия. Честотата на периферната невропатия се увеличава рано при лечението и по време на цикъл 5 е наблюдаван пик.

Препоръчително е пациентите да бъдат внимателно проследявани за симптоми на невропатия, като усещане за парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт, невропатична болка или слабост.

В проучване Фаза III, сравняващо бортезомиб, приложен интравенозно и подкожно, честотата на възникване на инциденти с периферна невропатия от степен ≥ 2 е 24% за групата на подкожни инжекции и 41% за групата на венозни инжекции (p=0,0124). Периферна невропатия от степен ≥ 3 е възникнала при 6% от пациентите в групата на подкожно приложение, в сравнение с 16% в групата на интравенозно приложение (p=0,0264). Честотата на периферната невропатия във всички степени, при интравенозно приложение на бортезомиб, в проучвания за интравенозно приложение на бортезомиб, исторически е по-ниска в сравнение с проучването MMY-3021.

Пациентите с новопроявила се или влошаваща се периферна невропатия трябва да се подложат на неврологичен преглед и може да се наложи промяна на дозата, на схемата или преминаване към подкожно приложение (вж. точка 4.2). Невропатията се овладява с поддържащи грижи и друга терапия.

При пациенти, приемащи бортезомиб в комбинация с лекарствени продукти, за които е установено, че имат връзка с невропатията (напр. талидомид) трябва да се предвиди ранен и редовен мониторинг за симптоми на невропатия, налагащи спешно лечение, чрез неврологичен преглед и трябва да се обмисли съответно намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Като допълнение към периферната невропатия, за някои от нежеланите реакции като постурална хипотония и тежка констипация с илеус, може да има принос автономната невропатия. Информацията за автономната невропатия и приноса й за тези нежелани реакции е ограничена.

Гърчове
Има редки съобщения за гърчове при пациенти без предишна анамнеза за епилепсия и гърчове. Специално внимание изисква лечението на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове.

Хипотония
Лечението с бортезомиб често се асоциира с ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и се наблюдават по време на лечението. Пациенти, които са развили ортостатична хипотония с бортезомиб (инжектиран интравенозно) не са имали предшестващи лечението данни за ортостатична хипотония. При повечето пациенти се е наложило лечение за тяхната ортостатична хипотония. Малка част от пациентите с ортостатична хипотония са имали синкопни събития. Ортостатичната/ постуралната хипотония не е пряко свързана с болус инфузия на бортезомиб. Механизмът на тази реакция не е известен, въпреки че отчасти причина може да бъде автономна невропатия. Автономната невропатия може да е свързана с бортезомиб или бортезомиб може да влоши основното заболяване, като диабетна или амилоидна невропатия. Препоръчва се внимание,

когато се лекуват пациенти с анамнеза за синкоп, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с хипотония; или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатичната/постурална хипотония може да включва адаптиране на антихипертензивните лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарски съвет, ако имат симптоми като замайване, световъртеж или загуба на говора.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES)
Има съобщения за PRES при пациенти, получаващи бортезомиб. PRES е рядко, често обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да се прояви с гърчове, хипертония, главоболие, летаргия, объркване, слепота и други очни и неврологични нарушения. За потвърждаване на диагнозата се използва образна диагностика на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, които развиват PRES, бортезомиб трябва да се спре.

Сърдечна недостатъчност
По време на лечение с бортезомиб се съобщава за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност и/или поява на намаляване фракцията на изтласкване на лявата камера. Задръжката на течности може да бъде предразполагащ фактор за проява на признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. Пациенти с рисков фактор за сърдечно заболяване или съществуващо такова трябва да бъдат внимателно проследявани.

Електрокардиографски изследвания
Съществуват изолирани случаи на удължаване на QT-интервала при клинични проучвания, но не е била установена причинно-следствена връзка.

Белодробни нарушения
Рядко се съобщават случаи на остра дифузна инфилтративна белодробна болест с неизвестна етиология, като пневмонит, интерстициална пневмония, белодробна инфилтрация и остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) при пациенти получаващи бортезомиб (вж. точка 4.8). Някои от тези случаи са били с летален изход. Преди лечението се препоръчва радиография на гръдния кош, за да послужи като изходно ниво за установяване на потенциални белодробни промени след лечението.

В случай на нови или влошаващи се белодробни симптоми (напр. кашлица, диспнея), трябва бързо да се уточни диагнозата и да се предприеме подходящо лечение. Трябва да се обмисли съотношението полза/риск преди продължаване на лечението с бортезомиб.

При клинично проучване двама пациенти (от 2), получаващи висока доза цитарабин (2 g/m² дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа с даунорубицин и бортезомиб за остра рецидивираща миелоидна левкемия, са починали от ОРДС в началото на лечението и проучването е прекратено. Ето защо, тази специфична схема със съпътстващо прилагане на висока доза цитарабин (2 g/m² дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа не се препоръчва.

Бъбречно увреждане
Бъбречните усложнения са чести при пациенти с мултиплен миелом. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Бортезомиб се метаболизира от чернодробните ензими. Експозицията на бортезомиб се повишава при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане; тези пациенти трябва да се лекуват с намалени дози бортезомиб при строго проследяване за токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробни реакции
При пациенти, получаващи бортезомиб и съпътстващи лекарствени продукти или имащи сериозни основни заболявания има редки съобщения за чернодробна недостатъчност. Други съобщавани чернодробни реакции включват повишаване нивото на чернодробните ензими, хипербилирубинемия и хепатит. Тези промени може да бъдат обратими при прекратяване приема на бортезомиб (вж. точка 4.8)

Синдром на туморен разпад
Тъй като бортезомиб е цитотоксичен агент и бързо убива злокачествените плазматични клетки и MCL клетките, могат да възникнат усложнения на синдрома на туморен разпад. Пациентите с висок туморен товар преди лечението са с риск за развитие на синдром на туморен разпад. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат взети подходящи предпазни мерки.

Съпътстващи лекарствени продукти
Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато бортезомиб се прилага в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори. Повишено внимание изисква комбинирането на бортезомиб с CYP3A4- или CYP2C19 субстрати (вж. точка 4.5).

Пациентите, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти изискват повишено внимание, като при тях трябва да бъде потвърдена нормална чернодробна функция (вж. точка 4.5).

Вероятно имунокомплекс-медиирани реакции
Има нечести съобщения за вероятно имунокомплекс-медиирани реакции, като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Приемът на бортезомиб трябва да бъде преустановен, ако се наблюдават сериозни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че бортезомиб е слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. На основание на ограничения принос (7%) на CYP2D6 за метаболизма на бортезомиб, фенотипът на слабите метаболизатори на CYP2D6 не се очаква да повлияе цялостната диспозиция на бортезомиб.

Проучване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, оценяващо ефекта на кетоконазол, мощен CYP3A4 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно покачване на AUC на бортезомиб с 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 до 1,772]) основаващо се на данни от 12 пациенти. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато им се прилага бортезомиб в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори (например кетоконазол, ритонавир).

Проучване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, оценяващо ефекта на омепразол, мощен CYP2C19-инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данни от 17 пациенти.

Проучване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, оценяващо ефекта от рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, върху върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва редукция на AUC на бортезомиб средно с 45%, въз основа на данните от 6 пациенти. Затова съпътстващата употреба на бортезомиб със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион) не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде намалена.

При същото проучване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, оценяващо ефекта на дексаметазон, по-слаб индуктор на CYP3A4, върху фармакокинетиката на бортезомиб

(инжектиран интравенозно), няма значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данни от 7 пациенти.

Едно проучване на е взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, оценяващо ефекта на мелфалан-преднизон върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва увеличение на средната AUC на бортезомиб със 17%, въз основа на данни от 21 пациента. Този резултат не се счита за клинично приложим.

По време на клиничните проучвания са съобщени нечесто и често хипогликемия и хипергликемия при диабетици, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти. При пациенти, приемащи перорални антидиабетни лекарствени продукти и същевременно лекувани с бортезомиб може да се наложи внимателно проследяване на нивата на кръвната захар и адаптиране на дозата на техните антидиабетни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени
Поради генотоксичния потенциал на бортезомиб (вж. точка 5.3) жените в детеродна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да избягват забременяване по време на лечението с Бортезомиб Accord и в продължение на 8 месеца след приключване на лечението. Мъжете трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да бъдат посъветвани да не създават деца по време на лечението с Бортезомиб Accord и в продължение на 5 месеца след приключване на лечението (вж. точка 5.3).

Бременност
Липсват клинични данни за случаи на експозиция на бортезомиб по време на бременност. Тератогенният потенциал на бортезомиб не е цялостно проучван.

В предклинични проучвания, бортезомиб не е имал ефекти върху ембрио-феталното развитие на плъхове и зайци при най-високите дози толерирани от майката. Не са провеждани проучвания с животни за изследване на влиянието на бортезомиб върху раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Бортезомиб не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената изисква лечение с бортезомиб. Ако бортезомиб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Талидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени всички условия на програмата за превенция на бременността на талидомид. Пациенти, лекувани с бортезомиб в комбинация с талидомид, трябва да следват програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид. За допълнителна информация вижте Кратка характеристика на продукта на талидомид.

Кърмене
Не е известно дали бортезомиб се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с бортезомиб.

Фертилитет
Не са провеждани проучвания на фертилитета с бортезомиб (вж. точка 5.3). Поради генотоксичния потенциал на бортезомиб (вж. точка 5.3) мъжете трябва да се консултират относно съхраняването на сперма, а жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно криоконсервация на овоцити преди започване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бортезомиб може да има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Бортезомиб може да бъде свързан много често с умора, често със замайване, нечесто със синкоп и често с ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, ако получат тези симптоми (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Нечесто съобщавани сериозни нежелани реакции по време на лечение с бортезомиб включват сърдечна недостатъчност, синдром на туморен разпад, белодробна хипертония, синдром на постериорна обратима енцефалопатия, остра дифузна инфилтративна белодробна болест и рядко автономна невропатия.
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с бортезомиб са гадене, диария, запек, повръщане, умора, пирексия, тромбоцитопения, анемия, неутропения, периферна невропатия (включително сетивна), главоболие, парестезия, намален апетит, диспнея, обрив, херпес зостер и миалгия.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен списък
Мултиплен миелом
Нежеланите реакции в Таблица 7 според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб. Тези нежелани реакции се основават на интегриран набор от данни от 5 476 пациенти, от които 3 996 пациенти са лекувани с бортезомиб от 1,3 mg/m^2 и са включени в Таблица 7.
Като цяло бортезомиб е приложен при 3 974 пациенти за лечение на мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Таблица 7 е създадена, чрез използването на Версия 14.1 на MedDRA. Постмаркетинговите нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, също са включени.

Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб в клинични проучвания и всички постмаркетингови нежелани реакции, независимо от показанието[#]

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Чести	Херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), пневмония*, херпес симплекс*, гъбична инфекция*
	Нечести	Инфекция*, бактериални инфекции*, вирусни инфекции*, сепсис (вкл. септичен шок)*, бронхопневмония, херпесна инфекция*, херпетичен менингоенцефалит[#], бактериемия (вкл. стафилококова), хордеолум, грип, целулит, инфекция, свързана с изделие, кожна инфекция*, ушна инфекция*, стафилококова инфекция, зъбна инфекция*
	Редки	Менингит (вкл. бактериален), инфекция с вируса на Epstein-Barr, генитален херпес, тонзилит, мастоидит, синдром на поствирусна умора

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Злокачествени неоплазми, плазмоцитна левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, бучки, фунгоидна микоза, доброкачествени неоплазми*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, неутропения*, анемия*
	Чести	Левкопения*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*, фебрилна неутропения, коагулопатия*, левкоцитоза*, лимфаденопатия, хемолитична анемия[#]
	Редки	Дисеминирана интравазална коагулация, тромбоцитоза*, хипервискозитетен синдром, нарушения на тромбоцитите NOS, тромботична микроангиопатия (вкл. тромбоцитопенична пурпура)[#], нарушения на кръвта NOS, хеморагична диатеза, лимфоцитна инфилтрация
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедема[#], свръхчувствителност*
	Редки	Анафилактичен шок, амилоидоза, тип III имунокомплекс медиирана реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на Cushing*, хипертироидизъм*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
	Редки	Хипотироидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, отклонения в кръвната захар*, хипокалциемия*, абнормни ензими*
	Нечести	Синдром на туморен разпад, забавен растеж*, хипомагнезиемия*, хипофосфатемия*, хиперкалиемия*, хиперкалцемия*, хипернатриемия*, отклонения в пикочната киселина*, захарен диабет*, задържане на течности
	Редки	Хипермагнезиемия*, ацидоза, електролитен дисбаланс*, претоварване с течности, хипохлоремия*, хиповолемия, хиперхлоремия*, хиперфосфатемия*, метаболитно нарушение, витамин В комплексен дефицит, дефицит на витамин В 12, подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохола
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на настроението*, тревожно разстройство*, нарушения и разстройства на съня*
	Нечести	Психично разстройство*, халюцинации*, психотично разстройство*, объркване*, безпокойство
	Редки	Суицидна идеация*, адаптивни разстройства, делириум, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатии*, периферна сензорна невропатия, дисестезия*, невралгия*
	Чести	Моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), замаяност*, дисгеузия*, летаргия, главоболие*
	Нечести	Тремор, периферна сензомоторна невропатия, дискинезия*, нарушение на церебралната координация и равновесието*, загуба на паметта (без деменция)*, енцефалопатия*, синдром на постериорна обратима енцефалопатия[#], невротоксичност, припадъци*, пост херпетична невралгия, нарушение в говора*, синдром на неспокойните крака, мигрена, ишиас, нарушение на вниманието, абнормни рефлекси*, паросмия

	Редки	Церебрална хеморагия*, интракраниална хеморагия (вкл. субарахноидална)*, мозъчен оток, преходна исхемична атака, кома, дисбаланс на вегетативната нервна система, невропатия на вегетативната нервна система, парализа на черепно-мозъчен нерв*, парализа*, пареза*, пресинкоп, синдром на мозъчния ствол, мозъчносъдово нарушение, лезия на нервно коренче, психомоторна хиперактивност, компресия на гръбначния мозък, когнитивни разстройства NOS, двигателна дисфункция, разстройства на нервната система NOS, радикулит, лигавене, хипотония, синдром на Guillain Barré#, демиелинизираща полиневропатия#
Нарушения на очите	Чести	Подуване на очите*, зрителни нарушения*, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача*, халацион#, блефарит#, очно възпаление*, диплопия, сухо око*, очно дразнене*, болка в очите, повишено сълзене, очна секреция
	Редки	Корнеална лезия*, екзофталм, ретинит, скотома, очни нарушения (вкл. клепачите) NOS, придобити дакриоаденити, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия#, различна степен на зрително увреждане (до слепота)*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго*
	Нечести	Дисакузис (вкл. тинитус)*, увреждане на слуха (до и вкл. глухота), дискомфорт в ушите*
	Редки	Ушна хеморагия, вестибуларен невронит, нарушения на ухото NOS
Сърдечни нарушения		
	Нечести	Сърдечна тампонада#, кардио-пулмонален арест*, сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, аритмия*, тахикардия*, палпитации, ангина пекторис, перикардит (вкл. перикарден излив)*, кардиомиопатия*, камерна дисфункция*, брадикардия
	Редки	Предсърдно трептене, миокарден инфаркт*, атриовентрикуларен блок*, кардиоваскуларни нарушения (вкл. кардиогенен шок), Torsade de pointes, нестабилна стенокардия, нарушения на сърдечните клапи*, недостатъчност на коронарната артерия, синусов арест
Съдови нарушения	Чести	Хипотония*, ортостатична хипотония, хипертония*
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент#, дълбока венозна тромбоза*, хеморагии*, тромбофлебит (вкл. повърхностен), циркулаторен колапс (вкл. хиповолемичен шок), флебит, зачервяване*, хематом (вкл. перирентален)*, слаба периферна циркулация*, васкулит, хиперемия (вкл. очна)*
	Редки	Периферен емболизъм, лимфедем, бледност, еритромелалгия, вазодилатация, промяна в цвета на вените, венозна недостатъчност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, епистаксис, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, кашлица*
	Нечести	Белодробен емболизъм, плеврален излив, белодробен оток (вкл. остър), бронхоспазъм, белодробна алвеоларна хеморагия#, бронхоспазъм, хронична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, конгестия на дихателния тракт*, хипоксия, плеврит*, белодробна фиброза, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове

	Редки	Дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектази, белодробна хипертония, хемоптиза, хипервентилация, ортопнея, пневмонит, респираторна алкалоза, тахипнея, белодробна фиброза, бронхиално нарушение*, хипокапния*, интерстициална белодробна болест, белодробна инфилтрация, стягане в гърлото, сухота в гърлото, повишена секреция на горните дихателни пътища, дразнене в гърлото, кашличен синдром на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, запек
	Чести	Гастроинтестинална хеморагия (вкл. лигавична)*, диспепсия, стоматит*, подуване на корема, орофарингеална болка*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*, флатуленция
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. обструкция на тънките черва, илеус)*, коремен дискомфорт, улцерации на устата*, ентерит*, гастрит*, кървене от венците, гастроезофагеална рефлуксна болест*, колит (вкл. *Clostridium difficile*)*, исхемичен колит#, гастроинтестинално възпаление*, дисфагия, синдром на дразнимото черво, гастроинтестинални нарушения NOS, обложен език, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хеилит, незадържане на фекалии, атония на аналния сфинктер, фекалома, гастроинтестинална улцерация и перфорация*, гингивална хипертрофия, мегаколон, ректална секреция, орофарингеални мехури*, болка в устните, периодонтит, анална фисура, промяна на режима на изхождане, прокталгия, абнормен фецес
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в стойностите на чернодробните ензими*
	Нечести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение), хепатит*, холестаза
	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari, цитомегаловирусен хепатит, чернодробна хеморагия, холелитиаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*, сърбеж*, еритема, суха кожа
	Нечести	Еритема мултиформе, уртикария, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, токсичен кожен обрив, токсична епидермална некролиза#, синдром на Stevens-Johnson#, дерматит*, нарушения на косата*, петехии, екхимози, кожни лезии, пурпура, кожни бучки*, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитална язва#, акне*, мехури*, нарушения на пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на Jessner, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, фоточувствителна реакция, себорея, студена пот, кожни нарушения NOS, еритроза, кожни язви, нарушения на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и	Много чести	Мускулно-скелетна болка*
	Чести	Мускулни спазми*, болка в крайниците, мускулна слабост
	Нечести	Мускулни потрепвания, подуване на ставите, артрит*, скованост на ставите, миопатии*, усещане за тежест

съединителната тъкан	Редки	Рабдомиолиза, синдром на темпоромандибуларната става, фистула, ставен излив, болка в челюстта, костни нарушения, инфекции и възпаления на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*, синовиална киста
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане*
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност*, инфекция на пикочните пътища*, признаци и симптоми, свързани с пикочните пътища*, хематурия*, ретенция на урина, микционни нарушения *, протеинурия, азотемия, олигурия*, полакизурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушения на тестисите*, простатит, нарушения на гърдите при жени, чувствителност на епидидима, епидидимит, болка в таза, язви по вулвата
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Редки	Аплазия, гастроинтестинални малформации, ихтиоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, болка*, неразположение*
	Нечести	Общо влошаване на физическото здраве*, оток на лицето*, реакция на мястото на приложение*, нарушения на лигавицата*, гръдна болка, нарушения на походката, усещане за студ, екстравазация*, усложнения, свързани с катетъра*, променлива жажда, дискомфорт в областта на гръдния кош, усещане за промяна на температурата на тялото*, болка на мястото на инжектиране*
	Редки	Смърт (вкл. внезапна), мултиорганна недостатъчност, хеморагия на мястото на инжектиране*, херния (вкл. хиатус)*, забавено зарастване на рани*, възпаление, флебит на мястото на инжектиране*, чувствителност, язва, раздразнителност, некардиологична болка в областта на гръдния кош, болка в областта на катетера, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Намаляване на тегло
	Нечести	Хипербилирубинемия*, отклонения в анализа на белтъка*. покачване на тегло, абнормни кръвни изследвания*, повишаване нивото на С-реактивния протеин
	Редки	Абнормни кръвни газове*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължаване на QT-интервала)*, абнормно Международно нормализирано съотношение*, понижаване на pH на стомаха, повишена агрегация на тромбоцитите, повишаване нивото на Troponin I, вирусна идентификация и серология*, отклонения в анализа на урината*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Падане, контузия
	Редки	Реакция след трансфузия, фрактури*, скованост*, лицево увреждане, ставно увреждане*, изгаряния, разкъсване, болка при интервенцията, радиационно увреждане*
Хирургически и медицински интервенции	Редки	Активиране на макрофагите

NOS= не е посочено друго

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

\# Постмаркетингова нежелана реакция, независимо от показанието

Мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Профилът на безопасност на бортезомиб при 240 пациенти с MCL, лекувани с бортезомиб с доза 1,3 mg/m^2 в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP) в сравнение с 242 пациенти, лекувани с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон [R-CHOP] е сравнително подобен с този, наблюдаван при пациенти с мултиплен миелом с основни разлики, описани по-долу. Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на комбинираната терапия (BzR-CAP) са инфекция с хепатит B (<1%) и исхемия на миокарда (1,3%). Сходната честота на тези събития в двете терапевтични рамена, показват, че тези нежелани лекарствени реакции, не могат да се дължат само на бортезомиб. Значителните различия при MCL пациентската популация в сравнение с пациентите в проучвания за мултиплен миелом са в ≥ 5% по-високата честота на хематологични нежелани лекарствени реакции (неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, лимфопения), периферна сензорна невропатия, хипертония, пирексия, пневмония, стоматит и промяна на косата.

Нежеланите лекарствени реакции в проучване LYM-3002, определени като такива с честота ≥ 1%, подобна или по-висока честота при рамото BzR-CAP и с поне възможна или вероятна причинно-следствена връзка с компонентите на рамото BzR-CAP, са изброени в Таблица 8, по-долу. Също така са включени нежеланите лекарствени реакции, установени при групата на BzR-CAP, които според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб въз основа на исторически данни от проучвания за мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Таблица 8 е създадена, чрез използването на версия 16 на MedDRA.

Таблица 8: Нежелани реакции при пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с BzR-CAP в клинично проучване

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония*
	Чести	Сепсис (вкл. септичен шок)*, херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), херпесна инфекция*, бактериална инфекция*, инфекция на горните/долните дихателни пътища, гъбична инфекция*, херпес симплекс*
	Нечести	Инфекция с хепатит B, бронхопневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, фебрилна неутропения, неутропения*, левкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност*
	Нечести	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Хипокалиемия*, отклонения в кръвната захар*, хипонатриемия*, захарен диабет*, задържане на течности
	Нечести	Синдром на туморен разпад
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на съня*

Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисестезия*, невралгия*
	Чести	Невропатии*, моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), енцефалопатия*, периферна сензомоторна невропатия, замаяност*, дисгеузия*, невропатия на вегетативната нервна система
	Нечести	Дисбаланс на вегетативната нервна система
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Дисакузис (вкл. тинитус)*
	Нечести	Вертиго*, увреждане на слуха (силно намаляване, вкл. глухота)
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), аритмия*, сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, миокардна исхемия, вентрикуларна дисфункция*
	Нечести	Кардиоваскуларни нарушения (вкл. кардиогенен шок)
Съдови нарушения	Чести	Хипертония*, хипотония*, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, кашлица*, хълцане
	Нечести	Остър респираторен дистрес синдром, белодробна емболия, пневмония, белодробна хипертония, белодробен оток (вкл. остър)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, стоматит*,запек
	Чести	Стомашно-чревна хеморагия (вкл. лигавична)*, подуване на корема, диспепсия, орофарингеална болка*, гастрит*, улцерации на устата*, коремен дискомфорт, дисфагия, стомашно-чревно възпаление*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*
	Нечести	Колит (вкл. *Clostridium difficile*)*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение)
	Нечести	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Нарушения на косата*
	Чести	Сърбеж*, дерматит*, обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми*, мускулно-скелетна болка*, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Инфекция на пикочните пътища*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, реакция на мястото на приложение*, неразположение*
Изследвания	Чести	Хипербилирубинемия*, отклонения на белтъка от нормалните стойности*, намаляване на тегло, покачване на тегло

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

<u>Описание на избрани нежелани реакции</u>
<u>*Реактивиране на херпес зостер вирус*</u>

Мултиплен миелом
Антивирусна профилактика е прилагана на 26% от пациентите в рамото Bz+M+P. Честотата на херпес зостер за пациентите в терапевтичната група Bz+M+P е била 17%, сред пациентите, на които не е била прилагана антивирусна профилактика, в сравнение с 3% сред пациентите, на които е била прилагана антивирусна профилактика.

Мантелноклетъчен лимфом
Антивирусна профилактика е приложена при 137 от 240 пациенти (57%) в рамото BzR-CAP. Честотата на херпес зостер сред пациентите в рамото BzR-CAP е била 10,7% при пациенти, които не са приемали антивирусна профилактика в сравнение с 3,6% при пациенти, приемали антивирусна профилактика (вж. точка 4.4).

Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит B (HBV)
Мантелноклетъчен лимфом
HBV инфекция с летален изход се наблюдава при 0,8% (n=2) от пациентите в групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; R-CHOP) и 0,4% (n=1) от пациентите, получаващи бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP). Общата честота на инфекции с хепатит B е подобна при пациентите, лекувани с BzR-CAP или с R-CHOP (0,8% срещу 1,2%, съответно).

Периферна невропатия при комбинирани схеми на лечение
Мултиплен миелом
При проучвания, в които бортезомиб се прилага като индукционно лечение в комбинация с дексаметазон (проучване IFM-2005-01) или дексаметазон-талидомид (проучване MMY-3010), честотата на възникване на периферна невропатия при комбинираните схеми е представена в таблицата по-долу:

Таблица 9: Честота на възникване на периферна невропатия по време на индукционно лечение, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Честота на възникване на ПН (%)				
Всички степени на ПН	3	15	12	45
≥ ПН степен 2	1	10	2	31
≥ ПН степен 3	< 1	5	0	5
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	< 1	2	1	5

VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; BzDx=бортезомиб, дексаметазон; TDx= талидомид, дексаметазон; BzTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН=периферна невропатия
Бележка: Периферната невропатия включва предпочитани термини: периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия.

Мантелноклетъчен лимфом
В проучване LYM-3002, при което бортезомиб се прилага с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CAP), честотата на периферна невропатия в комбинирани схеми е представен в таблицата по-долу:

Таблица 10: Честота на възникване на периферна невропатия в проучване LYM-3002, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Честота на възникване на ПН (%)		
Всички степени на ПН	30	29
≥ ПН Степен 2	18	9
≥ ПН Степен 3	8	4
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	2	< 1

BzR-CAP=бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон; R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; ПН=периферна невропатия
Бележка: Периферна невропатия включва предпочитаните термини: периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, периферна моторна невропатия и периферна сензомоторна невропатия

Пациенти в старческа възраст с MCL
42,9% и 10,4% от пациентите в рамото BzR-CAP са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. Въпреки че при пациенти на възраст ≥ 75 години, и двете схеми на лечение BzR-CAP и R-CHOP се понасят по-тежко, сериозните нежелани реакции в групата BzR-CAP е 68%, в сравнение с 42% в групата R-CHOP.

Значими разлики в профила на безопасност на бортезомиб, приложен подкожно, в сравнение с интравенозно приложение като самостоятелно средство
Във Фаза III на проучването общата честота на възникналите по време на лечение нежелани реакции със степен на токсичност 3 или повече е с 13% по-ниска при пациентите, приемащи бортезомиб подкожно, в сравнение с интравенозното приложение, а случаите на прекратяване на терапията с бортезомиб са с 5% по-малко. Общата честота на възникване на диария, стомашно-чревни и коремни болки, астенични състояния, инфекции на горните дихателни пътища и периферни невропатии е с 12-15% по-ниска в групата на подкожно приложение, отколкото в тази на интравенозно приложение. Също така честотата на възникване на периферни невропатии със степен на токсичност 3 или повече е с 10% по-ниска, а случаите на прекратяване на терапията в резултат на периферни невропатии са с 8% по-малко в групата на подкожно приложение.

Нежелана реакция на мястото на подкожно приложение, предимно зачервяване, се съобщава при 6% от пациентите. Случаите са преминали средно за 6 дни, като при двама пациенти се е наложила промяна на дозата. Двама (1%) от пациентите са имали тежки реакции; 1 случай на сърбеж и 1 случай на зачервяване.

Честотата на смъртните случаи при лечение е 5% в групата пациенти на подкожно лечение и 7% в групата пациенти на интравенозно лечение. Честотата на смърт от „прогресиращо заболяване" е 18% в групата на подкожно приложение и 9% в групата на интравенозно приложение.

Повторно лечение на пациенти с рецидивирал мултиплен миелом
При проучване, в което се прилага повторно лечение с бортезомиб на 130 пациенти с рецидивирал мулиплен миелом, които са показали поне частичен отговор към предходна бортезомиб-съдържаща терапевтична схема, най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен, наблюдавани при минимум 25% от пациентите, са тромбоцитопения (55%), невропатия (40%), анемия (37%), диария (35%) и запек (28%). Периферна невропатия от всякаква степен и периферна невропатия степен ≥ 3 са наблюдавани съответно при 40% и 8,5% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават

всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозиране при пациентите, превишаващо препоръчваната доза повече от два пъти, е свързано с поява на остра симптоматична хипотония и тромбоцитопения с летален изход. За сърдечно-съдови предклинични фармакологични изследвания за безопасност, вижте точка 5.3.

Не е известен специфичен антидот при предозиране на бортезомиб. В случай на предозиране жизнените показатели на пациентите трябва да се проследяват внимателно и да се оказват подходящи грижи за поддържане на кръвното налягане (като вливане на течности, пресорни и/или инотропни средства) и на телесната температура (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG01.

Механизъм на действие
Бортезомиб е протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата е голям протеинен комплекс, който разгражда убиквитинираните протеини. Пътят убиквитин-протеазома играе съществена роля в регулирането на кръговрата на специфични протеини и така се поддържа хомеостазата в клетките. Инхибирането на 26S протеазомата предотвратява тази прицелна протеолиза и засяга множество сигнализиращи каскади в клетките, като накрая води до смърт на раковата клетка.

Бортезомиб е високо селективен за протеазомата. В концентрации 10 μM бортезомиб не инхибира нито един от множеството проучени рецептори и протеази и е повече от 1500 пъти по-селективен за протеазома, отколкото някои от следващите предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е проучвана *in vitro* и е показано, че бортезомиб се отделя от протеазома за $t_{½}$ от 20 минути, което показва, че протеазомното инхибиране от бортезомиб е обратимо.

Медиираната от бортезомиб протеазомна инхибиция засяга раковите клетки по много пътища, включително, но неограничаващо се само до увреждане на регулаторните протеини, които регулират прогресията по етапите на клетъчния цикъл и активирането на нуклеарния клетъчен фактор капа-В (NF-kB). Инхибирането на протеазомата води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Нуклеарният фактор NF-kB е фактор на транскрипция, чиято активация се изисква за много етапи на туморогенезата, включително клетъчния растеж и преживяване, ангиогенезата, взаимодействието клетка/клетка и метастазите. При миелом бортезомиб засяга способността на миеломните клетки да взаимодействат с микросредата на костния мозък.

Експерименти показват, че бортезомиб е цитотоксичен за множество типове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни към проапоптозни ефекти на протеазомната инхибиция, в сравнение с нормалните клетки. Бортезомиб води до намаляване на туморния растеж *in vivo* в много предклинични туморни модели, включително мултиплен миелом.

Данните от *in vitro, ex-vivo* и животински модели с бортезомиб предполагат, че той увеличава диференциацията и активността на остеобластите и инхибира функцията на остеокластите. Тези ефекти са наблюдавани при пациенти с мултиплен миелом, с напреднала остеолитична болест и лекувани с бортезомиб.

Клинична ефикасност при нелекуван мултиплен миелом:
Проведено е проспективно, международно, рандомизирано (1:1), открито клинично проучване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали терапията с бортезомиб (1,3 mg/m^2 инжектиран интравенозно) в комбинация с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) води до подобряване на времето до прогресия (ВДП) в сравнение с терапията с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) при пациенти с нелекуван мултиплен миелом. Лечението е прилагано за максимална продължителност от 9 цикъла (приблизително 54 седмици) и е прекъснато рано поради прогресиране на болестта или недопустимо ниво на токсичност. Средната възраст на пациентите в проучването е 71 години, 50% са мъже, 88% са от бялата раса и средната оценка на качеството на живот на пациентите по скалата на Karnofsky е 80. Пациентите са имали IgG/IgA/лековерижен миелом в 63%/25%/8% от случаите, средна стойност на хемоглобина –105 g/l и среден брой на тромбоцитите – 221,5 x 10^9/l. Сходен е и процентът на пациентите с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min (3% във всяко рамо).
В периода на предварително планирания междинен анализ, първичната крайна точка, времето до прогресия е спазено, и пациентите в групата на мелфалан и преднизон (M+P) са преминали на лечение с бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон (Bz+M+P). Медианата на периода на проследяване е 16,3 месеца. Крайното актуализиране на данните за преживяемост е извършено с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца. Наблюдава се статистически значимо подобрение на преживяемостта в групата на лечение с Bz+M+P (HR=0,695; p=0,00043), въпреки последващи терапевтични курсове, включително схеми, базирани на бортезомиб. Медианата на преживяемост в групата на лечение с Bz+M+P е 56,4 месеца, в сравнение с 43,1 за групата на лечение с M+P. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 11:

Таблица 11: Резултати за ефикасност след крайното актуализиране на данните за преживяемост в проучване VISTA

Крайна точка за ефикасност	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Време до прогресия – Събития бр. (%)	101 (29)	152 (45)
Медиана[а] (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Коефициент на риск[б] (95%CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
p-стойност[в]	0.000002	
Преживяемост без прогресия Събития бр. (%)	135 (39)	190 (56)
медиана[а] (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-стойност[в]	0,00001	
Обща преживяемост[*] Събития (смърт) бр. (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Медиана[а] (95% CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-стойност[в]	0,00043	
Степен на повлияване Популация[д] бр. = 668	n=337	n=331
CR[е] бр. (%)	102 (30)	12 (4)
PR[е] бр. (%)	136 (40)	103 (31)

nCR бр. (%)	5 (1)	0
CR+PR[е] бр. (%)	238 (71)	115 (35)
p-стойност[г]	< 10^{-10}	
Намаляване на серумен М-протеин Популация[ж] бр. = 667	336 пациенти	331 пациенти
≥90% бр. (%)	151 (45)	34 (10)
Време до начало на повлияване при CR + PR		
Медиана	1,4 mo	4,2 mo
Медиана[а] на продължителност на повлияването		
CR[е]	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR[е]	19,9 mo	13,1 mo
Време до следваща терапия Събития бр. (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Медиана[а] (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-стойност[в]	< 0,000001	

[а] Изчислена по метода на Kaplan-Meier

[б] Коефициентът на риск е изчислен на базата на пропорционално-рисковия модел на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: β_2-микроглобулин, албумин и район. Коефициентът на риск, по-нисък от 1, сочи предимство VMP

[в] Номинална p-стойност на базата на стратифициран логаритмично трансформиран ренков (log-rank) тест, адаптиран за стратификационни фактори: β_2-микроглобулин, албумин и район

[г] p-стойност на честотата на отговор (CR+PR) от Хи-квадрат теста на Cochran-Mantel-Haenszel, адаптиран за стратификационни фактори

[д] Популацията с отговор включва пациентите с измеримо заболяване в началото на проучването

[е] CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; nCR= Близо до пълен отговор. Критерии на EBMT (Европейска група за кръвни и костномозъчни трансплантации)

[ж] Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

[*] Данните за преживяемостта са актуализирани с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца

mo: месеци

CI- доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проведени са две рандомизирани, открити, многоцентрови Фаза III проучвания (IFM-2005-01, MMY-3010) за оценка на безопасността и ефикасността на бортезомиб в двойни и тройни комбинации с други химиотерапевтични средства като индукционна терапия преди трансплантация на стволови клетки при пациенти с нелекуван мултиплен миелом.

В проучване IFM-2005-01 бортезомиб в комбинация с дексаметазон [BzDx, n=240] е сравнен с винристин-доксорубицин-дексаметазон [VDDx, n=242]. Пациентите в групата на BzDx са преминали четири 21-дневни цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m^2, приложен венозно два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11) и перорално приложен дексаметазон (40 mg/ден в дните 1 до 4 и в дните 1 до 12 в цикли 1 и 2, както в дните от 1 до 4 в цикли 3 и 4).

Автоложна трансплантация на стволови клетки е направена 198 (82%) и 208 (87%) пациенти съответно в групите на лечение с VDDx и BzDx; болшинството от пациентите са преминали една трансплантационна процедура. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. Медианата на възрастта на пациентите в проучването е 57 години, 55% са мъже и 48% от пациентите са с високорискови цитогенетични маркери. Медианата на продължителността на лечението е 13 седмици за групата на VDDx и 11 седмици за тази на BzDx. Медианата на броя на циклите, които са получили двете групи, е 4 цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е постиндукционната честота на отговор (CR+nCR). Наблюдава се статистически значима разлика при пълна ремисия+почти

пълна ремисия (CR+nCR) в полза на групата на лечение с бортезомиб в комбинаця с дексаметазон. Вторичните крайни точки за ефикасност включват честота на отговор след трансплантация (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност от проучване IFM-2005-01

Крайна точка	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P стойност[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT популация)	N=242 (ITT популация)	
RR (след индукция) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (след трансплантация)[б] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat; RR-честота на отговора; Bz=бортезомиб; BzDx=бортезомиб, дексаметазон; VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете;

[*] Първична крайна точка

[a] Съотношение на шансовете за честоти на отговора на базата на общото съотношение на шансовете изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

[б] Отнася се за честота на отговор след втора трансплантация при пациенти, получили втора трансплантация (42/240 [18%] в групата на BzDx и 52/242 [21%] в групат ана VDDx).

Бележка: Съотношение на шансовете >1 сочи предимство за индукционната терапия, съдържаща бортезомиб.

В проучване MMY-3010 индукционното лечение с бортезомиб в комбинация с талидомид и дексаметазон [BzTDx, n=130] е сравнено с талидомид-дексаметазон [TDx, n=127]. Пациентите в групата на BzTDx са преминали шест 4-седмични цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m^2, приложен два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11, последван от 17-дневен период на почивка от ден 12 до ден 28), дексаметазон (40 mg приложен перорално в дните от 1 до 4 и в дните от 8 до 11) и талидомид (приложен перорално в доза от 50 mg дневно в дните 1-14, увеличена на 100 mg в дните от 15-28, след което на 200 mg дневно). Една автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 105 (81%) и 78 (61%) от пациентите съответно в групите на BzTDx и TDx. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. Медианата на възрастта на пациентите в групите на BzTDx и TDx е съответно 57 спрямо 56 години, 99% спрямо 98% са от бели и 58% спрямо 54% са мъже. В групата на BzTDx 12% от пациентите са цитогенетично класифицирани като високорискови спрямо 16% от пациентите в групата на TDx. Медианата на продължителността на лечението е 24,0 седмици, а медианата на броя преминати цикли на лечение е 6,0 и те са сходни за всички терапевтични групи.

Първичните крайни точки за ефикасност в проучването са степените на повлияване след индукция и след трансплантация (CR+nCR). Статистиченски значима разлика при CR+nCR е наблюдавана в полза на групата на бортезомиб в комбинация с дексаметазон и талидомид. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 13.

Таблица 13: Резултати за ефикасност от проучване MMY-3010

Крайни точки	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P стойност[a]
MMY-3010	N=130 (ITT популация)	N=127 (ITT популация)	
**RR (след индукция)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]
**RR (след трансплантация)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 55,4 (46,4; 64,1) 77,7 (69,6; 84,5)	 34,6 (26,4; 43,6) 56,7 (47,6; 65,5)	 2,34 (1,42; 3,87); 0.001[a] 2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat;RR-честота на отговора; Bz=бортезомиб; BzTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; TDx=талидомид, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор, OR=съотношение на шансовете;

[*] Първична крайна точка

[a] Съотношение на шансовете за честоти на отговора на базата на общото съотношение на шансовете изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

Бележка: Съотношение на шансовете >1 сочи предимство за индукционната терапия, съдържаща бортезомиб.

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб (инжектиран интравенозно) са били оценявани в 2 проучвания при препоръчителна доза 1,3 mg/m^2: в рандомизирано, сравнително проучване фаза III (APEX) спрямо дексаметазон при 669 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали 1-3 предишни терапевтични линии и с едно проучване фаза II с едно рамо при 202 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали най-малко 2 предишни терапевтични линии и при които заболяването е прогресирало при последната им терапия.

В проучването фаза III лечението с бортезомиб е довело до значимо удължаване времето до прогресия, значимо удължаване на преживяемостта и значимо по-висока степен на отговор в сравнение с лечението с дексаметазон (вж. таблица 14) при всички пациенти, както и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Като резултат от предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка от комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон е бил предложен бортезомиб в зависимост от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване, средната продължителност на проследяване за преживяемост на пациентите е 8,3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни на последната си терапевтична линия, така и при тези, които не са били рефрактерни, общата преживяемост е била значително по-дълга и степента на отговор е била значимо по-висока при групата на бортезомиб.

От 669 включени пациенти 245 (37%) са били на възраст 65 години и по-възрастни. Параметрите на отговора както и TTP остават значително по-добри за бортезомиб независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β_2-микроглобулина, всички параметри на ефикасността (време до прогресията и пределната преживяемост, както и степента на отговор) са били значително подобрени при пациентите, лекувани с бортезомиб.

При популацията рефрактерни пациенти в проучването фаза II отговорите се определят от независим комитет за оценка, а критериите за отговор са тези на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Средната преживяемост на всички включени пациенти е 17 месеца (< 1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от средната 6 до 9-месечна преживяемост, очаквана за подобна популация пациенти от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ получената степен на отговор е независима от типа миелом, статуса на изява, статуса на делеция на хромозома 13, или броя, или типа на предишните лечения. Пациентите, които са получили 2 до 3 предишни терапевтични режима имат степен на отговор от 32% (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 терапевтични режима имат степен на отговор от 31% (21/67).

Таблица 14: Изход на заболяването при проучвания Фаза III (APEX) и Фаза II

	Фаза III		**Фаза III**		**Фаза III**		**Фаза II**
	Всички пациенти		**1 предшна терапевтична линия**		**> 1 предишна теравтична линия**		**≥ 2 предишни терапевти чни линии**
Събития, свързани с времето	**Bz n = 333[а]**	**Dex n = 336[а]**	**Bz n = 132[а]**	**Dex n = 119[а]**	**Bz n = 200[а]**	**Dex n = 217[а]**	**Bz n = 202[а]**
TTP, дни [95% Cl]	189[б] [148, 211]	106[б] [86, 128]	212[г] [188, 267]	169[г] [105, 191]	148[б] [129, 192]	87[б] [84, 107]	210 [154, 281]
Преживяемост 1 година, % [95% CI]	80[г] [74,85]	66[г] [59,72]	89[г] [82,95]	72[г] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Най-добър отговор (%)	**Bz n=315[в]**	**Dex n=312[в]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz n=193**
CR	20 (6) [б]	2 (< 1) [б]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) [б]	5 (2) [б]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) [б]	56 (18) [б]	57 (45) [г]	29 (26) [г]	64 (34) [б]	27 (13) [б]	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Медиана на продължителността, дни (месеци)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Време до отговор CR + PR (дни)	43	43	44	46	41	27	38*

[а] група ITT – група на включване на терапия

[б] стойност на P от стратифициран log-rank тест; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение; p = 0.0001

[в] група на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и са получили най-малко 1 доза от проучвания лекарствен продукт

[г] стойност на P от теста Cochran-Mantel-Haenszel Хи-квадрат тест, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение

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

TTP – време до прогресия
CI = доверителен интервал
Bz =бортезомиб; Dex = дексаметазон
CR = пълен отговор; nCR = близо до пълен отговор
PR = частичен отговор; MR = минимален отговор

При проучване фаза II пациентите, които не са получили оптимален отговор от самостоятелно лечение с бортезомиб са имали възможност да получат високи дози дексаметазон съвместно с бортезомиб. Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор на бортезомиб самостоятелно. Общо на 74 оценими пациенти е прилаган дексаметазон в комбинация с бортезомиб. 18% от пациентите постигат или имат подобрен отговор [MR (11%) или PR (7%)] с комбинираното лечение.

Клинична ефикасност на бортезомиб, приложен подкожно, при пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб са оценени в открито, рандомизирано, Фаза III проучване за съпоставимост на бортезомиб, приложен подкожно в сравнение с интравенозно приложение. В проучването са взели участие 222 пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат 1,3 mg/m2 бортезомиб по подкожен или интравенозен път на приложение за 8 цикъла. На пациентите, които не са получили оптимален отговор (по-малко от пълен отговор [CR]) на терапията с бортезомиб

след 4 цикъла, е позволено да приемат дексаметазон 20 mg дневно в деня на приложение на бортезомиб и на следващия ден. Пациентите с изходна степен на периферна невропатия ≥ 2 или брой на тромбоцитите < 50 000/µl са изключени. Общо 218 пациенти са подлежали на оценка на отговора.

Проучването е постигнало основната си цел за съпоставимост на общия отговор (CR+PR) след 4 цикъла на терапия с бортезомиб като самостоятелно средство с подкожен и интравенозен път на приложение, 42% и в двете групи. Също така вторичните резултати за ефикасност, свързана с отговора и с времето до събитие, показват съвместими резултати за подкожно и интравенозно приложение (Таблица 15).

Таблица 15: Обобщение на анализите на ефикасност, сравняващи подкожно и интравенозно приложение на бортезомиб

	Рамо на интравенозно приложен бортезомиб	**Рамо на подкожно приложен бортезомиб**
Популация, подлежаща на оценка на отговора	**n=73**	**n=145**
Честота на отговорите при 4 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-стойност[а]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Честота на отговорите при 8 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-стойност[а]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
ITT популация[б]	**n=74**	**n=148**
Време до прогресия (TTP), месеци	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Коефициент на риск (95% CI)[c]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-стойност[d]	0,38657	
Преживяемост без прогресия, месеци	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Коефициент на риск (95% CI)[в]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-стойност[г]	0,295	
1-годишна обща преживяемост (%)[д]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

[а] p-стойността се отнася до хипотезата за не по-малка ефикасност, съгласно която рамото на подкожно приложение поддържа минимум 60% от честотата на отговорите в рамото на интравенозно приложение.
[б] 222 пациенти са включени за участие в проучването; 221 пациенти са лекувани с бортезомиб
[в] Коефициентът на риск е изчислен на базата на модела на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по Международната стадираща система (ISS) и брой на предишните терапевтични линии.
[г] Логаритмично трансформиран ранков тест, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по ISS и брой на предишните терапевтични линии.
[д] Средната продължителност на проследяването е 11,8 месеца

Комбинирано лечение на бортезомиб с пегилиран липозомен доксорубицин (проучване DOXIL-MMY-3001)
При 646 пациенти е проведено рандомизирано проучване фаза III, с паралелни групи, открито, многоцентрово за сравнение на безопасността и ефикасността на бортезомиб, прилаган в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин, в сравнение с бортезомиб монотерапия при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко едно предшестващо лечение и не са прогресирали, докато са получавали антрациклин базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е TTP, докато вторичните крайни точки за ефикасност са OS и ORR (CR + PR), базирайки се на критериите на Европейската група за кръвни и костномозъчни трансплантации (EBMT).
Междинен анализ, определен по протокол (базиран на 249 TTP случая) предизвиква преждевременното приключване на проучването по отношение на ефикасността. Този междинен анализ показва TTP намаляване на риска с 45% (95% CI; 29 57%, p < 0,0001) при пациенти, лекувани с комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Средното TTP е било 6,5 месеца при пациентите, лекувани с бортезомиб монотерапия, в сравнение с 9,3 месеца при пациенти на комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Тези резултати, макар и непълни, представляват окончателния анализ, дефиниран по протокол.
Окончателният анализ за OS, извършен след медиана на проследяване 8,6 години не показва значителна разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е била 30,8 месеца (95% CI; 25,2-36,5 месеца) за пациентите на монотерапия с Бортезомиб Accord и 33,0 месеца (95% CI; 28,9-37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с пегилиран липозомен доксорубицин и Бортезомиб Accord.

Комбинирана терапия на бортезомиб с дексаметазон
Поради липсата на пряко сравнение между бортезомиб и бортезомиб в комбинация с дексаметазон при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом е проведен статистически подвойков анализ, с цел да се сравнят резултатите от рамото без рандомизация на бортезомиб в комбинация с дексаметазон (Фаза II открито проучване MMY-2045), спрямо резултатите, получени от рамената с монотерапия бортезомиб при различни рандомизирани проучвания фаза III (M34101-039 [APEX] и DOXIL MMY-3001) при същата индикация.
Подвойковият анализ е статистически метод, при който пациентите в групата на лечение (напр. бортезомиб в комбинация с дексаметазон) и пациентите в контролната група (напр. бортезомиб) са сравними по отношение на влияещи фактори, чрез подбор на подходящи двойки участници в клиничното проучване. Това свежда до минимум ефектите от наблюдаваните изходни несъответствия при оценка на ефектите от лечението, използвайки методи на не-рандомизирани данни.
Сто двадесет и седем двойки от подобни пациенти са били идентифицирани. Анализът показа подобрена ORR (CR + PR) (съотношение на риск 3,769; 95% CI 2,045-6 947, p <0,001), PFS (коефициент на риска 0,511; 95% CI 0,309 0,845, p = 0,008), TTP (коефициент на риска 0,385; 95% CI 0,212 0.698, p = 0,001), за бортезомиб в комбинация с дексаметазон спрямо бортезомиб монотерапия.

Налична е ограничена информация за повторно лечение с бортезомиб при пациенти с рецидивирал мултиплен миелом.
Проведено е открито, Фаза II проучване MMY-2036 (RETRIEVE) с едно рамо, за оценка на ефикасността и безопасността на повторното лечение с бортезомиб. Сто и тридесет пациенти (≥ 18 години) с мултиплен миелом, които са постигнали поне частичен отговор към бортезомиб-съдържаща схема, са лекувани повторно при прогресия.
Лечението с бортезомиб започва най-малко 6 месеца след края на предходната терапия с последната поносима доза от 1,3 mg/m^2 (n=93) или ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) и се прилага в дни 1, 4, 8 и 11 на всеки 3 седмици в продължение на максимум от 8 цикъла като самостоятелно средство или в комбинация с дексаметазон в съответствие със стандарта на лечение.
Дексаметазон е приложен в комбинация с бортезомиб при 83 пациенти в цикъл 1, като за всички цикли на повторно лечение с бортезомиб дексаметазон са получили и още 11 пациенти.

Първичната крайна точка е най-добрият потвърден отговор към повторно лечение, оценен съгласно критериите на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Общата най-добра честота на отговор (CR+PR) към повторно лечение при 130 пациенти е 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Клинична ефикасност при нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)
Проучване LYM-3002 е фаза III, рандомизирано, отворено проучване сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP; n=243) с тези на ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP; n=244) при възрастни пациенти с нелекуван MCL (Стадий II, III или IV). Пациентите в терапевтичното рамо с BzR-CAP са получавали бортезомиб (1,3 mg/m^2 на ден 1, 4, 8, 11, дни без приложение от 12 до 21), ритуксимаб 375 mg/m^2 интравенозно на ден 1; циклофосфамид 750 mg/m^2 интравенозно на ден 1; доксорубицин 50 mg/m^2 интравенозно на ден 1 и преднизон 100 mg/m^2 перорално от ден 1 до ден 5 по време на 21-дневния цикъл на лечение с бортезомиб. На пациенти с отговор документиран за първи път на цикъл 6 са дадени два допълнителни цикъла на лечение. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия на базата на оценка от Комисията за независим преглед (Independent Review Committee, IRC). Вторичните крайни точки включват времето до прогресия (time to progression, TTP), времето до следващо лечение срещу лимфом (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), продължителност на период без лечение (duration of treatment free interval, TFI), обща степен на повлияване (overall response rate, ORR) и пълен отговор (complete response, CR/CRu), общата преживяемост (overall survival, OS) и продължителност на отговор.

Демографските и изходните характеристики на болестта обикновено са добре балансирани между двете групи на лечение: средната възраст на пациентите е 66 години,74% са мъже, 66% са от бялата раса и 32% са азиатци, 69% от пациентите са имали положителен костно-мозъчен аспират и/или положителна костно-мозъчна биопсия за MCL, 54% от пациентите са имали Международен Прогностичен Индекс (International Prognostic Index, IPI) резултат ≥ 3, а 76% са имали заболяване в стадий IV. Продължителността на лечението (средно=17 седмици) и продължителността на проследяване (средно=40 месеца) са сравними в двете терапевтични рамена. Средно 6 цикъла са проведени на пациентите и в двете рамена на лечение, като 14% от пациентите в групата на BzR-CAP и 17% от пациентите в групата на R-CHOP са получили 2 допълнителни цикъла. По-голямата част от пациентите в двете групи са завършили лечението, 80% в групата на BzR-CAP и 82% в групата на R-CHOP. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 16:

Таблица 16: Резултати за ефикасност в проучване LYM-3002

Крайна точка за ефикасност	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT пациенти	243	244	
Преживяемост без прогресия (IRC)[а]			
Събития n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[б](95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Средно[в] (95% CI) (месеци)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-стойност[г] < 0,001
Степен на отговор			
n: оценими пациенти по отговор	229	228	
Общ пълен отговор (CR+CRu)[е] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[д](95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-стойност[ж]=0,007
Общ отговор (CR+CRu+PR)[з] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[ж](95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-стойност[ж] =0,275

[а] Въз основа на оценката от Комисията за независим преглед (“Independent Revew Committee’’IRC) (само радиологични данни).

[б] Оценката на коефициента на риска се основава на модел на Cox, стратифицирана по IPI риск и стадий на заболяването. Коефициент на риск < 1 сочи предимство за BzR-CAP.

[в] Въз основа на оценки по Kaplan-Meier за степента на преживяемост при продукта.

[г] Въз основа на Log rank тест, стратифициран с IPI риск и стадий на заболяването.

[д] Използват се стратифицирани таблици на Mantel-Haenszel за оценка на общото съотношение на риска, с IPI риск и стадия на заболяването, като стратификационни фактори. Съотношение на риск (OR) > 1 сочи предимство за BzR-CAP.

[е] Включва всички CR + CRu, според IRC, костен мозък и LDH.

[ж] P-стойност от хи-квадрат теста на Cochran Mantel-Haenszel, с IPI и стадия на заболяването, като стратификационни фактори.

[з] Включва всички радиологични CR+CRu+PR според IRC, независимо дали е потвърдено от костен мозък и LDH.

CR=Пълен отговор; CRu=Пълен отговор, непотвърден; PR=Частичен отговор; CI= Доверителен интервал , HR=Коефициент на риск; OR= Съотношение на шансовете; ITT= Група на включване на терапия

Медианата на преживяемост без прогресия по преценка на изследователя е 30,7 месеца в групата на BzR-CAP и 16,1 месеца в групата на R-CHOP (коефициент на риск [HR] = 0,51; p < 0,001). Статистически значимо подобрение (p < 0,001) в полза на групата на лечение с BzR-CAP в сравнение с групата на R-CHOP е наблюдавано в продължение на TTP (медиана 30,5 спрямо 16,1 месеца), TNT (медиана 44,5 спрямо 24,8 месеца) и TFI (медиана 40,6 спрямо 20,5 месеца). Медианата на продължителност на пълен отговор е 42,1 месеца в групата на BzR-CAP в сравнение с 18 месеца в групата на R-CHOP. Продължителността на пълния отговор е 21,4 месеца по-дълга в групата на BzR-CAP (медиана 36,5 месеца спрямо 15,1 месеца в групата на R-CHOP). Окончателният анализ на OS е направен след период на проследяване с медиана от 82 месеца. Медианата на OS е 90,7 месеца за групата на BzR-CAP в сравнение с 55,7 месеца за групата на R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Наблюдаваната крайна медиана на разликата в OS между 2-те групи на лечение е 35 месеца

Пациенти, лекувани преди това за амилоидоидоза на леките вериги

Проведено е отворено, нерандомизирано Фаза I/II проучване за определяне на безопасността и ефикасността на бортезомиб при пациенти, лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги. По време на проучването не са наблюдавани нови съображения по отношение на безопасността, по-специално бортезомиб не обостря увреждания на таргетните органи (сърце, бъбреци и черен дроб). При изследователски анализ на ефикасността се съобщава 67,3% отговор (включително 28,6% пълен отговор) измерен по хематологичен отговор (M-протеин) при 49 оценени пациенти, лекувани с максимално допустимите дози от 1,6 mg/m^2 седмично и 1,3 mg/m^2 два пъти седмично. За кохортите на тези дози, комбинираната едногодишна преживяемост е 88,1%.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с бортезомиб във всички подгрупи на педиатричната популация с мултиплен миелом и при мантелноклетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Проучване фаза II, с едно рамо, за активност, безопасност и фармакокинетика, проведено от Children’s Oncology Group, оценява активността при добавяне на бортезомиб към реиндукционна полихимиотерапия при педиатрични и млади възрастни пациенти с лимфоидни злокачествени заболявания (прекурсорна B-клетъчна остра лимфобластна левкемия [acute lymphoblastic leukemia, ALL] с T-клетъчна ALL и T-клетъчен лимфобластен лимфом [lymphoblastic lymphoma, LL]). Ефективна схема на реиндукционна полихимиотерапия се прилага в 3 Блока. Бортезомиб Accord се прилага само при Блок 1 и 2, за да се избегнат потенциални припокриващи се токсичности с едновременно приложените лекарства от Блок 3.

Пълният отговор (CR) е оценен в края на Блок 1. При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18 месеца от диагностицирането (n = 27) процентът на CR е 67% (95% CI: 46, 84); 4-месечната преживяемост без събитие е 44% (95% CI: 26, 62). При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18-36 месеца от диагностицирането (n = 33) процентът на CR е 79% (95% CI: 61, 91) и 4-месечната преживяемост без събитие е 73% (95% CI: 54, 85). Процентът на CR при пациенти с първи рецидив при T-клетъчна ALL (n = 22) е 68% (95% CI: 45, 86) и 4-месечната преживяемост без събитие е 67% (95% CI: 42, 83). Отчетените данни за ефикасност се считат за неубедителни (вж. точка 4.2).

140 пациенти с ALL или LL са включени и оценени за безопасност; средната възраст е 10 години (от 1 до 26). Не са наблюдавани нови сигнали по отношение на безопасността при добавянето на Бортезомиб Accord към основната стандартна химиотерапия при педиатрична

прекурсорна В-клетъчна ALL. Следните нежелани лекарствени реакции (Степен ≥ 3) се наблюдават с по-висока честота при терапевтична схема, включваща Бортезомиб Accord, в сравнение с ретроспективно контролно проучване, при което основната схема се прилага самостоятелно: в Блок 1 периферна сензорна невропатия (3% спрямо 0%); илеус (2,1% спрямо 0%); хипоксия (8% спрямо 2%). Няма информация за възможни последствия или за темповете на развитие на периферна невропатия в това проучване. Наблюдавана е по-висока честота на инфекции със Степен ≥ 3 неутропения (24% спрямо 19% при Блок 1 и 22% спрямо 11% при Блок 2), повишена ALT (17% спрямо 8% при Блок 2), хипокалиемия (18% спрямо 6% при Блок 1 и 21% спрямо 12% при Блок 2) и хипонатриемия (12% спрямо 5% при Блок 1 и 4% спрямо 0 при Блок 2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно болус приложение на дози от 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2 на 11 пациенти с мултиплен миелом и стойности на креатининовия клирънс по-високи от 50 ml/min, средните максимални плазмени концентрации след първата доза бортезомиб са били съответно 57 и 112 ng/ml. При последващи дози, наблюдаваната средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от 1,0 mg/m^2 и от 89 до 120 ng/ml за доза от 1,3 mg/m^2.

При приложение на интравенозна болус или подкожна инжекция от 1,3 mg/m^2 при пациенти с мултиплен миелом (n = 14 в групата на интравенозно приложение, n = 17 в групата на подкожно приложение), общата системна експозиция след многократно дозиране (AUC_{last}) е еднаква при подкожното и интравенозното приложение. След подкожно приложение C_{max} (20,4 ng/ml) е по-ниска от тази при интравенозно приложение (223 ng/ml). Геометричната средна стойност на AUC_{last} е 0,99, а 90% доверителни интервали са в границите 80,18% - 122,80%.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) на бортезомиб варира от 1 659 l до 3 294 l след еднократно или многократно интравенозно приложение на доза 1,0 mg/m^2 или 1,3 mg/m^2 при пациенти с мултиплен миелом. Това означава, че бортезомиб се разпределя широко към периферните тъкани. При концентрации на бортезомиб над диапазона 0,01 до 1,0 µg/ml свързването *in vitro* с плазмените протеини е средно 82,9% за човешка плазма. Фракцията на бортезомиб, свързана с плазмените протеини не е зависима от концентрацията.

Биотрансформация

Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми и човешки сДНК-експресирани цитохром P450 изоензими показват, че бортезомиб се метаболизира главно оксидативно чрез цитохром P450 ензими, 3A4, 2C19 и 1A2. Основният метаболитен път е деборонизация и формиране на два деборонизирани метаболита, които в последствие претърпяват хидроксилиране до няколко метаболити. Деборонизираните метаболити на бортезомиб са неактивни като 26S протеозомни инхибитори.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бортезомиб след многократно прилагане варира от 40 до 193 часа. Бортезомиб се елиминира по-бързо след първата доза в сравнение със следващите дози. Средният тотален телесен клирънс е 102 и 112 l/h след прилагане на първа доза при дози съответно 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2 и варира от 15 до 32 l/h и от 18 до 32 l/h, след последващо прилагане на дози съответно 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на бортезомиб е оценен в проучване фаза I по време на първия терапевтичен цикъл, включващо 61 пациенти предимно със солидни тумори и различна степен на чернодробно увреждане, при дози бортезомиб между 0,5 до 1,3 mg/m^2.

В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, лекото чернодробно увреждане не променя дозо- нормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това, средните стойности на дозо-нормализираната AUC са се повишили с около 60% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, като тези пациенти трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.2, таблица 6).

Бъбречно увреждане
Фармакокинетично проучване е провеждано при пациенти с различни степени на бъбречно увреждане, които се класифицират съобразно техните стойности на креатининовия клирънс (CrCL) в следните групи:
Нормално (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), леко (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), умерено (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) и тежко (CrCL< 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Група диализирани пациенти, които са дозирани след диализа, също е включена в проучването (n=8). На пациентите са прилагани интравенозни дози от 0,7 до 1,3 mg/m^2 бортезомиб два пъти седмично. Експозицията на бортезомиб (доза-нормализирани AUC и C_{max}) е сравнима във всички групи (вж. точка 4.2)

Възраст
Фармакокинетиката на бортезомиб се определя след болус интравенозно приложение два пъти седмично в дози по 1,3 mg/m^2 на 104 педиатрични пациенти (2-16 години) с остра лимфобластна левкемия (ALL) или остра миелоидна левкемия (AML). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на бортезомиб се повишава с увеличаване площта на телесната повърхност (BSA). Средния геометричен (% CV) клирънс е 7,79 (25%) l/hr/m^2, обемът на разпределение при стационарно състояние е 834 (39%) l/m^2 и елиминационният полуживот е 100 (44%) часа. След коригиране на BSA ефекта, други демографски данни, като възраст, телесно тегло и пол нямат клинично значими ефекти върху клирънса на бортезомиб. BSA-коригираният клирънс на бортезомиб при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бортезомиб има генотоксичен потенциал. Бортезомиб е положителен за кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* проучване за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) при концентрации от порядъка на 3,125 µg/ml, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е положителен, при *in vitro* проучване за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микронуклеусен тест при мишки.

Проучвания за токсичност на развитието при плъхове и зайци са показали ембрио-фетална смъртност при дози, токсични за майката, но липса на директна ембрио-фетална токсичност при дози под токсичните за майката. Проучвания за фертилитет не са провеждани, но е извършена оценка на репродуктивните тъкани, при проучванията за обща токсичност. Наблюдавани са дегенеративни ефекти върху тестисите и яйчниците при 6-месечно проучване при плъхове. Затова е вероятно бортезомиб да има потенциални ефекти и върху мъжкия и женски фертилитет. Проучвания на пери- и постнаталното развитие не са провеждани.

При мултициклични проучвания за обща токсичност, проведени с плъхове и маймуни, основните прицелни органи включват стомашно-чревен тракт, което довежда до повръщане и/или диария, хемопоетична и лимфна тъкани, водещо до цитопении в периферната кръв, атрофия на лимфоидната тъкан и хипоцелуларност в хемопоетичния костен мозък, периферна невропатия (наблюдавана при маймуни, мишки и кучета), засягаща аксоните на сензорните нерви и леки промени в бъбреците. Всички тези таргетни органи са показали частично до пълно възстановяване след спиране на лечението.

На базата на проучвания при животни, ако има някакво преминаване на бортезомиб през кръвно-мозъчната бариера, то изглежда е ограничено, и значимостта му при хората е неизвестна.

Фармакологични сърдечно-съдови изследвания за безопасност, проведени при маймуни и кучета показват, че интравенозни дози, превишаващи приблизително два до три пъти препоръчваната клинична доза в mg/m^2, са свързани с ускоряване на пулса, понижаване на контрактилитета, хипотензия и смърт. При кучета понижаването на сърдечния контрактилитет и хипотензията са свързани с остро въвеждане на положителни инотропни или пресорни средства. Освен това, при изследванията при кучета е било наблюдавано слабо удължаване на нормалния QT-интервал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
2 години

След разреждане
Доказана е химическа и физическа стабилност на разредения разтвор в концентрация 1mg/ml, за 24 часа при температура 20°C-25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, разреденият разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в хладилник (от 2°C до 8 °C).

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след отваряне и след разреждане на лекарственото продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен флакон от стъкло тип I със сива бромобутилова гума и алуминиева обкатка с оранжево капаче, съдържащ 1 ml инжекционен разтвор.

Прозрачен флакон от стъкло тип I със сива бромобутилова гума и алуминиева обкатка с червено капаче, съдържащ 1,4 ml инжекционен разтвор.

Видове опаковки

1 x 1 ml флакон
4 x 1 ml флакони
1 x 1,4 ml флакон
4 x 1,4 mlфлакони

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснат на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки
Бортезомиб е цитотоксичен продукт. Затова по време на работа с Бортезомиб Accord и приготвянето му е необходимо повишено внимание. Препоръчва се, употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

По време на работа с Бортезомиб Accord трябва стриктно да се спазва **асептична техника**, тъй като той не съдържа консервант.

Има случаи с летален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор е за подкожно и след разреждане и за интравенозно приложение. Бортезомиб не трябва да се прилага интратекално.

Указания за приготвяне и приложение
Бортезомиб Accord трябва да се приготвя от медицински специалист.

Интравенозна инжекция
Всеки флакон Бортезомиб Accord трябва внимателно да се разреди с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за интравенозна инжекция, като се използва спринцовка с подходящ размер, без да се отстранява запушалката на флакона. След разреждане всеки ml разтвор съдържа 1 mg бортезомиб.

Всеки флакон съдържа допълнително препълване от 0,1 ml. Следователно всеки флакон от 1 ml и 1,4 ml съдържа съответно 2,75 mg и 3,75 mg бортезомиб.

Всеки флакон от 1 ml трябва да се разрежда с 1,6 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Всеки флакон от 1,4 ml трябва да се разрежда с 2,2 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Разреденият разтвор е бистър и безцветен. Преди приложение разреденият разтвор трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видим частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава обезцветяване или частици, разреденият разтвор трябва да се изхвърли. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Подкожна инжекция
Всеки флакон с Бортезомиб Accord е готов за употреба за подкожна инжекция. Всеки ml разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб. Разтворът е бистър безцветен с pH от 4,0 до 7,0 и преди приложение трябва да се провери визуално за някаква промяна в цвета или видими частици. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, разреденият разтвор трябва да се изхвърли.

Изхвърляне
Бортезомиб Accord е само за еднократна употреба
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят, в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Испания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор
Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 mg бортезомиб (bortezomib) (като манитол боронов естер).

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 3,5 mg бортезомиб (bortezomib) (като манитол боронов естер).

След разтваряне, 1 ml от инжекционния разтвор за подкожно приложение съдържа 2,5 mg бортезомиб.

След разтваряне, 1 ml от инжекционния разтвор за интравенозно приложение съдържа 1 mg бортезомиб.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизат или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бортезомиб Accord като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон е показан за лечение на прогресиращ мултиплен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне един вид предишно лечение и вече са били подложени или са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с мелфалан и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са неподходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с дексаметазон или с дексаметазон и талидомид е показан за индукционно лечение на възрастни пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Бортезомиб Accord в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом, които не са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Бортезомиб Accord трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на онкологични пациенти. Бортезомиб Accord може да се прилага от медицински специалист с опит при употребата на химиотерапевтични средства. Бортезомиб Accord трябва да се разтваря от медицински специалист (вж. точка 6.6).

Дозировка при лечение на прогресиращ мултиплен миелом (пациенти, които са получили поне едно предшестващо лечение)

Монотерапия

Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителнатадоза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл.

Препоръчително е пациентите да получат 2 цикъла с бортезомиб след потвърждаване на пълен отговор. Препоръчва се също пациентите с отговор, които не са постигнали пълна ремисия да получават общо 8 цикъла лечение с бортезомиб. Между две последователни дози бортезомиб трябва да изминат поне 72 часа.

Адаптиране на дозата по време на лечението и повторно въвеждане на лечение при монотерапия

Лечението с бортезомиб трябва да бъде спряно при поява на всяка нехематологична токсичност от Степен 3 или всяка хематологична токсичност от Степен 4, с изключение на невропатия, както е изложено по-долу (вж. също точка 4.4). След отзвучаване на симптомите на токсичност, лечението с бортезомиб може да бъде започнато отново с доза, намалена с 25% (1,3 mg/m^2 намалена до 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 намалена до 0,7 mg/m^2). Ако токсичността не отзвучи или ако се появи отново при най-ниската доза, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с бортезомиб, освен ако ползата от лечението надвишава значително рисковете.

Невропатична болка и/или периферна невропатия

Пациентите, които имат свързана с бортезомиб невропатична болка и/или периферна невропатия следва да бъдат третирани както е показано в Таблица 1 (вж. точка 4.4). Пациентите с предшестваща тежка невропатия трябва да бъдат лекувани с бортезомиб само след внимателна оценка риск/полза.

Таблица 1: Препоръчвано модифициране на дозата при невропатия, свързана с Бортезомиб Accord*

Тежест на невропатията	**Модифициране на дозата**
Степен 1 (асимптоматична; загуба на дълбоки сухожилни рефлекси или парестезия) без болка или загуба на функция	Не
Степен 1 с болка или Степен 2 (умерени симптоми; ограничава инструменталните ежедневни дейности (ADL)**)	Намаление на Бортезомиб Accord до 1,0 mg/m^2 или Промяна на схемата на лечение на Бортезомиб Accord на 1,3 mg/m^2 веднъж седмично
Степен 2 с болка или Степен 3 (тежки симптоми; ограничава ежедневните дейности по самообслужване ADL***)	Спиране на лечението с Бортезомиб Accord, докато симптомите на токсичност не отзвучат. Когато токсичността отзвучи, повторно въвеждане на лечение с Бортезомиб Accord и намаляване на дозата до 0,7 mg/m^2 веднъж седмично.
Степен 4 (животозастрашаващи последствия; показана е спешна интервенция) и/или тежка автономна невропатия	Прекратяване на лечението с Бортезомиб Accord

* Основава се на модифициране на дозата при проучвания на мултиплен миелом, фаза II и III и постмаркетинговия опит. Степенуването е в съответствие с Общите критерии и терминология на нежеланите събития (CTCAE) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ, версия 4.0.

** *Инструментални ежедневни дейности:* отнася се за приготвяне на храна, пазаруване на храни или дрехи, използване на телефон, работа с пари и др.;

*** *Ежедневни дейности по самообслужване:* отнася се за къпане, обличане и събличане, хранене, използване на тоалетната, приемане на лекарствени продукти и незалежаване на легло.

Комбинирано лечение с пегилиран липозомен доксорубицин
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Пегилираният липозомен доксорубицин се прилага в доза 30 mg/m^2 на ден 4 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord като 1 часова интравенозна инфузия след приложението на Бортезомиб Accord.
Може да се приложат до 8 цикъла комбинирано лечение, стига заболяването да не прогресира и пациентите да понасят лечението. Пациентите, постигнали пълен отговор, може да продължат с още поне 2 цикъла след първите данни за пълен отговор, дори ако това налага повече от 8 цикъла. Пациентите, чиито нива на парапротеин продължават да се понижават и след 8 цикъла, също може да продължат, стига да понасят лечението и да продължават да имат отговор.

За допълнителна информация относно пегилирания липозомен доксорубицин, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Комбинация с дексаметазон
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителна доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен цикъл на лечение. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Дексаметазон се прилага перорално в доза от 20 mg на ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.
Пациентите, постигнали отговор или стабилизиране на заболяването след 4 цикъла от комбинираното лечение, може да продължат да приемат същата комбинация за не повече от 4 допълнителни цикъла.
За допълнителна информация относно дексаметазон, вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Адаптиране на дозата при комбинирана терапия при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом
За коригиране на дозата Бортезомиб Accord при комбинирана терапия, следвайте указанията, описани в монотерапия по-горе.

<u>Дозировка при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки</u>
Комбинирана терапия с мелфалан и преднизон
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в комбинация с перорално приложени мелфалан и преднизон, както е показано в Таблица 2. Един 6-седмичен период се счита за лечебен цикъл. В цикли 1-4 Бортезомиб Accord се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32, а в цикли 5-9, веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.
Мелфалан и преднизон трябва да се прилагат перорално на ден 1, 2, 3 и 4 през първата седмица на всеки лечебен цикъл с Бортезомиб Accord.
Прилагат се девет лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Таблица 2: Препоръчвана дозировка за Бортезомиб Accord, прилаган в комбинация с мелфалан и преднизон

Бортезомиб Accord два пъти седмично (цикли 1-4)												
Седмица	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1	--	--	Ден 4	Ден 8	Ден 11	Период на почивка	Ден 22	Ден 25	Ден 29	Ден 32	Период на почивка
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--	--	Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка
Бортезомиб Accord веднъж седмично (цикли 5-9)												
Седмица	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1	--	--	--	Ден 8		Период на почивка	Ден 22	--	Ден 29	--	Период на почивка
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m$^{2)}$	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4	--		Период на почивка	--	--	--	--	Период на почивка

Bz = Бортезомиб Accord; M = мелфалан, P = преднизон

Адаптиране на дозата по време на лечение и повторно лечение с комбинирана терапия с мелфалан и преднизон

Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:

- броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 70x10^9/l, а абсолютният брой на неутрофилите трябва да е ≥ 1,0x10^9/l
- нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до степен 1 или до изходно ниво.

Таблица 3: Промяна на дозите по време на последователни цикли на терапията с Бортезомиб Accord в комбинация с мелфалан и преднизон:

Токсичност	**Промяна или отлагане на дозата**
Хематологична токсичност по време на един цикъл: • Ако в предходния цикъл се наблюдава продължителна неутропения степен 4 или тромбоцитопения или тромбоцитопения с кървене	Да се предвиди намаляване на дозата мелфалан с 25% в следващия цикъл
• Ако броят на тромбоцитите е ≤ 30 × 10^9/l или абсолютния брой на неутрофилите е ≤ 0,75 x 10^9/l в деня за прилагане на дозата Бортезомиб Accord (различен от ден 1)	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати
• Ако са пропуснати няколко дози Бортезомиб Accord в един цикъл (≥ 3 дози при приложение два пъти седмично или ≥ 2 дози при приложение веднъж седмично)	Дозата Бортезомиб Accord трябва да се намали с едно дозово ниво (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2)
Нехематологична токсичност степен ≥ 3	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до степен 1 или до изходно ниво. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб Accord с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2). При невропатична

Токсичност	Промяна или отлагане на дозата
	болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или при периферна невропатия, прекрати и/или променете дозата Бортезомиб Accord, както е посочено в Таблица 1.

За допълнителна информация относно мелфалан и преднизон вижте съответните кратки характеристики на продукта.

<u>Дозировка при нелекувани пациенти с мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки (индукционна терапия)</u>

Комбинирана терапия с дексаметазон

Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 21 дневен лечебен цикъл. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.

Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия.

Комбинирана терапия с дексаметазон и талидомид

Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна или подкожна инжекция в препоръчителната доза от 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8, и 11 в 28 дневен цикъл на лечение. Този 4-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Дексаметазон се прилага перорално в доза от 40 mg на ден 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11от лечебния цикъл с Бортезомиб Accord.

Талидомид се прилага перорално в дневна доза от 50 mg в дните 1-14 и ако се понася добре, дозата се увеличава до 100 mg в дните 15-28, след което може да се увеличи до 200 mg дневно от цикъл 2 (вж. Таблица 4).

Прилагат се четири лечебни цикъла от тази комбинирана терапия. Препоръчва се пациентите поне с частичен отговор да получат 2 допълнителни цикъла.

Таблица 4: Дозировка за комбинирана терапия с Бортезомиб Accord при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Bz+Dx	**Цикли 1 до 4**				
	Седмица	**1**	**2**	**3**	
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	**Цикъл 1**				
	Седмица	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка
	T 50 mg	Ежедневно	Ежедневно	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Ежедневно	Ежедневно
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-
	Цикли 2 до 4[б]				
	Bz (1,3 mg/m$^{2)}$	Ден 1, 4	Ден 8, 11	Период на почивка	Период на почивка
	T 200 mg[a]	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
	Dx 40 mg	Ден 1, 2, 3, 4	Ден 8, 9, 10, 11	-	-

Bz= Бортезомиб Accord; Dx=дексаметазон; T=талидомид
[a] Дозата на талидомид се увеличава до 100 mg от седмица 3 на цикъл 1 само при добра поносимост към дозата от 50 mg, и на 200 mg от цикъл 2 при добра поносимост към дозата от 100 mg до края.
[б] Пациентите, постигнали поне частичен отговор след 4 цикъла, може да получат до 6 цикъла на лечение

Адаптиране на дозата за пациенти, подходящи за трансплантация
За адаптиране на дозата на Бортезомиб Accord трябва да се следват препоръките за промяна на дозата, описани за монотерапия.
В допълнение, когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, в случай на токсичност трябва да се предвиди съответно намаляване на дозата според препоръките в кратките характеристики на тези продукти.

Дозировка при пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)
Комбинирано лечение с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP)
Бортезомиб Accord се прилага като интравенозна инжекция в препоръчителната доза 1,3 mg/m^2 телесна повърхност, два пъти седмично в продължение на две седмици на ден 1, 4, 8 и 11, последвано от 10-дневен период на почивка от ден 12 до 21. Този 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Препоръчват се шест цикли с бортезомиб, въпреки че за пациенти с документиран отговор за първи път на цикъл 6, могат да бъдат дадени два допълнителни цикъла бортезомиб. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Следните лекарствени продукти се прилагат на ден 1 на всеки три-седмичен лечебен цикъл с бортезомиб, като интравенозни инфузии: ритуксимаб в доза 375 mg/m^2, циклофосфамид в доза 750 mg/m^2 и доксорубицин в доза 50 mg/m^2.
Преднизон се прилага перорално в доза от 100 mg/m^{2}на ден 1, 2, 3, 4 и 5 на всеки лечебен цикъл с бортезомиб.

Адаптиране на дозата по време на лечение при пациенти с нелекуван до сега мантелноклетъчен лимфом
Преди началото на всеки нов цикъл от терапията:
- Броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 100 000 клетки/µl и абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да е ≥ 1 500 клетки/µl
- Броят на тромбоцитите трябва да е ≥ 75,000 клетки/µl при пациенти с инфилтрация на костния мозък или секвестрация на далака
- Хемоглобин ≥ 8 g/dl
- Нехематологичната токсичност трябва да е възстановена до Степен 1 или до изходно ниво.

Лечението с бортезомиб трябва да бъде временно преустановено при поява на всяка нехематологична токсичност Степен ≥ 3, свързана с бортезомиб (с изключение на невропатия) или хематологична токсичност Степен ≥ 3 (вж. също точка 4.4). За адаптиране на дозата, вж. таблица 5 по-долу.
Гранулоцит-колонио стимулиращи фактори може да се прилагат при хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика. Профилактичната употреба на гранулоцит-колонио стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението. За лечение на тромбоцитопения, трябва да се има предвид трансфузия на тромбоцити, когато е клинично необходимо.

Таблица 5: Промяна на дозите по време на лечение за пациенти с нелекуван мантелноклетъчен лимфом

Токсичност	**Промяна или отлагане на дозировката**
Хематологична токсичност:	
• неутропения ≥ Степен 3 с повишена температура, неутропения от Степен 4 с	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се преустанови за до 2 седмици, докато

Токсичност	Промяна или отлагане на дозировката
продължителност повече от 7 дни, брой тромбоцити < 10,000 клетки/µl	пациентът достигне ANC ≥ 750 клетки/µl и брой на тромбоцитите ≥ 25 000 клетки/µl. • Ако след преустановяване на Бортезомиб Accord токсичността не отзвучи, както е определено по-горе, тогава лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати. • Ако токсичността отзвучи, т.е. пациентът има ANC ≥ 750 клетки/µl и брой на тромбоцитите ≥ 25 000 клетки/µl, лечението с Бортезомиб Accord може да се възобнови с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2).
• Ако броят на тромбоцитите е < 25,000 клетки/µl или ANC е < 750 клетки/µl в деня за прилагане на дозата Бортезомиб Accord (различен от ден 1)	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати
Нехематологична токсичност Степен ≥ 3, за която се счита, че е свързана с Бортезомиб Accord	Лечението с Бортезомиб Accord трябва да се прекрати, докато симптомите на токсичност не се възстановят до Степен 2 или по-добра. Тогава може да се възобнови приложението на Бортезомиб Accord с едно ниво по-малко (от 1,3 mg/m^2 на 1 mg/m^2 или от 1 mg/m^2 на 0,7 mg/m^2). При невропатична болка, свързана с употребата на бортезомиб и/или при периферна невропатия, прекратете и/или променете дозата Бортезомиб Accord, както е посочено в Таблица 1.

В допълнение, когато бортезомиб се прилага в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти, подходящо намаляване на дозата на тези лекарствени продукти трябва да се обмисли в случай на токсичност, в съответствие с препоръките в съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни, които предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти над 65 години с мултиплен миелом или с мантелноклетъчен лимфом.

Не са провеждани проучвания за употребата на бортезомиб при пациенти в старческа възраст, с нелекуван мултиплен миелом, които са подходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Следователно не могат да се направят препоръки за дозировката при тази популация.

В проучване при пациенти с нелекуван преди това мантелноклетъчен лимфом, 42.9% и 10.4% от пациентите, с експозиция на бортезомиб са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. При пациентите на възраст ≥ 75 години, и двете схеми, BzR-CAP и R-CHOP, се понасят по-тежко (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се нуждаят от коригиране на дозата и трябва да се лекуват съгласно препоръчителната доза. Пациенти с умерено до тежко

чернодробно увреждане трябва да започнат с намалена доза Бортезомиб Accord от 0,7 mg/m^2 на инжектиране по време на първия терапевтичен цикъл, като повишаване на дозата до 1,0 mg/m^2 или по-нататъшно намаляване на дозата до 0,5 mg/m^2 могат да се обсъждат на базата на поносимостта на пациента (вж. Таблица 6 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 6: Препоръчително модифициране на началната доза Бортезомиб Accord при пациенти с чернодробно увреждане

Степен на чернодробното увреждане*	**Ниво на билирубина**	**Нива на SGOT (AST)**	**Модифициране на начална доза**
Леко	≤ 1,0x ULN	> ULN	Не
	> 1,0x–1,5x ULN	Всяко	Не
Умерено	> 1,5x–3x ULN	Всяко	Намаляване на Бортезомиб Accord до 0,7 mg/m^2 в първия цикъл на лечение. Обсъждане на повишаване на дозата до 1,0 mg/m^2 или по-нататъшно намаляване до 0,5 mg/m^2 в следващите цикли, на базата на поносимостта на пациента.
Тежко	> 3x ULN	Всяко	

Съкращения: SGOT = серумна глутамат оксалоацетат трансаминаза;
AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата.
* На базата на класификация на работната група за органна дисфункция на NCI за категоризиране на чернодробната недостатъчност (лека, умерена, тежка).

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на бортезомиб не се повлиява при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m^2); затова не е необходимо адаптиране на дозата при тези пациенти. Не е известно дали фармакокинетиката на бортезомиб се повлиява при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са подложени на диализа (CrCL < 20 ml/min/1,73 m^2). Тъй като диализата може да понижи концентрациите на бортезомиб, Бортезомиб Accord трябва да се прилага след диализната процедура (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на бортезомиб при деца на възраст под 18 години не са установени (вж. точка 5.1 и 5.2). Наличните данни до момента са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор се предлага само за интравенозно приложение.

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор се предлага за интравенозно или подкожно приложение.

Бортезомиб Accord не трябва да се прилага по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.

Интравенозна инжекция
Бортезомиб Accord се прилага като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър за 3-5 секунди, последвано от промивка с 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид. Трябва да изминат най-малко 72 часа между две последователни дози Бортезомиб Accord.

Подкожна инжекция
Бортезомиб Accord се прилага подкожно в областта на бедрата (дясно или ляво) или корема (отдясно или отляво). Разтворът трябва да се инжектира подкожно, под ъгъл от 45-90°. Местата на убождане трябва да се редуват при всяка следваща инжекция.

Ако след подкожно инжектиране на Бортезомиб Accord се появят реакции на мястото на убождане, може да се приложи по-малко концентриран разтвор на Бортезомиб Accord (1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозна инжекция.

Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, вижте кратката характеристика на тези продукти за указания за прилагане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към бор или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра дифузна инфилтративна болест на белите дробове и перикарда.
Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, направете справка с техните Кратки характеристики за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи консултация с Кратките характеристики на тези други лекарствени продукти преди започване на лечението с Бортезомиб Accord. При употребата на талидомид трябва да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция (вж. точка 4.6).

Интратекално приложение
Има случаи с летален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор е само за интравенозно приложение, докато Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб Accord не трябва да се прилага интратекално.

Стомашно-чревна токсичност
Стомашно-чревна токсичност, включително гадене, диария и констипация са много чести при лечение с бортезомиб. Има нечести съобщения за случаи на илеус (вж. точка 4.8), поради което пациентите, които имат констипация трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Хематологична токсичност
Лечението с бортезомиб много често е свързано с хематологична токсичност (тромбоцитопения, неутропения и анемия). В проучвания при пациенти с рецидив на мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб и при пациенти с нелекуван преди това MCL, които са лекувани с бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP), една от най-често срещаната хематологична токсичност е преходна тромбоцитопения. Тромбоцитите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечението с бортезомиб и обикновено се възстановяват до изходното ниво до следващия цикъл. Няма данни за кумулативна тромбоцитопения. Средният спад на броя на тромбоцитите е бил изчислен приблизително на 40% от изходното ниво при проучвания с монотерапия на множествен миелом и на 50% при проучване за MCL. При пациенти с напреднал миелом тежестта на тромбоцитопенията е била свързана с броя на тромбоцитите преди лечението: при изходно ниво на тромбоцитите < 75 000/µl, 90% от 21 пациенти са имали брой ≤ 25 000/µl по време на проучването, включително 14% < 10 000/µl; за разлика от тези с изходно ниво > 75 000/µl, при които само 14% от 309 пациенти са имали брой ≤ 25 000/µl по време на проучването.

При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), тромбоцитопения от степен ≥ 3 е била с по-висока честота (56,7% спрямо 5,8%) при групата на лечение с бортезомиб (BzR-CAP) в сравнение с групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин , винкристин и преднизон [R-CHOP]). Двете групи на лечение са сходни по отношение на общата честота на кървене от всички степени (6,3% при групата на BzR-CAP и 5,0% при групата на R-CHOP), както и кървене от Степен 3 и по-висока (BzR-CAP: 4 пациенти [1,7%]; R-CHOP: 3 пациенти [1,2%]). В групата на BzR-CAP 22,5% от пациентите са получавали преливане на тромбоцити в сравнение с 2,9% от пациентите в групата на R-CHOP.

При лечение с бортезомиб се съобщава за стомашно-чревен и интрацеребрален кръвоизлив. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява преди всяка доза бортезомиб. Лечението с бортезомиб трябва да се спре, когато броят на тромбоцитите е < 25 000/µl, или в случай на комбинация с мелфалан и преднизон, когато броят на тромбоцитите е ≤ 30 000/µl (вж. точка 4.2). Потенциалната полза спрямо риска от лечението трябва да се прецени внимателно и, в частност, при случай на умерена до тежка тромбоцитопения и рискови фактори за кървене.

По време на лечението с бортезомиб трябва често да се проследява пълната кръвна картина с диференциално броене, включително и броят на тромбоцитите. Трябва да се обмисли преливане на тромбоцити, когато е клинично необходимо (вж точка 4.2).

При пациенти с MCL се наблюдава преходна неутропения, която е обратима между циклите, без данни за кумулативна неутропения. Неутрофилите са най-ниски на ден 11 от всеки цикъл на лечение с бортезомиб и обикновено се възстановават до изходното ниво до следващия цикъл. В проучване LYM-3002, колония стимулиращи фактори за подпомагане са дадени на 78% от пациентите от рамото BzR-CAP и на 61% от пациентите в групата на R-CHOP. Тъй като пациентите с неутропения са с повишен риск от инфекции, те трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват своевременно. Гранулоцит-колонио стимулиращи фактори може да се прилагат за хематологична токсичност в съответствие с местната стандартна практика Профилактичната употреба на гранулоцит-колонио стимулиращи фактори следва да се разглежда в случай на многократни забавяния в приложението на цикъла на лечението (виж точка 4.2).

<u>Реактивиране на херпес зостер вирус</u>
При пациенти, лекувани с бортезомиб, се препоръчва антивирусна профилактика. При фаза III проучване при пациенти с нелекуван мултиплен миелом, общата честота на реактивирането на херпес зостер е по-честа при пациенти, лекувани с бортезомиб + мелфалан + преднизон, в сравнение с тези на мелфалан + преднизон (съответно 14% и 4%).
При пациенти с MCL (проучване LYM-3002), честотата на инфекция с херпес зостер е била 6,7% при рамото BzR-CAP и 1,2% в групата на R-CHOP (виж точка 4.8).

<u>Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит B (HBV)</u>
Скрининг за HBV трябва винаги да се извършва при пациенти с риск от инфекция с HBV преди започване на лечението, когато ритуксимаб се използва в комбинация с бортезомиб. Носителите на вируса на хепатит B и пациенти с анамнеза за хепатит B, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични и лабораторни признаци на активна HBV инфекция по време на и след комбинирано лечение на ритуксимаб с бортезомиб. Трябва да се обмисли антивирусна профилактика. Вижте кратката характеристика на продукта ритуксимаб за повече информация.

<u>Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)</u>
Докладвани са много редки случаи на инфекция с вируса на John Cunningham (JC), с неизвестна причинно-следствена връзка, при пациенти, лекувани с бортезомиб с резултат ПМЛ и смърт. Пациентите с диагноза ПМЛ са имали предшестваща или провеждат едновременно имуносупресивна терапия. Повечето случаи на ПМЛ са диагностицирани в рамките на 12 месеца от първата доза бортезомиб. Пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали за всички нови или влошаващи се неврологични симптоми или признаци,

които могат да бъдат показателни за ПМЛ като част от диференциална диагноза за проблеми с ЦНС. Ако има съмнение за диагноза ПМЛ, пациентите трябва да бъдат консултирани със специалист по ПМЛ и да се предприемат подходящи диагностични мерки за ПМЛ. Прекратете лечението с бортезомиб ако се диагностицира ПМЛ.

Периферна невропатия
Лечението с бортезомиб много често се свързва с периферна невропатия, която е предимно сензорна. Има, обаче, докладвани съобщения за случаи на тежка моторна невропатия със или без сензорна периферна невропатия. Честотата на периферната невропатия се увеличава рано при лечението и по време на цикъл 5 е наблюдаван пик.

Препоръчително е пациентите да бъдат внимателно проследявани за симптоми на невропатия, като усещане за парене, хиперестезия, хипоестезия, парестезия, дискомфорт, невропатична болка или слабост.

В проучване Фаза III, сравняващо бортезомиб, приложен интравенозно и подкожно, честотата на възникване на инциденти с периферна невропатия от степен ≥ 2 е 24% за групата на подкожни инжекции и 41% за групата на венозни инжекции (p=0,0124). Периферна невропатия от степен ≥ 3 е възникнала при 6% от пациентите в групата на подкожно приложение, в сравнение с 16% в групата на интравенозно приложение (p=0,0264). Честотата на периферната невропатия във всички степени, при интравенозно приложение на бортезомиб, в проучвания за интравенозно приложение на бортезомиб, исторически е по-ниска в сравнение с проучването MMY-3021.

Пациентите с новопроявила се или влошаваща се периферна невропатия трябва да се подложат на неврологичен преглед и може да се наложи промяна на дозата, на схемата или преминаване към подкожно приложение (вж. точка 4.2). Невропатията се овладява с поддържащи грижи и друга терапия.

При пациенти, приемащи бортезомиб в комбинация с лекарствени продукти, за които е установено, че имат връзка с невропатията (напр. талидомид) трябва да се предвиди ранен и редовен мониторинг за симптоми на невропатия, налагащи спешно лечение, чрез неврологичен преглед и трябва да се обмисли съответно намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Като допълнение към периферната невропатия, за някои от нежеланите реакции като постурална хипотония и тежка констипация с илеус, може да има принос автономната невропатия. Информацията за автономната невропатия и приноса й за тези нежелани реакции е ограничена.

Гърчове
Има редки съобщения за гърчове при пациенти без предишна анамнеза за епилепсия и гърчове. Специално внимание изисква лечението на пациенти, при които съществуват някакви рискови фактори за гърчове.

Хипотония
Лечението с бортезомиб често се асоциира с ортостатична/постурална хипотония. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и се наблюдават по време на лечението. Пациенти, които са развили ортостатична хипотония с бортезомиб (инжектиран интравенозно) не са имали предшестващи лечението данни за ортостатична хипотония. При повечето пациенти се е наложило лечение за тяхната ортостатична хипотония. Малка част от пациентите с ортостатична хипотония са имали синкопни събития. Ортостатичната/ постуралната хипотония не е пряко свързана с болус инфузия на бортезомиб. Механизмът на тази реакция не е известен, въпреки че отчасти причина може да бъде автономна невропатия. Автономната невропатия може да е свързана с бортезомиб или бортезомиб може да влоши основното заболяване, като диабетна или амилоидна невропатия. Препоръчва се внимание, когато се лекуват пациенти с анамнеза за синкоп, получаващи лекарствени продукти, за които

е известно, че се свързват с хипотония; или които са дехидратирани поради рекурентна диария или повръщане. Лечението на ортостатичната/постурална хипотония може да включва адаптиране на антихипертензивните лекарствени продукти, рехидратиране или приложение на минералкортикостероиди и/или симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарски съвет, ако имат симптоми като замайване, световъртеж или загуба на говора.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES)
Има съобщения за PRES при пациенти, получаващи бортезомиб. PRES е рядко, често обратимо, бързо развиващо се неврологично състояние, което може да се прояви с гърчове, хипертония, главоболие, летаргия, объркване, слепота и други очни и неврологични нарушения. За потвърждаване на диагнозата се използва образна диагностика на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). При пациенти, които развиват PRES, бортезомиб трябва да се спре.

Сърдечна недостатъчност
По време на лечение с бортезомиб се съобщава за остро развитие или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност и/или поява на намаляване фракцията на изтласкване на лявата камера. Задръжката на течности може да бъде предразполагащ фактор за проява на признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. Пациенти с рисков фактор за сърдечно заболяване или съществуващо такова трябва да бъдат внимателно проследявани.

Електрокардиографски изследвания
Съществуват изолирани случаи на удължаване на QT-интервала при клинични проучвания, но не е била установена причинно-следствена връзка.

Белодробни нарушения
Рядко се съобщават случаи на остра дифузна инфилтративна белодробна болест с неизвестна етиология, като пневмонит, интерстициална пневмония, белодробна инфилтрация и остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) при пациенти получаващи бортезомиб (вж. точка 4.8). Някои от тези случаи са били с летален изход. Преди лечението се препоръчва радиография на гръдния кош, за да послужи като изходно ниво за установяване на потенциални белодробни промени след лечението.

В случай на нови или влошаващи се белодробни симптоми (напр. кашлица, диспнея), трябва бързо да се уточни диагнозата и да се предприеме подходящо лечение. Трябва да се обмисли съотношението полза/риск преди продължаване на лечението с бортезомиб.

При клинично проучване двама пациенти (от 2), получаващи висока доза цитарабин (2 g/m² дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа с даунорубицин и бортезомиб за остра рецидивираща миелоидна левкемия, са починали от ОРДС в началото на лечението и проучването е прекратено. Ето защо, тази специфична схема със съпътстващо прилагане на висока доза цитарабин (2 g/m² дневно) чрез продължителна инфузия за 24 часа не се препоръчва.

Бъбречно увреждане
Бъбречните усложнения са чести при пациенти с мултиплен миелом. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Бортезомиб се метаболизира от чернодробните ензими. Експозицията на бортезомиб се повишава при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане; тези пациенти трябва да се лекуват с намалени дози бортезомиб при строго проследяване за токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробни реакции
При пациенти, получаващи бортезомиб и съпътстващи лекарствени продукти или имащи сериозни основни заболявания има редки съобщения за чернодробна недостатъчност. Други съобщавани чернодробни реакции включват повишаване нивото на чернодробните ензими, хипербилирубинемия и хепатит. Тези промени може да бъдат обратими при прекратяване приема на бортезомиб (вж. точка 4.8)

Синдром на туморен разпад
Тъй като бортезомиб е цитотоксичен агент и бързо убива злокачествените плазматични клетки и MCL клетките, могат да възникнат усложнения на синдрома на туморен разпад. Пациентите с висок туморен товар преди лечението са с риск за развитие на синдром на туморен разпад. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат взети подходящи предпазни мерки.

Съпътстващи лекарствени продукти
Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, когато бортезомиб се прилага в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори. Повишено внимание изисква комбинирането на бортезомиб с CYP3A4- или CYP2C19 субстрати (вж. точка 4.5).

Пациентите, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти изискват повишено внимание, като при тях трябва да бъде потвърдена нормална чернодробна функция (вж. точка 4.5).

Вероятно имунокомплекс-медиирани реакции
Има нечести съобщения за вероятно имунокомплекс-медиирани реакции, като серумна болест, полиартрит с обрив и пролиферативен гломерулонефрит. Приемът на бортезомиб трябва да бъде преустановен, ако се наблюдават сериозни реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че бортезомиб е слаб инхибитор на цитохром P450 (CYP) изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. На основание на ограничения принос (7%) на CYP2D6 за метаболизма на бортезомиб, фенотипът на слабите метаболизатори на CYP2D6 не се очаква да повлияе цялостната диспозиция на бортезомиб.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на кетоконазол, мощен CYP3A4 инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва средно покачване на AUC на бортезомиб с 35% ($CI_{90\%}$ [1,032 до 1,772]) основаващо се на данни от 12 пациенти. Следователно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, когато им се прилага бортезомиб в комбинация с мощни CYP3A4-инхибитори (например кетоконазол, ритонавир).

При проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на омепразол, мощен CYP2C19-инхибитор, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данни от 17 пациенти.

Проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта от рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, върху върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва редукция на AUC на бортезомиб средно с 45%, въз основа на данните от 6 пациенти. Затова едновременната употреба на бортезомиб със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и жълт кантарион) не се препоръчва, тъй като ефикасността може да бъде намалена.

При същото проучване за лекарствени взаимодействия, оценяващо ефекта на дексаметазон, по-слаб индуктор на CYP3A4, върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран

интравенозно), няма значим ефект върху фармакокинетиката на бортезомиб, въз основа на данни от 7 пациенти.

Едно проучване на лекарствените взаимодействия, оценяващо ефекта на мелфалан-преднизон върху фармакокинетиката на бортезомиб (инжектиран интравенозно), показва увеличение на средната AUC на бортезомиб със 17%, въз основа на данни от 21 пациента. Този резултат не се счита за клинично приложим.

По време на клиничните проучвания са съобщени нечесто и често хипогликемия и хипергликемия при диабетици, получаващи перорални хипогликемични лекарствени продукти. При пациенти, приемащи перорални антидиабетни лекарствени продукти и същевременно лекувани с бортезомиб може да се наложи внимателно проследяване на нивата на кръвната захар и адаптиране на дозата на техните антидиабетни продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени
Поради генотоксичния потенциал на бортезомиб (вж. точка 5.3), жените в детеродна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да избягват забременяване по време на лечението с Бортезомиб Accord и в продължение на 8 месеца след приключване на лечението. Мъжете трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да бъдат посъветвани да не създават деца по време на лечението с Бортезомиб Accord и в продължение на 5 месеца след приключване на лечението (вж. точка 5.3).

Бременност
Липсват клинични данни за случаи на експозиция на бортезомиб по време на бременност. Тератогенният потенциал на бортезомиб не е цялостно проучван.

В предклинични проучвания, бортезомиб не е имал ефекти върху ембрио-феталното развитие на плъхове и зайци при най-високите дози толерирани от майката. Не са провеждани проучвания с животни за изследване на влиянието на бортезомиб върху раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Бортезомиб не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената изисква лечение с бортезомиб. Ако бортезомиб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава този лекарствен продукт, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. Талидомид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако са изпълнени всички условия на програмата за превенция на бременността на талидомид. Пациенти, лекувани с бортезомиб в комбинация с талидомид, трябва да следват програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид. За допълнителна информация вижте Кратка характеристика на продукта на талидомид.

Кърмене
Не е известно дали бортезомиб се екскретира в кърмата. Поради възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с бортезомиб.

Фертилитет
Не са провеждани проучвания на фертилитета с бортезомиб (вж. точка 5.3). Поради генотоксичния потенциал на бортезомиб (вж. точка 5.3) мъжете трябва да се консултират относно съхраняването на сперма, а жените с детероден потенциал трябва да се консултират относно криоконсервация на овоцити преди започване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бортезомиб може да има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Бортезомиб може да бъде свързан много често с умора, често със замайване, нечесто със синкоп и често с ортостатична/постурална хипотония или замъглено зрение. Затова пациентите трябва да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, ако получат тези симптоми (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Нечесто съобщавани сериозни нежелани реакции по време на лечение с бортезомиб включват сърдечна недостатъчност, синдром на туморен разпад, белодробна хипертония, синдром на постериорна обратима енцефалопатия, остра дифузна инфилтративна белодробна болест и рядко автономна невропатия.
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при лечение с бортезомиб са гадене, диария, запек, повръщане, умора, пирексия, тромбоцитопения, анемия, неутропения, периферна невропатия (включително сетивна), главоболие, парестезия, намален апетит, диспнея, обрив, херпес зостер и миалгия.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен списък
Мултиплен миелом
Нежеланите реакции в Таблица 7 според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб. Тези нежелани реакции се основават на интегриран набор от данни от 5 476 пациенти, от които 3 996 пациенти са лекувани с бортезомиб от 1,3 mg/m^2 и са включени в Таблица 7.
Като цяло бортезомиб е приложен при 3 974 пациенти за лечение на мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Таблица 7 е създадена, чрез използването на Версия 14.1 на MedDRA. Постмаркетинговите нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, също са включени.

Таблица 7: Нежелани реакции при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с бортезомиб в клинични проучвания и всички постмаркетингови нежелани реакции, независимо от показанието[#]

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Чести	Херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), пневмония*, херпес симплекс*, гъбична инфекция*
	Нечести	Инфекция*, бактериални инфекции*, вирусни инфекции*, сепсис (вкл. септичен шок)*, бронхопневмония, херпесна инфекция*, херпетичен менингоенцефалит[#], бактериемия (вкл. стафилококова), хордеолум, грип, целулит, инфекция, свързана с изделие, кожна инфекция*, ушна инфекция*, стафилококова инфекция, зъбна инфекция*
	Редки	Менингит (вкл. бактериален), инфекция с вируса на Epstein-Barr, генитален херпес, тонзилит, мастоидит, синдром на поствирусна умора

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	Злокачествени неоплазми, плазмоцитна левкемия, бъбречно-клетъчен карцином, бучки, фунгоидна микоза, доброкачествени неоплазми*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, неутропения*, анемия*
	Чести	Левкопения*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*, фебрилна неутропения, коагулопатия*, левкоцитоза*, лимфаденопатия, хемолитична анемия[#]
	Редки	Дисеминирана интравазална коагулация, тромбоцитоза*, хипервискозитетен синдром, нарушения на тромбоцитите NOS, тромботична микроангиопатия (вкл. тромбоцитопенична пурпура)[#], нарушения на кръвта NOS, хеморагична диатеза, лимфоцитна инфилтрация
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедема[#], свръхчувствителност*
	Редки	Анафилактичен шок, амилоидоза, тип III имунокомплекс медиирана реакция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на Cushing*, хипертироидизъм*, неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
	Редки	Хипотироидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Дехидратация, хипокалиемия*, хипонатриемия*, отклонения в кръвната захар*, хипокалциемия*, абнормни ензими*
	Нечести	Синдром на туморен разпад, забавен растеж*, хипомагнезиемия*, хипофосфатемия*, хиперкалиемия*, хиперкалцемия*, хипернатриемия*, отклонения в пикочната киселина*, захарен диабет*, задържане на течности
	Редки	Хипермагнезиемия*, ацидоза, електролитен дисбаланс*, претоварване с течности, хипохлоремия*, хиповолемия, хиперхлоремия*, хиперфосфатемия*, метаболитно нарушение, витамин В комплексен дефицит, дефицит на витамин В 12, подагра, повишен апетит, непоносимост към алкохола
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на настроението*, тревожно разстройство*, нарушения и разстройства на съня*
	Нечести	Психично разстройство*, халюцинации*, психотично разстройство*, объркване*, безпокойство
	Редки	Суицидна идеация*, адаптивни разстройства, делириум, намалено либидо
Нарушения на нервната система	Много чести	Невропатии*, периферна сензорна невропатия, дисестезия*, невралгия*
	Чести	Моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), замаяност*, дисгеузия*, летаргия, главоболие*
	Нечести	Тремор, периферна сензомоторна невропатия, дискинезия*, нарушение на церебралната координация и равновесието*, загуба на паметта (без деменция)*, енцефалопатия*, синдром на постериорна обратима енцефалопатия[#], невротоксичност, припадъци*, пост херпетична невралгия, нарушение в говора*, синдром на неспокойните крака, мигрена, ишиас, нарушение на вниманието, абнормни рефлекси*, паросмия

	Редки	Церебрална хеморагия*, интракраниална хеморагия (вкл. субарахноидална)*, мозъчен оток, преходна исхемична атака, кома, дисбаланс на вегетативната нервна система, невропатия на вегетативната нервна система, парализа на черепно-мозъчен нерв*, парализа*, пареза*, пресинкоп, синдром на мозъчния ствол, мозъчносъдово нарушение, лезия на нервно коренче, психомоторна хиперактивност, компресия на гръбначния мозък, когнитивни разстройства NOS, двигателна дисфункция, разстройства на нервната система NOS, радикулит, лигавене, хипотония, синдром на Guillain Barré#, демиелинизираща полиневропатия#
Нарушения на очите	Чести	Подуване на очите*, зрителни нарушения*, конюнктивит*
	Нечести	Очна хеморагия*, инфекция на клепача*, халацион#, блефарит#, очно възпаление*, диплопия, сухо око*, очно дразнене*, болка в очите, повишено сълзене, очна секреция
	Редки	Корнеална лезия*, екзофталм, ретинит, скотома, очни нарушения (вкл. клепачите) NOS, придобити дакриоаденити, фотофобия, фотопсия, оптична невропатия#, различна степен на зрително увреждане (до слепота)*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго*
	Нечести	Дисакузис (вкл. тинитус)*, увреждане на слуха (до и вкл. глухота), дискомфорт в ушите*
	Редки	Ушна хеморагия, вестибуларен невронит, нарушения на ухото NOS
Сърдечни нарушения		
	Нечести	Сърдечна тампонада#, кардио-пулмонален арест*, сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, аритмия*, тахикардия*, палпитации, ангина пекторис, перикардит (вкл. перикарден излив)*, кардиомиопатия*, камерна дисфункция*, брадикардия
	Редки	Предсърдно трептене, миокарден инфаркт*, атриовентрикуларен блок*, кардиоваскуларни нарушения (вкл. кардиогенен шок), Torsade de pointes, нестабилна стенокардия, нарушения на сърдечните клапи*, недостатъчност на коронарната артерия, синусов арест
Съдови нарушения	Чести	Хипотония*, ортостатична хипотония, хипертония*
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент#, дълбока венозна тромбоза*, хеморагии*, тромбофлебит (вкл. повърхностен), циркулаторен колапс (вкл. хиповолемичен шок), флебит, зачервяване*, хематом (вкл. перирентален)*, слаба периферна циркулация*, васкулит, хиперемия (вкл. очна)*
	Редки	Периферен емболизъм, лимфедем, бледност, еритромелалгия, вазодилатация, промяна в цвета на вените, венозна недостатъчност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, епистаксис, инфекция на горните/долните дихателни пътища*, кашлица*
	Нечести	Белодробен емболизъм, плеврален излив, белодробен оток (вкл. остър), бронхоспазъм, белодробна алвеоларна хеморагия#, бронхоспазъм, хронична обструктивна белодробна болест*, хипоксемия*, конгестия на дихателния тракт*, хипоксия, плеврит*, белодробна фиброза, хълцане, ринорея, дисфония, хрипове

	Редки	Дихателна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, апнея, пневмоторакс, ателектази, белодробна хипертония, хемоптиза, хипервентилация, ортопнея, пневмонит, респираторна алкалоза, тахипнея, белодробна фиброза, бронхиално нарушение*, хипокапния*, интерстициална белодробна болест, белодробна инфилтрация, стягане в гърлото, сухота в гърлото, повишена секреция на горните дихателни пътища, дразнене в гърлото, кашличен синдром на горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, запек
	Чести	Гастроинтестинална хеморагия (вкл. лигавична)*, диспепсия, стоматит*, подуване на корема, орофарингеална болка*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*, флатуленция
	Нечести	Панкреатит (вкл. хроничен)*, хематемеза, подуване на устните*, стомашно-чревна обструкция (вкл. обструкция на тънките черва, илеус)*, коремен дискомфорт, улцерации на устата*, ентерит*, гастрит*, кървене от венците, гастроезофагеална рефлуксна болест*, колит (вкл. *Clostridium difficile*)*, исхемичен колит#, гастроинтестинално възпаление*, дисфагия, синдром на дразнимото черво, гастроинтестинални нарушения NOS, обложен език, нарушения на гастроинтестиналния мотилитет*, нарушения на слюнчените жлези*
	Редки	Остър панкреатит, перитонит*, оток на езика*, асцит, езофагит, хеилит, незадържане на фекалии, атония на аналния сфинктер, фекалома, гастроинтестинална улцерация и перфорация*, гингивална хипертрофия, мегаколон, ректална секреция, орофарингеални мехури*, болка в устните, периодонтит, анална фисура, промяна на режима на изхождане, прокталгия, абнормен фецес
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Отклонения в стойностите на чернодробните ензими*
	Нечести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение), хепатит*, холестаза
	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, синдром на Budd-Chiari, цитомегаловирусен хепатит, чернодробна хеморагия, холелитиаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*, сърбеж*, еритема, суха кожа
	Нечести	Еритема мултиформе, уртикария, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, токсичен кожен обрив, токсична епидермална некролиза#, синдром на Stevens-Johnson#, дерматит*, нарушения на косата*, петехии, екхимози, кожни лезии, пурпура, кожни бучки*, псориазис, хиперхидроза, нощни изпотявания, декубитална язва#, акне*, мехури*, нарушения на пигментацията*
	Редки	Кожна реакция, лимфоцитен инфилтрат на Jessner, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, подкожни хеморагии, ливедо ретикуларис, втвърдяване на кожата, папули, фоточувствителна реакция, себорея, студена пот, кожни нарушения NOS, еритроза, кожни язви, нарушения на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и	Много чести	Мускулно-скелетна болка*
	Чести	Мускулни спазми*, болка в крайниците, мускулна слабост
	Нечести	Мускулни потрепвания, подуване на ставите, артрит*, скованост на ставите, миопатии*, усещане за тежест

съединителната тъкан	Редки	Рабдомиолиза, синдром на темпоромандибуларната става, фистула, ставен излив, болка в челюстта, костни нарушения, инфекции и възпаления на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*, синовиална киста
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане*
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност*, инфекция на пикочните пътища*, признаци и симптоми, свързани с пикочните пътища*, хематурия*, ретенция на урина, микционни нарушения *, протеинурия, азотемия, олигурия*, полакизурия
	Редки	Дразнене на пикочния мехур
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинална хеморагия, генитална болка*, еректилна дисфункция
	Редки	Нарушения на тестисите*, простатит, нарушения на гърдите при жени, чувствителност на епидидима, епидидимит, болка в таза, язви по вулвата
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Редки	Аплазия, гастроинтестинални малформации, ихтиоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, болка*, неразположение*
	Нечести	Общо влошаване на физическото здраве*, оток на лицето*, реакция на мястото на приложение*, нарушения на лигавицата*, гръдна болка, нарушения на походката, усещане за студ, екстравазация*, усложнения, свързани с катетъра*, променлива жажда, дискомфорт в областта на гръдния кош, усещане за промяна на температурата на тялото*, болка на мястото на инжектиране*
	Редки	Смърт (вкл. внезапна), мултиорганна недостатъчност, хеморагия на мястото на инжектиране*, херния (вкл. хиатус)*, забавено зарастване на рани*, възпаление, флебит на мястото на инжектиране*, чувствителност, язва, раздразнителност, некардиологична болка в областта на гръдния кош, болка в областта на катетера, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Намаляване на тегло
	Нечести	Хипербилирубинемия*, отклонения в анализа на белтъка*. покачване на тегло, абнормни кръвни изследвания*, повишаване нивото на С-реактивния протеин
	Редки	Абнормни кръвни газове*, отклонения в електрокардиограмата (вкл. удължаване на QT-интервала)*, абнормно Международно нормализирано съотношение*, понижаване на pH на стомаха, повишена агрегация на тромбоцитите, повишаване нивото на Troponin I, вирусна идентификация и серология*, отклонения в анализа на урината*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Падане, контузия
	Редки	Реакция след трансфузия, фрактури*, скованост*, лицево увреждане, ставно увреждане*, изгаряния, разкъсване, болка при интервенцията, радиационно увреждане*
Хирургически и медицински интервенции	Редки	Активиране на макрофагите

NOS= не е посочено друго

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

\# Постмаркетингова нежелана реакция, независимо от показанието

Мантелноклетъчен лимфом (MCL)

Профилът на безопасност на бортезомиб при 240 пациенти с MCL, лекувани с бортезомиб с доза 1,3 mg/m^2 в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP) в сравнение с 242 пациенти, лекувани с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон [R-CHOP] е сравнително подобен с този, наблюдаван при пациенти с мултиплен миелом с основни разлики, описани по-долу. Други наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с използването на комбинираната терапия (BzR-CAP) са инфекция с хепатит B (<1%) и исхемия на миокарда (1,3%). Сходната честота на тези събития в двете терапевтични рамена, показват, че тези нежелани лекарствени реакции, не могат да се дължат само на бортезомиб. Значителните различия при MCL пациентската популация в сравнение с пациентите в проучвания за мултиплен миелом са в ≥ 5% по-високата честота на хематологични нежелани лекарствени реакции (неутропения, тромбоцитопения, левкопения, анемия, лимфопения), периферна сензорна невропатия, хипертония, пирексия, пневмония, стоматит и промяна на косата.

Нежеланите лекарствени реакции в проучване LYM-3002, определени като такива с честота ≥ 1%, подобна или по-висока честота при рамото BzR-CAP и с поне възможна или вероятна причинно-следствена връзка с компонентите на рамото BzR-CAP, са изброени в Таблица 8, по-долу. Също така са включени нежеланите лекарствени реакции, установени при групата на BzR-CAP, които според преценката на изследователите имат най-малко възможна или вероятна причинно-следствена връзка с бортезомиб въз основа на исторически данни от проучвания за мултиплен миелом.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Таблица 8 е създадена, чрез използването на версия 16 на MedDRA.

Таблица 8: Нежелани реакции при пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с BzR-CAP в клинично проучване

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	Много чести	Пневмония*
	Чести	Сепсис (вкл. септичен шок)*, херпес зостер (вкл. дисеминиран и очен), херпесна инфекция*, бактериална инфекция*, инфекция на горните/долните дихателни пътища, гъбична инфекция*, херпес симплекс*
	Нечести	Инфекция с хепатит B, бронхопневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения*, фебрилна неутропения, неутропения*, левкопения*, анемия*, лимфопения*
	Нечести	Панцитопения*
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност*
	Нечести	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита
	Чести	Хипокалиемия*, отклонения в кръвната захар*, хипонатриемия*, захарен диабет*, задържане на течности
	Нечести	Синдром на туморен разпад
Психични нарушения	Чести	Нарушения и разстройства на съня*

Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сензорна невропатия, дисестезия*, невралгия*
	Чести	Невропатии*, моторна невропатия*, загуба на съзнание (вкл. синкоп), енцефалопатия*, периферна сензомоторна невропатия, замаяност*, дисгеузия*, невропатия на вегетативната нервна система
	Нечести	Дисбаланс на вегетативната нервна система
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения*
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Дисакузис (вкл. тинитус)*
	Нечести	Вертиго*, увреждане на слуха (силно намаляване, вкл. глухота)
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечни фибрилации (вкл. предсърдни), аритмия*, сърдечна недостатъчност (вкл. левокамерна и деснокамерна)*, миокардна исхемия, вентрикуларна дисфункция*
	Нечести	Кардиоваскуларни нарушения (вкл. кардиогенен шок)
Съдови нарушения	Чести	Хипертония*, хипотония*, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея*, кашлица*, хълцане
	Нечести	Остър респираторен дистрес синдром, белодробна емболия, пневмония, белодробна хипертония, белодробен оток (вкл. остър)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Симптоми на гадене и повръщане*, диария*, стоматит*,запек
	Чести	Стомашно-чревна хеморагия (вкл. лигавична)*, подуване на корема, диспепсия, орофарингеална болка*, гастрит*, улцерации на устата*, коремен дискомфорт, дисфагия, стомашно-чревно възпаление*, коремна болка (вкл. стомашно-чревна и болка в слезката)*, нарушения на устната кухина*
	Нечести	Колит (вкл. *Clostridium difficile*)*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност (вкл. чернодробно нарушение)
	Нечести	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Нарушения на косата*
	Чести	Сърбеж*, дерматит*, обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми*, мускулно-скелетна болка*, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Инфекция на пикочните пътища*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия*, умора, астения
	Чести	Едем (вкл. периферен), втрисане, реакция на мястото на приложение*, неразположение*
Изследвания	Чести	Хипербилирубинемия*, отклонения на белтъка от нормалните стойности*, намаляване на тегло, покачване на тегло

* Групиране по повече от един предпочитан термин по MedDRA

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивиране на херпес зостер вирус

Мултиплен миелом
Антивирусна профилактика е прилагана на 26% от пациентите в рамото Bz+M+P. Честотата на херпес зостер за пациентите в терапевтичната група Bz+M+P е била 17%, сред пациентите, на които не е била прилагана антивирусна профилактика, в сравнение с 3% сред пациентите, на които е била прилагана антивирусна профилактика.

Мантелноклетъчен лимфом
Антивирусна профилактика е приложена при 137 от 240 пациенти (57%) в рамото BzR-CAP. Честотата на херпес зостер сред пациентите в рамото BzR-CAP е била 10,7% при пациенти, които не са приемали антивирусна профилактика в сравнение с 3,6% при пациенти, приемали антивирусна профилактика (вж. точка 4.4).

Реактивиране и инфекция с вирусен хепатит B (HBV)
Мантелноклетъчен лимфом
HBV инфекция с летален изход се наблюдава при 0,8% (n=2) от пациентите в групата на лечение без бортезомиб (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; R-CHOP) и 0,4% (n=1) от пациентите, получаващи бортезомиб в комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP). Общата честота на инфекции с хепатит B е подобна при пациентите, лекувани с BzR-CAP или с R-CHOP (0,8% срещу 1,2%, съответно).

Периферна невропатия при комбинирани схеми на лечение
Мултиплен миелом
При проучвания, в които бортезомиб се прилага като индукционно лечение в комбинация с дексаметазон (проучване IFM-2005-01) или дексаметазон-талидомид (проучване MMY-3010), честотата на възникване на периферна невропатия при комбинираните схеми е представена в таблицата по-долу:

Таблица 9: Честота на възникване на периферна невропатия по време на индукционно лечение, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Честота на възникване на ПН (%)				
Всички степени на ПН	3	15	12	45
≥ ПН степен 2	1	10	2	31
≥ ПН степен 3	< 1	5	0	5
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	< 1	2	1	5

VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; BzDx=бортезомиб, дексаметазон; TDx= талидомид, дексаметазон; BzTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ПН=периферна невропатия
Бележка: Периферната невропатия включва предпочитани термини: периферна невропатия, периферна моторна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия.

Мантелноклетъчен лимфом
В проучване LYM-3002, при което бортезомиб се прилага с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (R-CAP), честотата на периферна невропатия в комбинирани схеми е представен в таблицата по-долу:

Таблица 10: Честота на възникване на периферна невропатия в проучване LYM-3002, класифицирана по токсичност и преустановяване на лечението поради периферна невропатия

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Честота на възникване на ПН (%)		
Всички степени на ПН	30	29
≥ ПН Степен 2	18	9
≥ ПН Степен 3	8	4
Преустановяване на лечението поради ПН (%)	2	< 1

BzR-CAP=бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон; R-CHOP= ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; ПН=периферна невропатия
Бележка: Периферна невропатия включва предпочитаните термини: периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, периферна моторна невропатия и периферна сензомоторна невропатия

Пациенти в старческа възраст с MCL
42,9% и 10,4% от пациентите в рамото BzR-CAP са във възрастовия диапазон съответно 65-74 години и ≥ 75 години. Въпреки че при пациенти на възраст ≥ 75 години, и двете схеми на лечение BzR-CAP и R-CHOP се понасят по-тежко, сериозните нежелани реакции в групата BzR-CAP е 68%, в сравнение с 42% в групата R-CHOP.

Значими разлики в профила на безопасност на бортезомиб, приложен подкожно, в сравнение с интравенозно приложение като самостоятелно средство
Във Фаза III на проучването общата честота на възникналите по време на лечение нежелани реакции със степен на токсичност 3 или повече е с 13% по-ниска при пациентите, приемащи бортезомиб подкожно, в сравнение с интравенозното приложение, а случаите на прекратяване на терапията с бортезомиб са с 5% по-малко. Общата честота на възникване на диария, стомашно-чревни и коремни болки, астенични състояния, инфекции на горните дихателни пътища и периферни невропатии е с 12-15% по-ниска в групата на подкожно приложение, отколкото в тази на интравенозно приложение. Също така честотата на възникване на периферни невропатии със степен на токсичност 3 или повече е с 10% по-ниска, а случаите на прекратяване на лечението в резултат на периферни невропатии са с 8% по-малко в групата на подкожно приложение.

Нежелана реакция на мястото на подкожно приложение, предимно зачервяване, се съобщава при 6% от пациентите. Случаите са преминали средно за 6 дни, като при двама пациенти се е наложила промяна на дозата. Двама (1%) от пациентите са имали тежки реакции; 1 случай на сърбеж и 1 случай на зачервяване.

Честотата на смъртните случаи при лечение е 5% в групата пациенти на подкожно лечение и 7% в групата пациенти на интравенозно лечение. Честотата на смърт от „прогресиращо заболяване" е 18% в групата на подкожно приложение и 9% в групата на интравенозно приложение.

Повторно лечение на пациенти с рецидивирал мултиплен миелом
При проучване, в което се прилага повторно лечение с бортезомиб на 130 пациенти с рецидивирал мулиплен миелом, които са показали поне частичен отговор към предходна бортезомиб-съдържаща терапевтична схема, най-често срещаните нежелани събития от всякаква степен, наблюдавани при минимум 25% от пациентите, са тромбоцитопения (55%), невропатия (40%), анемия (37%), диария (35%) и запек (28%). Периферна невропатия от всякаква степен и периферна невропатия степен ≥ 3 са наблюдавани съответно при 40% и 8,5% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават

всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозиране при пациентите, превишаващо препоръчваната доза повече от два пъти, е свързано с поява на остра симптоматична хипотония и тромбоцитопения с летален изход. За сърдечно-съдови предклинични фармакологични изследвания за безопасност, вижте точка 5.3.

Не е известен специфичен антидот при предозиране на бортезомиб. В случай на предозиране жизнените показатели на пациентите трябва да се проследяват внимателно и да се оказват подходящи грижи за поддържане на кръвното налягане (като вливане на течности, пресорни и/или инотропни средства) и на телесната температура (вж. точки 4.2 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG01.

Механизъм на действие
Бортезомиб е протеазомен инхибитор. Той е създаден специално да инхибира подобната на химотрипсин активност на 26S протеазомата в клетки на бозайници. 26S протеазомата е голям протеинен комплекс, който разгражда убиквитинираните проеини. Пътят убиквитин-протеазома играе съществена роля в регулирането на кръговрата на специфични протеини и така се поддържа хомеостазата в клетките. Инхибирането на 26S протеазомата предотвратява тази прицелна протеолиза и засяга множество сигнализиращи каскади в клетките, като накрая води до смърт на раковата клетка.

Бортезомиб е високо селективен за протеазомата. В концентрации 10 μM бортезомиб не инхибира нито един от множеството проучени рецептори и протеази и е повече от 1500 пъти по-селективен за протеазома, отколкото някои от следващите предпочитани ензими. Кинетиката на протеазомното инхибиране е проучвана *in vitro* и е показано, че бортезомиб се отделя от протеазома за $t_{½}$ от 20 минути, което показва, че протеазомното инхибиране от бортезомиб е обратимо.

Медиираната от бортезомиб протеазомна инхибиция засяга раковите клетки по много пътища, включително, но неограничаващо се само до увреждане на регулаторните протеини, които регулират прогресията по етапите на клетъчния цикъл и активирането на нуклеарния клетъчен фактор капа-В (NF-kB). Инхибирането на протеазомата води до блокиране на клетъчния цикъл и апоптоза. Нуклеарният фактор NF-kB е фактор на транскрипция, чиято активация се изисква за много етапи на туморогенезата, включително клетъчния растеж и преживяване, ангиогенезата, взаимодействието клетка/клетка и метастазите. При миелом бортезомиб засяга способността на миеломните клетки да взаимодействат с микросредата на костния мозък.

Експерименти показват, че бортезомиб е цитотоксичен за множество типове туморни клетки и че туморните клетки са по-чувствителни към проапоптозни ефекти на протеазомната инхибиция, в сравнение с нормалните клетки. Бортезомиб води до намаляване на туморния растеж *in vivo* в много предклинични туморни модели, включително мултиплен миелом.

Данните от *in vitro, ex-vivo* и животински модели с бортезомиб предполагат, че той увеличава диференциацията и активността на остеобластите и инхибира функцията на остеокластите. Тези ефекти са наблюдавани при пациенти с мултиплен миелом, с напреднала остеолитична болест и лекувани с бортезомиб.

Клинична ефикасност при нелекуван мултиплен миелом:
Проведено е проспективно, международно, рандомизирано (1:1), открито клинично проучване фаза III (MMY-3002 VISTA) при 682 пациенти, за да се оцени дали терапията с бортезомиб (1,3 mg/m^2 инжектиран интравенозно) в комбинация с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) води до подобряване на времето до прогресия (ВДП) в сравнение с терапията с мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) при пациенти с нелекуван мултиплен миелом. Лечението е прилагано за максимална продължителност от 9 цикъла (приблизително 54 седмици) и е прекъснато рано поради прогресиране на болестта или недопустимо ниво на токсичност. Средната възраст на пациентите в проучването е 71 години, 50% са мъже, 88% са от бялата раса и средната оценка на качеството на живот на пациентите по скалата на Karnofsky е 80. Пациентите са имали IgG/IgA/лековерижен миелом в 63%/25%/8% от случаите, средна стойност на хемоглобина –105 g/l и среден брой на тромбоцитите – 221,5 x 10^9/l. Сходен е и процентът на пациентите с креатининов клирънс ≤ 30 ml/min (3% във всяко рамо).
В периода на предварително планирания междинен анализ, първичната крайна точка, времето до прогресия е спазено, и пациентите в групата на мелфалан и преднизон (M+P) са преминали на лечение с бортезомиб в комбинация с мелфалан и преднизон (Bz+M+P). Медианата на периода на проследяване е 16,3 месеца. Крайното актуализиране на данните за преживяемост е извършено с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца. Наблюдава се статистически значимо подобрение на преживяемостта в групата на лечение с Bz+M+P (HR=0,695; p=0,00043), въпреки последващи терапевтични курсове, включително схеми, базирани на бортезомиб. Медианата на преживяемост в групата на лечение с Bz+M+P е 56,4 месеца, в сравнение с 43,1 за групата на лечение с M+P. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 11:

Таблица 11: Резултати за ефикасност след крайното актуализиране на данните за преживяемост в проучване VISTA

Крайна точка за ефикасност	**Bz+M+P n=344**	**M+P n=338**
Време до прогресия – Събития бр. (%)	101 (29)	152 (45)
Медиана[а] (95% CI)	20,7 mo (17,6; 24,7)	15,0 mo (14,1; 17,9)
Коефициент на риск[б] (95%CI)	0.54 (0.42, 0.70)	
p-стойност[в]	0.000002	
Преживяемост без прогресия Събития бр. (%)	135 (39)	190 (56)
медиана[а] (95% CI)	18,3 mo (16,6; 21,7)	14,0 mo (11,1; 15,0)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-стойност[в]	0,00001	
Обща преживяемост[*] Събития (смърт) бр. (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Медиана[а] (95% CI)	56,4 mo (52,8, 60,9)	43,1 mo (35,3, 48,3)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-стойност[в]	0,00043	
Степен на повлияване Популация[д] бр. = 668	n=337	n=331
CR[е] бр. (%)	102 (30)	12 (4)
PR[е] бр. (%)	136 (40)	103 (31)

nCR бр. (%)	5 (1)	0
CR+PR[е] бр. (%)	238 (71)	115 (35)
p-стойност[г]	$< 10^{-10}$	
Намаляване на серумен М-протеин Популация[ж] бр. = 667	336 пациенти	331 пациенти
≥90% бр. (%)	151 (45)	34 (10)
Време до начало на повлияване при CR + PR		
Медиана	1,4 mo	4,2 mo
Медиана[а] на продължителност на повлияването		
CR[е]	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR[е]	19,9 mo	13,1 mo
Време до следваща терапия Събития бр. (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Медиана[а] (95% CI)	27,0 mo (24,7; 31,1)	19,2 mo (17,0; 21,0)
Коефициент на риск[б] (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-стойност[в]	< 0,000001	

[а] Изчислена по метода на Kaplan-Meier

[б] Коефициентът на риск е изчислен на базата на пропорционално-рисковия модел на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: β_2-микроглобулин, албумин и район. Коефициентът на риск, по-нисък от 1, сочи предимство VMP

[в] Номинална p-стойност на базата на стратифициран логаритмично трансформиран ренков (log-rank) тест, адаптиран за стратификационни фактори: β_2-микроглобулин, албумин и район

[г] p-стойност на честотата на отговор (CR+PR) от Хи-квадрат теста на Cochran-Mantel-Haenszel, адаптиран за стратификационни фактори

[д] Популацията с отговор включва пациентите с измеримо заболяване в началото на проучването

[е] CR = Пълен отговор; PR = Частичен отговор; nCR= Близо до пълен отговор. Критерии на EBMT (Европейска група за кръвни и костномозъчни трансплантации)

[ж] Всички рандомизирани пациенти със заболяване на отделителната система

[*] Данните за преживяемостта са актуализирани с медиана на периода на проследяване 60,1 месеца

mo: месеци

CI- доверителен интервал

Пациенти, подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проведени са две рандомизирани, открити, многоцентрови Фаза III проучвания (IFM-2005-01, MMY-3010) за оценка на безопасността и ефикасността на бортезомиб в двойни и тройни комбинации с други химиотерапевтични средства като индукционна терапия преди трансплантация на стволови клетки при пациенти с нелекуван мултиплен миелом.

В проучване IFM-2005-01 бортезомиб в комбинация с дексаметазон [BzDx, n=240] е сравнен с винристин-доксорубицин-дексаметазон [VDDx, n=242]. Пациентите в групата на BzDx са преминали четири 21-дневни цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m^2, приложен венозно два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11) и перорално приложен дексаметазон (40 mg/ден в дните 1 до 4 и в дните 1 до 12 в цикли 1 и 2, както в дните от 1 до 4 в цикли 3 и 4).

Автоложна трансплантация на стволови клетки е направена 198 (82%) и 208 (87%) пациенти съответно в групите на лечение с VDDx и BzDx; болшинството от пациентите са преминали една трансплантационна процедура. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. Медианата на възрастта на пациентите в проучването е 57 години, 55% са мъже и 48% от пациентите са с високорискови цитогенетични маркери. Медианата на продължителността на лечението е 13 седмици за групата на VDDx и 11 седмици за тази на BzDx. Медианата на броя на циклите, които са получили двете групи, е 4 цикъла.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването е постиндукционната честота на отговор (CR+nCR). Наблюдава се статистически значима разлика при пълна ремисия+почти

пълна ремисия (CR+nCR) в полза на групата на лечение с бортезомиб в комбинаця с дексаметазон. Вторичните крайни точки за ефикасност включват честота на отговор след трансплантация (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност от проучване IFM-2005-01

Крайна точка	**BzDx**	**VDDx**	**OR; 95% CI; P стойност[a]**
IFM-2005-01	N=240 (ITT популация)	N=242 (ITT популация)	
RR (след индукция) *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 14,6 (10,4; 19,7) 77,1 (71,2; 82,2)	 6,2 (3,5; 10,0) 60,7 (54,3; 66,9)	 2,58 (1,37; 4,85); 0,003 2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
RR (след трансплантация)[б] CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	 37,5 (31,4; 44,0) 79,6 (73,9; 84,5)	 23,1 (18,0; 29,0) 74,4 (68,4; 79,8)	 1,98 (1,33; 2,95); 0,001 1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat; RR-честота на отговора; Bz=бортезомиб; BzDx=бортезомиб, дексаметазон; VDDx=винкристин, доксорубицин, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор; OR=съотношение на шансовете;

[*] Първична крайна точка

[a] Съотношение на шансовете за честоти на отговора на базата на общото съотношение на шансовете изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

[б] Отнася се за честота на отговор след втора трансплантация при пациенти, получили втора трансплантация (42/240 [18%] в групата на BzDx и 52/242 [21%] в групат ана VDDx).

Бележка: Съотношение на шансовете >1 сочи предимство за индукционната терапия, съдържаща бортезомиб.

В проучване MMY-3010 индукционното лечение с бортезомиб в комбинация с талидомид и дексаметазон [BzTDx, n=130] е сравнено с талидомид-дексаметазон [TDx, n=127]. Пациентите в групата на BzTDx са преминали шест 4-седмични цикъла, всеки от които включва бортезомиб (1,3 mg/m^2, приложен два пъти седмично на ден 1, 4, 8 и 11, последван от 17-дневен период на почивка от ден 12 до ден 28), дексаметазон (40 mg приложен перорално в дните от 1 до 4 и в дните от 8 до 11) и талидомид (приложен перорално в доза от 50 mg дневно в дните 1-14, увеличена на 100 mg в дните от 15-28, след което на 200 mg дневно). Една автоложна трансплантация на стволови клетки е направена на 105 (81%) и 78 (61%) от пациентите съответно в групите на BzTDx и TDx. Демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на заболяването са сходни в двете терапевтични групи. Медианата на възрастта на пациентите в групите на BzTDx и TDx е съответно 57 спрямо 56 години, 99% спрямо 98% са от бели и 58% спрямо 54% са мъже. В групата на BzTDx 12% от пациентите са цитогенетично класифицирани като високорискови спрямо 16% от пациентите в групата на TDx. Медианата на продължителността на лечението е 24,0 седмици, а медианата на броя преминати цикли на лечение е 6,0 и те са сходни за всички терапевтични групи.

Първичните крайни точки за ефикасност в проучването са степените на повлияване след индукция и след трансплантация (CR+nCR). Статистиченски значима разлика при CR+nCR е наблюдавана в полза на групата на бортезомиб в комбинация с дексаметазон и талидомид. Вторичните крайни точки за ефикасност включват преживяемост без прогресия и обща преживяемост. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 13.

Таблица 13: Резултати за ефикасност от проучване MMY-3010

Крайни точки	**BzTDx**	**TDx**	**OR; 95% CI; P стойност[a]**
MMY-3010	N=130 (ITT популация)	N=127 (ITT популация)	
**RR (след индукция)* CR+nCR CR+nCR+PR % (95% CI)	 49,2 (40,4; 58,1) 84,6 (77,2; 90,3)	 17,3 (11,2; 25,0) 61,4 (52,4; 69,9)	 4,63 (2,61; 8,22); < 0,001[a] 3,46 (1,90; 6,27); < 0,001[a]

Крайни точки	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; P стойност[a]
**RR* *(след трансплантация)*			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0.001[a]
CR+nCR+PR % (95% CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001[a]

CI=доверителен интервал; CR=пълен отговор; nCR=близо до пълен отговор; ITT-Intent to treat;RR-честота на отговора; Bz=бортезомиб; BzTDx=бортезомиб, талидомид, дексаметазон; TDx=талидомид, дексаметазон; VGPR=много добър частичен отговор; PR=частичен отговор, OR=съотношение на шансовете;

[*] Първична крайна точка

[a] Съотношение на шансовете за честоти на отговора на базата на общото съотношение на шансовете изчислено по Mantel-Haenszel за стратифицирани таблици; p-стойности по теста на Cochran Mantel-Haenszel.

Бележка: Съотношение на шансовете >1 сочи предимство за индукционната терапия, съдържаща бортезомиб.

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб (инжектиран интравенозно) са били оценявани в 2 проучвания при препоръчителна доза 1,3 mg/m^2: в рандомизирано, сравнително проучване фаза III (APEX) спрямо дексаметазон при 669 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали 1-3 предишни терапевтични линии и с едно проучване фаза II с едно рамо при 202 пациенти с рецидив или рефрактерен мултиплен миелом, които са получавали най-малко 2 предишни терапевтични линии и при които заболяването е прогресирало при последната им терапия.

В проучването фаза III лечението с бортезомиб е довело до значимо удължаване времето до прогресия, значимо удължаване на преживяемостта и значимо по-висока степен на отговор в сравнение с лечението с дексаметазон (вж. таблица 14) при всички пациенти, както и при пациентите, които са получавали 1 предишна терапевтична линия. Като резултат от предварително планирания междинен анализ, лечението с дексаметазон е било прекъснато по препоръка от комитета за мониторинг на данните и на всички пациенти, рандомизирани на дексаметазон е бил предложен бортезомиб в зависимост от статуса на заболяването. Поради това ранно преминаване, средната продължителност на проследяване за преживяемост на пациентите е 8,3 месеца. Както при пациентите, които са били рефрактерни на последната си терапевтична линия, така и при тези, които не са били рефрактерни, общата преживяемост е била значително по-дълга и степента на отговор е била значимо по-висока при групата на бортезомиб.

От 669 включени пациенти 245 (37%) са били на възраст 65 години и по-възрастни. Параметрите на отговора както и TTP остават значително по-добри за бортезомиб независимо от възрастта. Въпреки изходните нива на β_2-микроглобулина, всички параметри на ефикасността (време до прогресията и пределната преживяемост, както и степента на отговор) са били значително подобрени при пациентите, лекувани с бортезомиб.

При популацията рефрактерни пациенти в проучването фаза II отговорите се определят от независим комитет за оценка, а критериите за отговор са тези на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация. Средната преживяемост на всички включени пациенти е 17 месеца (< 1 до 36+ месеца). Тази преживяемост е по-голяма от средната 6 до 9-месечна преживяемост, очаквана за подобна популация пациенти от консултиращите клинични изследователи. Чрез мултивариационен анализ получената степен на отговор е независима от типа миелом, статуса на изява, статуса на делеция на хромозома 13, или броя, или типа на предишните лечения. Пациентите, които са получили 2 до 3 предишни терапевтични режима имат степен на отговор от 32% (10/32), а пациентите, които са получили повече от 7 терапевтични режима имат степен на отговор от 31% (21/67).

Таблица 14: Изход на заболяването при проучвания Фаза III (APEX) и Фаза II

	Фаза III	**Фаза III**	**Фаза III**	**Фаза II**
	Всички пациенти	**1 предшна терапевтична линия**	**> 1 предишна теравтична линия**	**≥ 2 предишни терапевти чни линии**

Събития, свързани с времето	**Bz n = 333[а]**	**Dex n = 336[а]**	**Bz n = 132[а]**	**Dex n = 119[а]**	**Bz n = 200[а]**	**Dex n = 217[а]**	**Bz n = 202[а]**
TTP, дни [95% Cl]	189[б] [148, 211]	106[б] [86, 128]	212[г] [188, 267]	169[г] [105, 191]	148[б] [129, 192]	87[б] [84, 107]	210 [154, 281]
Преживяемост 1 година, % [95% CI]	80[г] [74,85]	66[г] [59,72]	89[г] [82,95]	72[г] [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Най-добър отговор (%)	**Bz n=315[в]**	**Dex n=312[в]**	**Bz n=128**	**Dex n=110**	**Bz n=187**	**Dex n=202**	**Bz n=193**
CR	20 (6) [б]	2 (< 1) [б]	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) [б]	5 (2) [б]	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) [б]	56 (18) [б]	57 (45) [г]	29 (26) [г]	64 (34) [б]	27 (13) [б]	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Медиана на продължителността, дни (месеци)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Време до отговор CR + PR (дни)	43	43	44	46	41	27	38*

[а] група ITT – група на включване на терапия

[б] стойност на P от стратифициран log-rank тест; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение; p = 0.0001

[в] група на отговор, включваща пациенти, които имат измеримо заболяване на изходно ниво и са получили най-малко 1 доза от проучвания лекарствен продукт

[г] стойност на P от теста Cochran-Mantel-Haenszel Хи-квадрат тест, адаптиран за стратификационни фактори; анализът по линии на терапия изключва стратификация за историята на лечение

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

TTP – време до прогресия

CI = доверителен интервал

Bz =бортезомиб; Dex = дексаметазон

CR = пълен отговор; nCR = близо до пълен отговор

PR = частичен отговор; MR = минимален отговор

При проучване фаза II пациентите, които не са получили оптимален отговор от самостоятелно лечение с бортезомиб са имали възможност да получат високи дози дексаметазон съвместно с бортезомиб. Протоколът позволява пациентите да получават дексаметазон, ако са имали по-малък от оптималния отговор на бортезомиб самостоятелно. Общо на 74 оценими пациенти е прилаган дексаметазон в комбинация с бортезомиб. 18% от пациентите постигат или имат подобрен отговор [MR (11%) или PR (7%)] с комбинираното лечение.

Клинична ефикасност на бортезомиб, приложен подкожно, при пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом

Безопасността и ефикасността на бортезомиб са оценени в открито, рандомизирано, Фаза III проучване за съпоставимост на бортезомиб, приложен подкожно в сравнение с интравенозно приложение. В проучването са взели участие 222 пациенти с рецидивирал/рефрактерен мултиплен миелом, рандомизирани в съотношение 2:1 да приемат 1,3 mg/m2 бортезомиб по подкожен или интравенозен път на приложение за 8 цикъла. На пациентите, които не са получили оптимален отговор (по-малко от пълен отговор [CR]) на терапията с бортезомиб след 4 цикъла, е позволено да приемат дексаметазон 20 mg дневно в деня на приложение на бортезомиб и на следващия ден. Пациентите с изходна степен на периферна невропатия ≥ 2 или брой на тромбоцитите < 50 000/µl са изключени. Общо 218 пациенти са подлежали на оценка на отговора.

Проучването е постигнало основната си цел за съпоставимост на общия отговор (CR+PR) след 4 цикъла на терапия с бортезомиб като самостоятелно средство с подкожен и интравенозен път на приложение, 42% и в двете групи. Също така вторичните резултати за ефикасност, свързана с отговора и с времето до събитие, показват съвместими резултати за подкожно и интравенозно приложение (Таблица 15).

Таблица 15: Обобщение на анализите на ефикасност, сравняващи подкожно и интравенозно приложение на бортезомиб

	Рамо на интравенозно приложен бортезомиб	**Рамо на подкожно приложен бортезомиб**
Популация, подлежаща на оценка на отговора	**n=73**	**n=145**
Честота на отговорите при 4 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
p-стойност[а]	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Честота на отговорите при 8 цикъла n (%)		
Общ отговор (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p-стойност[а]	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29(40)	61(42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
ITT популация[б]	**n=74**	**n=148**
Време до прогресия (TTP), месеци	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Коефициент на риск (95% CI)[с]	0,839 (0,564; 1,249)	
p-стойност[d]	0,38657	
Преживяемост без прогресия, месеци	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Коефициент на риск (95% CI)[в]	0,824 (0,574; 1,183)	
p-стойност[г]	0,295	
1-годишна обща преживяемост (%)[д]	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

[а] p-стойността се отнася до хипотезата за не по-малка ефикасност, съгласно която рамото на подкожно приложение поддържа минимум 60% от честотата на отговорите в рамото на интравенозно приложение.
[б] 222 пациенти са включени за участие в проучването; 221 пациенти са лекувани с бортезомиб
[в] Коефициентът на риск е изчислен на базата на модела на Cox, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по Международната стадираща система (ISS) и брой на предишните терапевтични линии.
[г] Логаритмично трансформиран ранков тест, адаптиран за стратификационни фактори: стадиране по ISS и брой на предишните терапевтични линии.
[д] Средната продължителност на проследяването е 11,8 месеца

Комбинирано лечение на бортезомиб с пегилиран липозомен доксорубицин (проучване DOXIL-MMY-3001)

При 646 пациенти е проведено рандомизирано проучване фаза III, с паралелни групи, открито, многоцентрово за сравнение на безопасността и ефикасността на бортезомиб, прилаган в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин, в сравнение с бортезомиб монотерапия при пациенти с мултиплен миелом, които са получили най-малко едно предшестващо лечение

и не са прогресирали, докато са получавали антрациклин базирана терапия. Първичната крайна точка за ефикасност е TTP, докато вторичните крайни точки за ефикасност са OS и ORR (CR + PR), базирайки се на критериите на Европейската група за кръвни и костномозъчни трансплантации (EBMT).
Междинен анализ, определен по протокол (базиран на 249 TTP случая) предизвиква преждевременното приключване на проучването по отношение на ефикасността. Този междинен анализ показва TTP намаляване на риска с 45% (95% CI; 29 57%, p < 0,0001) при пациенти, лекувани с комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Средното TTP е било 6,5 месеца при пациентите, лекувани с бортезомиб монотерапия, в сравнение с 9,3 месеца при пациенти на комбинирана терапия бортезомиб и пегилиран липозомен доксорубицин. Тези резултати, макар и непълни, представляват окончателния анализ, дефиниран по протокол.
Окончателният анализ за OS, извършен след медиана на проследяване 8,6 години не показва значителна разлика в OS между двете групи на лечение. Медианата на OS е била 30,8 месеца (95% CI; 25,2-36,5 месеца) за пациентите на монотерапия с Бортезомиб Accord и 33,0 месеца (95% CI; 28,9-37,1 месеца) за пациентите на комбинирана терапия с пегилиран липозомен доксорубицин и Бортезомиб Accord.

Комбинирана терапия на бортезомиб с дексаметазон
Поради липсата на пряко сравнение между бортезомиб и бортезомиб в комбинация с дексаметазон при пациенти с прогресиращ мултиплен миелом е проведен статистически подвойков анализ, с цел да се сравнят резултатите от рамото без рандомизация на бортезомиб в комбинация с дексаметазон (Фаза II открито проучване MMY-2045), спрямо резултатите, получени от рамената с монотерапия бортезомиб при различни рандомизирани проучвания фаза III (M34101-039 [APEX] и DOXIL MMY-3001) при същата индикация.
Подвойковият анализ е статистически метод, при който пациентите в групата на лечение (напр. бортезомиб в комбинация с дексаметазон) и пациентите в контролната група (напр. бортезомиб) са сравними по отношение на влияещи фактори, чрез подбор на подходящи двойки участници в клиничното проучване. Това свежда до минимум ефектите от наблюдаваните изходни несъответствия при оценка на ефектите от лечението, използвайки методи на не-рандомизирани данни.
Сто двадесет и седем двойки от подобни пациенти са били идентифицирани. Анализът показа подобрена ORR (CR + PR) (съотношение на риск 3,769; 95% CI 2,045-6 947, p <0,001), PFS (коефициент на риска 0,511; 95% CI 0,309 0,845, p = 0,008), TTP (коефициент на риска 0,385; 95% CI 0,212 0.698, p = 0,001), за бортезомиб в комбинация с дексаметазон спрямо бортезомиб монотерапия.

Налична е ограничена информация за повторно лечение с бортезомиб при пациенти с рецидивирал мултиплен миелом.
Проведено е открито, Фаза II проучване MMY-2036 (RETRIEVE) с едно рамо, за оценка на ефикасността и безопасността на повторното лечение с бортезомиб. Сто и тридесет пациенти (≥ 18 години) с мултиплен миелом, които са постигнали поне частичен отговор към бортезомиб-съдържаща схема, са лекувани повторно при прогресия.
Лечението с бортезомиб започва най-малко 6 месеца след края на предходната терапия с последната поносима доза от 1,3 mg/m^2 (n=93) или ≤ 1,0 mg/m^2 (n=37) и се прилага в дни 1, 4, 8 и 11 на всеки 3 седмици в продължение на максимум от 8 цикъла като самостоятелно средство или в комбинация с дексаметазон в съответствие със стандарта на лечение. Дексаметазон е приложен в комбинация с бортезомиб при 83 пациенти в цикъл 1, като за всички цикли на повторно лечение с бортезомиб дексаметазон са получили и още 11 пациенти.
Първичната крайна точка е най-добрият потвърден отговор към повторно лечение, оценен съгласно критериите на Европейската група за костно-мозъчна трансплантация (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Общата най-добра честота на отговор (CR+PR) към повторно лечение при 130 пациенти е 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Клинична ефикасност при нелекуван мантелноклетъчен лимфом (MCL)
Проучване LYM-3002 е фаза III, рандомизирано, отворено проучване сравняващо ефикасността и безопасността на комбинацията от бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (BzR-CAP; n=243) с тези на ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон (R-CHOP; n=244) при възрастни пациенти с нелекуван MCL (Стадий II, III или IV). Пациентите в терапевтичното рамо с BzR-CAP са получавали бортезомиб (1,3 mg/m^2 на ден 1, 4, 8, 11, дни без приложение от 12 до 21), ритуксимаб 375 mg/m^2 интравенозно на ден 1; циклофосфамид 750 mg/m^2 интравенозно на ден 1; доксорубицин 50 mg/m^2 интравенозно на ден 1 и преднизон 100 mg/m^2 перорално от ден 1 до ден 5 по време на 21-дневния цикъл на лечение с бортезомиб. На пациенти с отговор документиран за първи път на цикъл 6 са дадени два допълнителни цикъла на лечение. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия на базата на оценка от Комисията за независим преглед (Independent Review Committee, IRC). Вторичните крайни точки включват времето до прогресия (time to progression, TTP), времето до следващо лечение срещу лимфом (time to next anti-lymphoma treatment, TNT), продължителност на период без лечение (duration of treatment free interval, TFI), обща степен на повлияване (overall response rate, ORR) и пълен отговор (complete response, CR/CRu), общата преживяемост (overall survival, OS) и продължителност на отговор.

Демографските и изходните характеристики на болестта обикновено са добре балансирани между двете групи на лечение: средната възраст на пациентите е 66 години,74% са мъже, 66% са от бялата раса и 32% са азиатци, 69% от пациентите са имали положителен костно-мозъчен аспират и/или положителна костно-мозъчна биопсия за MCL, 54% от пациентите са имали Международен Прогностичен Индекс (International Prognostic Index, IPI) резултат ≥ 3, а 76% са имали заболяване в стадий IV. Продължителността на лечението (средно=17 седмици) и продължителността на проследяване (средно=40 месеца) са сравними в двете терапевтични рамена. Средно 6 цикъла са проведени на пациентите и в двете рамена на лечение, като 14% от пациентите в групата на BzR-CAP и 17% от пациентите в групата на R-CHOP са получили 2 допълнителни цикъла. По-голямата част от пациентите в двете групи са завършили лечението, 80% в групата на BzR-CAP и 82% в групата на R-CHOP. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 16:

Таблица 16: Резултати за ефикасност в проучване LYM-3002

Крайна точка за ефикасност	**BzR-CAP**	**R-CHOP**	
n: ITT пациенти	243	244	
Преживяемост без прогресия (IRC)[а]			
Събития n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR[б](95% CI)=0,63 (0,50; 0,79)
Средно[в] (95% CI) (месеци)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p-стойност[г] < 0,001
Степен на отговор			
n: оценими пациенти по отговор	229	228	
Общ пълен отговор (CR+CRu)[е] n(%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	OR[д](95% CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-стойност[ж]=0,007
Общ отговор (CR+CRu+PR)[з] n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR[ж](95% CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-стойност[ж] =0,275

[а] Въз основа на оценката от Комисията за независим преглед (“Independent Revew Committee’’IRC) (само радиологични данни).

[б] Оценката на коефициента на риска се основава на модел на Cox, стратифицирана по IPI риск и стадий на заболяването. Коефициент на риск < 1 сочи предимство за BzR-CAP.

[в] Въз основа на оценки по Kaplan-Meier за степента на преживяемост при продукта.

[г] Въз основа на Log rank тест, стратифициран с IPI риск и стадий на заболяването.

[д] Използват се стратифицирани таблици на Mantel-Haenszel за оценка на общото съотношение на риска, с IPI риск и стадия на заболяването, като стратификационни фактори. Съотношение на риск (OR) > 1 сочи предимство за BzR-CAP.

[е] Включва всички CR + CRu, според IRC, костен мозък и LDH.

[ж] P-стойност от хи-квадрат теста на Cochran Mantel-Haenszel, с IPI и стадия на заболяването, като стратификационни фактори.

[з] Включва всички радиологични CR+CRu+PR според IRC, независимо дали е потвърдено от костен мозък и LDH.

CR=Пълен отговор; CRu=Пълен отговор, непотвърден; PR=Частичен отговор; CI= Доверителен интервал , HR=Коефициент на риск; OR= Съотношение на шансовете; ITT= Група на включване на терапия

Медианата на преживяемост без прогресия по преценка на изследователя е 30,7 месеца в групата на BzR-CAP и 16,1 месеца в групата на R-CHOP (коефициент на риск [HR] = 0,51; p < 0,001). Статистически значимо подобрение (p < 0,001) в полза на групата на лечение с BzR-CAP в сравнение с групата на R-CHOP е наблюдавано в продължение на TTP (медиана 30,5 спрямо 16,1 месеца), TNT (медиана 44,5 спрямо 24,8 месеца) и TFI (медиана 40,6 спрямо 20,5 месеца). Медианата на продължителност на пълен отговор е 42,1 месеца в групата на BzR-CAP в сравнение с 18 месеца в групата на R-CHOP. Продължителността на пълния отговор е 21,4 месеца по-дълга в групата на BzR-CAP (медиана 36,5 месеца спрямо 15,1 месеца в групата на R-CHOP). Окончателният анализ на OS е направен след период на проследяване с медиана от 82 месеца. Медианата на OS е 90,7 месеца за групата на BzR-CAP в сравнение с 55,7 месеца за групата на R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). Наблюдаваната крайна медиана на разликата в OS между 2-те групи на лечение е 35 месеца

Пациенти, лекувани преди това за амилоидоидоза на леките вериги
Проведено е отворено, нерандомизирано Фаза I/II проучване за определяне на безопасността и ефикасността на бортезомиб при пациенти, лекувани преди това за амилоидоза на леките вериги. По време на проучването не са наблюдавани нови съображения по отношение на безопасността, по-специално бортезомиб не обостря увреждания на таргетните органи (сърце, бъбреци и черен дроб). При изследователски анализ на ефикасността се съобщава 67,3% отговор (включително 28,6% пълен отговор) измерен по хематологичен отговор (M-протеин) при 49 оценени пациенти, лекувани с максимално допустимите дози от 1,6 mg/m^2 седмично и 1,3 mg/m^2 два пъти седмично. За кохортите на тези дози, комбинираната едногодишна преживяемост е 88,1%.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с бортезомиб във всички подгрупи на педиатричната популация с мултиплен миелом и при мантелноклетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Проучване фаза II, с едно рамо, за активност, безопасност и фармакокинетика, проведено от Children’s Oncology Group, оценява активността при добавяне на бортезомиб към реиндукционна полихимиотерапия при педиатрични и млади възрастни пациенти с лимфоидни злокачествени заболявания (прекурсорна B-клетъчна остра лимфобластна левкемия [acute lymphoblastic leukemia, ALL] с T-клетъчна ALL и T-клетъчен лимфобластен лимфом [lymphoblastic lymphoma, LL]). Ефективна схема на реиндукционна полихимиотерапия се прилага в 3 Блока. Бортезомиб Accord се прилага само при Блок 1 и 2, за да се избегнат потенциални припокриващи се токсичности с едновременно приложените лекарства от Блок 3.

Пълният отговор (CR) е оценен в края на Блок 1. При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18 месеца от диагностицирането (n = 27) процентът на CR е 67% (95% CI: 46, 84); 4-месечната преживяемост без събитие е 44% (95% CI: 26, 62). При B-ALL пациенти с рецидив в рамките на 18-36 месеца от диагностицирането (n = 33) процентът на CR е 79% (95% CI: 61, 91) и 4-месечната преживяемост без събитие е 73% (95% CI: 54, 85). Процентът на CR при пациенти с първи рецидив при T-клетъчна ALL (n = 22) е 68% (95% CI: 45, 86) и 4-месечната преживяемост без събитие е 67% (95% CI: 42, 83). Отчетените данни за ефикасност се считат за неубедителни (вж. точка 4.2).

140 пациенти с ALL или LL са включени и оценени за безопасност; средната възраст е 10 години (от 1 до 26). Не са наблюдавани нови сигнали по отношение на безопасността при добавянето на Бортезомиб Accord към основната стандартна химиотерапия при педиатрична прекурсорна B-клетъчна ALL. Следните нежелани лекарствени реакции (Степен ≥ 3) се наблюдават с по-висока честота при терапевтична схема, включваща Бортезомиб Accord, в сравнение с ретроспективно контролно проучване, при което основната схема се прилага самостоятелно: в Блок 1 периферна сензорна невропатия (3% спрямо 0%); илеус (2,1% спрямо 0%); хипоксия (8% спрямо 2%). Няма информация за възможни последствия или за темповете

на развитие на периферна невропатия в това проучване. Наблюдавана е по-висока честота на инфекции със Степен ≥ 3 неутропения (24% спрямо 19% при Блок 1 и 22% спрямо 11% при Блок 2), повишена ALT (17% спрямо 8% при Блок 2), хипокалиемия (18% спрямо 6% при Блок 1 и 21% спрямо 12% при Блок 2) и хипонатриемия (12% спрямо 5% при Блок 1 и 4% спрямо 0 при Блок 2).

5.3 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След интравенозно болус приложение на дози от 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2 на 11 пациенти с мултиплен миелом и стойности на креатининовия клирънс по-високи от 50 ml/min, средните максимални плазмени концентрации след първата доза бортезомиб са били съответно 57 и 112 ng/ml. При последващи дози, наблюдаваната средни максимални плазмени концентрации варират от 67 до 106 ng/ml за доза от 1,0 mg/m^2 и от 89 до 120 ng/ml за доза от 1,3 mg/m^2.

При приложение на интравенозна болус или подкожна инжекция от 1,3 mg/m^2 при пациенти с мултиплен миелом (n = 14 в групата на интравенозно приложение, n = 17 в групата на подкожно приложение), общата системна експозиция след многократно дозиране (AUC_{last}) е еднаква при подкожното и интравенозното приложение. След подкожно приложение C_{max} (20,4 ng/ml) е по-ниска от тази при интравенозно приложение (223 ng/ml). Геометричната средна стойност на AUC_{last} е 0,99, а 90% доверителни интервали са в границите 80,18% - 122,80%.

Разпределение
Средният обем на разпределение (V_d) на бортезомиб варира от 1 659 l до 3 294 l след еднократно или многократно интравенозно приложение на доза 1,0 mg/m^2 или 1,3 mg/m^2 при пациенти с мултиплен миелом. Това означава, че бортезомиб се разпределя широко към периферните тъкани. При концентрации на бортезомиб над диапазона 0,01 до 1,0 µg/ml свързването *in vitro* с плазмените протеини е средно 82,9% за човешка плазма. Фракцията на бортезомиб, свързана с плазмените протеини не е зависима от концентрацията.

Биотрансформация
Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни микрозоми и човешки сДНК-експресирани цитохром P450 изоензими показват, че бортезомиб се метаболизира главно оксидативно чрез цитохром P450 ензими, 3A4, 2C19 и 1A2. Основният метаболитен път е деборонизация и формиране на два деборонизирани метаболита, които в последствие претърпяват хидроксилиране до няколко метаболити. Деборонизираните метаболити на бортезомиб са неактивни като 26S протеозомни инхибитори.

Елиминиране
Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бортезомиб след многократно прилагане варира от 40 до 193 часа. Бортезомиб се елиминира по-бързо след първата доза в сравнение със следващите дози. Средният тотален телесен клирънс е 102 и 112 l/h след прилагане на първа доза при дози съответно 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2 и варира от 15 до 32 l/h и от 18 до 32 l/h, след последващо прилагане на дози съответно 1,0 mg/m^2 и 1,3 mg/m^2.

Специални популации
Чернодробно увреждане
Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на бортезомиб е оценен в проучване фаза I по време на първия терапевтичен цикъл, включващо 61 пациенти предимно със солидни тумори и различна степен на чернодробно увреждане, при дози бортезомиб между 0,5 до 1,3 mg/m^2.

В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, лекото чернодробно увреждане не променя дозо- нормализираната AUC на бортезомиб. Въпреки това, средните стойности на дозо-нормализираната AUC са се повишили с около 60% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с умерено до

тежко чернодробно увреждане, като тези пациенти трябва стриктно да се проследяват (вж. точка 4.2, таблица 6).

Бъбречно увреждане
Фармакокинетично проучване е провеждано при пациенти с различни степени на бъбречно увреждане, които се класифицират съобразно техните стойности на креатининовия клирънс (CrCL) в следните групи:
Нормално (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m^2, n=12), леко (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m^2, n=10), умерено (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m^2, n=9) и тежко (CrCL< 20 ml/min/1,73 m^2, n=3). Група диализирани пациенти, които са дозирани след диализа, също е включена в проучването (n=8). На пациентите са прилагани интравенозни дози от 0,7 до 1,3 mg/m^2 бортезомиб два пъти седмично. Експозицията на бортезомиб (доза-нормализирани AUC и C_{max}) е сравнима във всички групи (вж. точка 4.2)

Възраст
Фармакокинетиката на бортезомиб се определя след болус интравенозно приложение два пъти седмично в дози по 1,3 mg/m^2 на 104 педиатрични пациенти (2-16 години) с остра лимфобластна левкемия (ALL) или остра миелоидна левкемия (AML). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на бортезомиб се повишава с увеличаване площта на телесната повърхност (BSA). Средния геометричен (% CV) клирънс е 7,79 (25%) l/hr/m^2, обемът на разпределение при стационарно състояние е 834 (39%) l/m^2 и елиминационният полуживот е 100 (44%) часа. След коригиране на BSA ефекта, други демографски данни, като възраст, телесно тегло и пол нямат клинично значими ефекти върху клирънса на бортезомиб. BSA-коригираният клирънс на бортезомиб при педиатрични пациенти е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бортезомиб има генотоксичен потенциал. Бортезомиб е положителен за кластогенна активност (структурни хромозомни аберации) при *in vitro* проучване за хромозомни аберации с клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) при концентрации от порядъка на 3,125 µg/ml, която е най-ниската оценявана концентрация. Бортезомиб не е положителен, при *in vitro* проучване за мутагенност (Ames тест) и *in vivo* микронуклеусен тест при мишки.

Проучвания за токсичност на развитието при плъхове и зайци са показали ембрио-фетална смъртност при дози, токсични за майката, но липса на директна ембрио-фетална токсичност при дози под токсичните за майката. Проучвания за фертилитет не са провеждани, но е извършена оценка на репродуктивните тъкани, при проучванията за обща токсичност. Наблюдавани са дегенеративни ефекти върху тестисите и яйчниците при 6-месечно проучване при плъхове. Затова е вероятно бортезомиб да има потенциални ефекти и върху мъжкия и женски фертилитет. Проучвания на пери- и постнаталното развитие не са провеждани.

При мултициклични проучвания за обща токсичност, проведени с плъхове и маймуни, основните прицелни органи включват стомашно-чревен тракт, което довежда до повръщане и/или диария, хемопоетична и лимфна тъкани, водещо до цитопении в периферната кръв, атрофия на лимфоидната тъкан и хипоцелуларност в хемопоетичния костен мозък, периферна невропатия (наблюдавана при маймуни, мишки и кучета), засягаща аксоните на сензорните нерви и леки промени в бъбреците. Всички тези таргетни органи са показали частично до пълно възстановяване след спиране на лечението.

На базата на проучвания при животни, ако има някакво преминаване на бортезомиб през кръвно-мозъчната бариера, то изглежда е ограничено, и значимостта му при хората е неизвестно.

Фармакологични сърдечно-съдови изследвания за безопасност, проведени при маймуни и кучета показват, че интравенозни дози, превишаващи приблизително два до три пъти препоръчваната клинична доза в mg/m^2, са свързани с ускоряване на пулса, понижаване на

контрактилитета, хипотензия и смърт. При кучета понижаването на сърдечния контрактилитет и хипотензията са свързани с остро въвеждане на положителни инотропни или пресорни средства. Освен това, при изследванията при кучета е било наблюдавано слабо увеличаване на нормалния QT-интервал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор

3 години

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
3 години

След разтваряне

Интравенозно приложение
Доказана е химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор в концентрация 1mg/ml, за 3дни при температура 20°C-25°C, при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Подкожно приложение
Доказана е химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор от 2,5 mg/ml, за 8 часа при температура 20°C-25°C, при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор

Флакон 6 ml от стъкло тип 1 със сива запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка със синьо капаче, съдържащ 1 mg бортезомиб.

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

Флакон 10 ml от стъкло тип 1 със сива запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с червено капаче, съдържащ 3,5 mg бортезомиб.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки
Бортезомиб е цитотоксичен продукт. Затова по време на работа с Бортезомиб Accord и приготвянето му е необходимо повишено внимание. Препоръчва се, употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

По време на работа с Бортезомиб Accord трябва стриктно да се спазва **асептична техника**, тъй като той не съдържа консервант.

Има случаи с летален изход при непреднамерено интратекално приложение на бортезомиб. Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор е само за интравенозно приложение, докато Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб Accord не трябва да се прилага интратекално.

Указания за приготвяне
Бортезомиб Accord трябва да се разтваря от медицински специалист.

Интравенозна инжекция
Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор
Всеки флакон от 6 ml Бортезомиб Accord трябва внимателно да се разтвори с 1 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва спринцовка с подходящ размер, без да се отстранява запушалката на флакона. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути. След приготвяне, всеки ml разтвор съдържа 1 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7.
Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видим частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
Всеки флакон от 10 ml Бортезомиб Accord трябва внимателно да се разтвори с 3,5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва спринцовка с подходящ размер, без да се отстранява запушалката на флакона. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути.
След приготвяне, всеки ml разтвор съдържа 1 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7.
Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видим частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Подкожна инжекция
Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
Всеки флакон Бортезомиб Accord от 10 ml трябва внимателно да се разтвори с 1,4 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва спринцовка с

подходящ размер, без да се отстранява запушалката на флакона. Лиофилизираният прах се разтваря напълно за по-малко от 2 минути.
След разтваряне всеки ml разтвор съдържа 2,5 mg бортезомиб. Приготвеният разтвор е бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7. Преди приложение разтворът трябва да бъде визуално прегледан за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.

Изхвърляне
Бортезомиб Accord е само за еднократна употреба
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят, в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1019/002
EU/1/15/1019/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 20 юли 2015 г.
Дата на последно подновяване: 04 Може 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare B.V,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички одобрени съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор
бортезомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml флакон съдържа 2,5 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 x 1 ml флакон
4 x 1 ml флакон
1 x 1,4 ml флакон
4 x 1,4 ml флакон

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожна употреба: Не е необходимо разреждане
Интравенозно приложение само след разреждане.
Може да причини
смърт
, ако се прилага по други пътища.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧЕН.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

ГОДЕН ДО:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2,5 mg/1 ml
EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml
EU/1/15/1019/005-006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекция
бортезомиб
подкожно (без разреждане) или интравенозно (след разреждане)

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP :

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

2,5 mg/1 ml
3,5 mg/1,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор
бортезомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

1 mg/флакон

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение.
За еднократна употреба.
Може да причини смърт, ако се прилага по други пътища.
Интравенозно приложение: добавете 1 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 1 mg/ml крайна концентрация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧЕН

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1019/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 1 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор
бортезомиб
Само i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 mg

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба
Може да причини смърт, ако се прилага по други пътища.
Интравенозно приложение: добавете 1 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 1 mg/ml крайна концентрация.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 3,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
бортезомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 3,5 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол (E421).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

3,5 mg/флакон
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно или интравенозно приложение.
За еднократна употреба.
Може да причини смърт, ако се прилага по други пътища.
Подкожно приложение: добавете 1,4 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 2,5 mg/ml крайна концентрация.
Интравенозно приложение: добавете 3,5 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 1 mg/ml крайна концентрация.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧЕН

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1019/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН 3,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
бортезомиб
Подкожно или интравенозно

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3,5 mg/флакон

6. Друго

Само за еднократна употреба
Може да причини смърт, ако се прилага по други пътища.

Подкожно приложение: добавете 1,4 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 2,5 mg/ml крайна концентрация.
Интравенозно приложение: добавете 3,5 ml 0,9% натриев хлорид за приготвяне на 1 mg/ml крайна концентрация.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Бортезомиб Accord 2,5 mg/ml инжекционен разтвор
бортезомиб (bortezomib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Бортезомиб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Бортезомиб Accord
3. Как да използвате Бортезомиб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Бортезомиб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Бортезомиб Accord и за какво се използва

Бортезомиб Accord съдържа активното вещество бортезомиб, наричан още “протеазомен инхибитор”. Протеазомите играят важна роля за контрола на клетъчната функция и растеж. Бортезомиб може да унищожи туморните клетки чрез намеса в тяхната функция.

Бортезомиб Accord се използва за лечение на мултиплен миелом (рак на костния мозък) при пациенти над 18-годишна възраст:
- самостоятелно или в комбинация с лекарствата пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон при пациенти, заболяването на които се е влошило (прогресирало) след получаване на поне една предишна терапевтична линия и при които трансплантацията на хемопоетични стволови клетки не е била успешна или не е подходяща.
- в комбинация с лекарствата мелфалан и преднизон, при пациенти, заболяването на които никога не е лекувано и са неподходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.
- в комбинация с лекарствата дексаметазон или дексаметазон заедно с талидомид, при пациенти, заболяването на които не е лекувано преди това и преди да получат високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (индукционно лечение).

Бортезомиб Accord се използва за лечение на мантелноклетъчен лимфом (вид рак, засягащ лимфните възли) при пациенти на възраст 18 години или по-възрастни, в комбинация с лекарствата ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон, при пациенти, заболяването на които не е лекувано преди това и при които трансплантация на хемопоетични стволови клетки не е подходяща.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Бортезомиб Accord

Не използвайте Бортезомиб Accord
- ако сте алергични към бортезомиб, бор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате някакви тежки белодробни или сърдечни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки
Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от изброените по-долу състояния:
- нисък брой червени или бели кръвни клетки
- кървене и/или нисък брой тромбоцити в кръвта
- диария, запек, гадене или повръщане
- слабост, замаяност или световъртеж в миналото
- проблеми с бъбреците
- леки до умерени чернодробни проблеми
- изтръпване, мравучкане или болка в ръцете или краката (невропатия) в миналото
- проблеми със сърцето или кръвното налягане
- задух или кашлица
- припадъци
- херпес зостер (включително локализиран около очите или обхващащ цялото тяло)
- симптоми на синдром на туморен разпад като например мускулни крампи, мускулна слабост, объркване, загуба или нарушение на зрението и недостиг на въздух
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднения при ходене или загуба на зрение. Това могат да бъдат признаци на сериозна мозъчна инфекция и Вашият лекар може да предложи допълнителни изследвания и проследяване.

Преди и по време на лечението с Бортезомиб Accord трябва да си правите периодични изследвания на кръвта, за да проверявате редовно броя на кръвните си клетки.

Ако имате мантелноклетъчен лимфом и получавате лекарството ритуксимаб с Бортезомиб Accord трябва да кажете на Вашия лекар:
- ако смятате, че имате инфекция с хепатит в момента или сте имали в миналото. В някои случаи, пациенти, които са имали хепатит В може да получат повторен пристъп на хепатит, който може да бъде фатален. Ако имате анамнеза за инфекция с хепатит В ще бъдете внимателно прегледани от Вашия лекар за признаци на активен хепатит В.

Вие трябва да прочетете листовката за пациента на всички лекарства, които ще се приемат в комбинация с Бортезомиб Accord, за информация, свързана със съответното лекарство преди започване на лечението с Бортезомиб Accord. Когато се използва талидомид е необходимо да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция на бременността (вижте точка Бременност и кърмене).

Деца и юноши
Бортезомиб Accord не трябва да се използва при деца и юноши, защото не е известно как ще им подейства лекарството.

Други лекарства и Бортезомиб Accord
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
В частност, информирайте Вашия лекар, ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
- кетоконазол, използван за лечение на гъбични инфекции
- ритонавир, използван за лечение на HIV инфекция
- рифампицин, антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), за депресии или други състояния
- перорални антидиабетни лекарства

Бременност и кърмене
Не трябва да използвате Бортезомиб Accord ако сте бременна, освен в случай на категорична необходимост.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 8 месеца след приключването му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако желаете да замразите яйцеклетки преди започване на лечението.
Мъжете не трябва да създават деца по време на употребата на Бортезомиб Accord и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 5 месеца след прекратяването му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако желаете да съхраните сперма преди започване на лечението.

И мъжете, и жените, на които се прилага Бортезомиб Accord, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението. Ако, независимо от тези мерки, настъпи бременност, веднага информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато използвате Бортезомиб Accord. Обсъдете с Вашия лекар кога е безопасно да подновите кърменето, след приключване на лечението.

Талидомид причинява вродени малформации и смърт на плода. Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с талидомид, трябва да следвате програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид (вижте Листовка за пациента на талидомид).

Шофиране и работа с машини
Бортезомиб Accord може да причини умора, замаяност, слабост или замъглено зрение. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако имате подобни нежелани реакции; дори ако ги нямате, непременно трябва да сте внимателни.

3. Как да използвате Бортезомиб Accord

Вашият лекар ще определи Вашата доза Бортезомиб Accord в зависимост от височината и теглото Ви (площ на телесната повърхност). Обичайната начална доза на Бортезомиб Accord е 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично.
Вашият лекар може да промени дозата и общия брой лечебни цикли в зависимост от повлияването Ви от лечението, от възникването на някои нежелани реакции и от Вашите съпътстващи заболявания (например, проблеми с черния дроб).

Прогресиращ мултиплен миелом
Когато Бортезомиб Accord се прилага самостоятелно, Вие ще получите 4 дози Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно на ден 1, 4, 8 и 11, последвани от 10-дневно прекъсване на лечението “период на почивка”. Този 21-дневен период (3 седмици) съответства на един цикъл на лечение. Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Бортезомиб Accord може да Ви бъде прилаган заедно с лекарствата пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон.

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с пегилиран липозомен доксорубицин, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и пегилиран липозомен доксорубицин приложен в доза 30 mg/m^2 на ден 4 в 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord като интравенозна инфузия след инжектирането на Бортезомиб Accord.
Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с дексаметазон, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и дексаметазон 20 mg приложен перорално в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord.
Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Нелекуван мултиплен миелом
Ако преди не сте били лекувани за мултиплен миелом и **Вие не** сте подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки, ще получите Бортезомиб Accord заедно с две други лекарства: мелфалан и преднизон.
В този случай продължителността на терапевтичния цикъл е 42 дни (6 седмици). Вие ще получите 9 цикъла (54 седмици).

- В циклите от 1 до 4 Бортезомиб Accord се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32.
- В циклите от 5 до 9 Бортезомиб Accord се прилага веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29.

Мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) се прилагат перорално в ден 1, 2, 3 и 4 от първата седмица на всеки цикъл.

Ако преди не сте били лекувани за мултиплен миелом и **Вие сте** подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно заедно с лекарствата дексаметазон или дексаметазон и талидомид, като индукционно лечение.

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с дексаметазон, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и дексаметазон 40 mg приложен перорално в дни 1, 2, 3 и 4 и в 8, 9, 10 и 11 от 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord.
Вие ще получите 4 цикъла (12 седмици).

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с талидомид и дексаметазон, продължителността на терапевтичния цикъл е 28 дни (4 седмици).
Дексаметазон 40 mg се прилага перорално в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от 28-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord и талидомид приложен перорално ежедневно в доза от 50 mg до ден 14 от първия цикъл и ако се понася добре дозата се повишава до 100 mg в периода от ден 15 до ден 28, след което може да бъде повишена допълнително до 200 mg от втория цикъл нататък. Вие може да преминете до 6 цикъла на лечение (24 седмици).

Нелекуван мантелноклетъчен лимфом
Ако не сте лекувани до сега за мантелноклетъчен лимфом ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно заедно с лекарствата ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон.
Бортезомиб Accord се прилага интравенозно или подкожно на ден 1, 4, 8 и 11 последвано от "период на почивка", без лечение. Продължителността на цикъла на лечение е 21 дни (3 седмици). Могат да се приложат до 8 цикъла (24 седмици).
Следните лекарства се прилагат на ден 1 на всеки 21-дневен цикъл на лечение с Бортезомиб Accord като интравенозни вливания:
Ритуксимаб в доза 375 mg/m^2, циклофосфамид в доза 750 mg/m^2 и доксорубицин в доза 50 mg/m^2.
Преднизон се прилага перорално в доза 100 mg/m^{2}на ден 1, 2, 3, 4 и 5 от цикъла на лечение с Бортезомиб Accord.

Как се прилага Бортезомиб Accord
Бортезомиб Accord ще се прилага от медицински специалист с опит при употребата на цитотоксични лекарства.
Това лекарство е за подкожно приложение (инжектирано под кожата) и след разреждане също за интравенозно приложение (инжектирано във вена). Инжектирането във вена е бързо, за 3 до 5 секунди. Инжектирането под кожата се прави в областта на бедрата или корема.

Ако Ви е приложен твърде много Бортезомиб Accord
Тъй като това лекарство се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложен повече. В малко вероятния случай на предозиране, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни.

Ако Ви прилагат Бортезомиб Accord за мултиплен миелом или мантелноклетъчен лимфом, информирайте Вашия лекар, ако имате някой от изброените по-долу симптоми:
- мускулни крмпи, мускулна слабост
- объркване, загуба или нарушение на зрението, слепота, гърчове, главоболие
- задух, подуване на краката, или промени в сърдечния ритъм, високо кръвно налягане, умора, припадък
- кашлица и затруднено дишане или стягане в гърдите.

Лечението с Бортезомиб Accord може много често да предизвика намаление на броя на червените и бели кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта Ви. Ето защо трябва да си правите периодични изследвания на кръвта преди и по време на лечението с Бортезомиб Accord, за да проверявате редовно броя на кръвните си клетки. Може да имате намаляване в броя на:
- тромбоцитите, което може да Ви направи по-склонни към образуване на синини или кървене без видимо нараняване (напр. кървене от червата, стомаха, устата и венците или кървене в мозъка, или кървене от черния дроб)
- червените кръвни клетки, което може да предизвика анемия със симптоми като умора и бледост
- белите кръвни клетки, което може да Ви направи по-склонни към инфекции и грипоподобни симптоми

Ако Ви е приложен Бортезомиб Accord за лечение на мултиплен миелом нежеланите реакции, които може да получите, са изброени по-долу:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Чувствителност, скованост, изтръпване или усещане за парене на кожата, или болки в ръцете или краката, поради увреждане на нервите
- Намаляване броя на червените кръвни клетки или бели кръвни клетки (вижте по-горе)
- Треска
- Гадене или повръщане, загуба на апетит
- Запек с или без подуване на корема (може да е тежък)
- Диария: ако това се случи, важно е да пиете повече вода отколкото обикновено. Лекарят може да Ви даде друго лекарство за контрол на диарията
- Умора (изтощение), усещане за слабост
- Мускулна болка, болки в костите

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Ниско кръвно налягане, рязко спадане на артериалното налягане при ставане, което може да доведе до прилошаване
- Високо кръвно налягане
- Намалена бъбречна функция
- Главоболие
- Общо неразположение, болка, световъртеж, леко замайване, чувство за слабост или загуба на съзнание
- Треперене
- Инфекции, включително пневмония, респираторни инфекции, бронхит, гъбични инфекции, кашлица с храчки, грипоподобни състояния
- Херпес зостер (включително разположен около очите или разпространен по тялото)
- Болка в гърдите или недостиг на въздух при физическо усилие
- Различни видове обрив
- Сърбеж по кожата, грапава или суха кожа

- Зачервяване на лицето или малки спукани капиляри
- Зачервяване на кожата
- Дехидратация (обезводняване)
- Киселини, подуване на корема, оригване, газове, болки в стомаха, кървене от черва или стомах
- Промяна във функцията на черния дроб
- Възпаление на устата или устните, сухота в устата, язви в устата или болка в гърлото
- Загуба на тегло, загуба на вкуса
- Мускулни крампи, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в крайниците
- Замъглено зрение
- Инфекция на външния слой на окото и вътрешната повърхност на клепачите (конюнктивит)
- Кървене от носа
- Трудно заспиване или проблеми със съня, изпотяване, тревожност, промени в настроението, потиснато настроение, безпокойство или възбуда, промени в психическото състояние, дезориентация
- Подуване на тялото, включително около очите или други части от тялото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)
- Сърдечна недостатъчност, инфаркт, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, ускорен или забавен пулс
- Бъбречна недостатъчност
- Възпаление на вените, кръвни съсиреци във вените или белите дробове
- Проблеми със съсирването на кръвта
- Недостатъчна циркулация
- Възпаление на обвивката около сърцето или течността около сърцето
- Инфекции, включващи инфекция на пикочните пътища, грип, херпес вирусна инфекция, ушна инфекция и целулит
- Кървави изпражнения или кървене от лигавиците, например в устата, влагалището
- Мозъчносъдови нарушения
- Парализа, припадъци, падане, двигателни нарушения, нарушена, променена или намалена чувствителност (усещане, слух, вкус, обоняние), нарушено внимание, треперене, потрепвания
- Артрит, включително възпаление на ставите на пръстите на ръцете и краката, и на челюстта
- Нарушения, които засягат белите дробове, които възпрепятстват получаването на достатъчно кислород от тялото. Някои от нарушенията включват затруднено дишане, задух, задух в покой, повърхностно затруднено или прекъсващо дишане, хрипове
- Хълцане, говорни нарушения
- Повишено или намалено количество урина (поради бъбречно увреждане), болезнено уриниране или наличие на кръв/белтък в урината, задържане на течности
- Променено ниво на съзнание, объркване, увреждане или загуба на паметта
- Свръхчувствителност
- Загуба на слуха, глухота или шум в ушите, дискомфорт в ушите
- Хормонални нарушения, които могат да засегнат усвояването на сол и вода
- Свръхактивност на щитовидната жлеза
- Неспособност за произвеждане на достатъчно инсулин или резистентност към нормалните нива на инсулин
- Раздразнени или възпалени очи, силно сълзящи очи, болка в очите, сухи очи, очни инфекции, бучка в клепача (халацион), зачервени и подути клепачи, секрет от очите, нарушено зрение, кървене от очите
- Подуване на лимфните възли
- Скованост на стави или мускули, усещане за тежест, болки в слабините
- Косопад и нарушена структура на косъма
- Алергични реакции

- Зачервяване или болка на мястото на инжектиране
- Болки в устата
- Инфекции или възпаление на устата, язви в устата, хранопровода, стомаха и червата, които понякога са свързани с болка или кървене, забавено движение на червата (включително запушване), дискомфорт в корема или хранопровода, трудно преглъщане, повръщане на кръв
- Кожни инфекции
- Бактериални и вирусни инфекции
- Инфекция на зъбите
- Възпаление на панкреаса, запушване на жлъчните пътища
- Болка в гениталиите, проблеми с получаването на ерекция
- Повишено тегло
- Жажда
- Хепатит
- Нарушения на мястото на приложение или свързани с изделието за приложение
- Кожни реакции и нарушения (които може да са тежки и животозастрашаващи), кожни язви
- Синини, падания и наранявания
- Възпаление или кръвоизливи от кръвоносните съдове, което може да се прояви като малки червени или лилави точки (обикновено по краката), до големи петна под кожата или меките тъкани
- Доброкачествени кисти
- Тежко обратимо състояние на мозъка, което включва припадъци, високо кръвно налягане, главоболие, умора, объркане, слепота или други проблеми със зрението.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Сърдечни проблеми, включващи инфаркт, стенокардия
- Сериозно възпаление на нервите (нервните влакна), което може да причини парализа и затруднено дишане (синдром на Guillain-Barré)
- Зачервяване
- Промяна в цвета на вените
- Възпаление на гръбначен нерв
- Проблеми с ушите, кървене от ушите
- Намалена активност на щитовидната жлеза
- Синдром на Бъд-Чиари (клинични симптоми, причинени от запушване на чернодробните вени)
- Променена или абнормна чревна функция
- Кървене в мозъка
- Жълто оцветяване на очите и кожата (жълтеница)
- Сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), която може да включва признаци на затруднено дишане, болка или стягане в гръдния кош, и/или чувство на замаяност/слабост, силен сърбеж по кожата или надигнат обрив по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да причинят затруднение при преглъщане и колапс
- Нарушения на гърдите
- Вагинално течение
- Подуване на гениталиите
- Непоносимост към консумация на алкохол
- Загуба на телесна маса
- Повишен апетит
- Фистула
- Ставен излив
- Кисти в обвивките на ставите (синовиални кисти)
- Счупвания
- Разпадане на мускулни влакна, водещо до други усложнения

- Оток на черния дроб, кървене от черния дроб
- Рак на бъбреците
- Състояние на кожата, подобно на псориазис
- Рак на кожата
- Бледост на кожата
- Повишаване броя на тромбоцитите или плазматичните клетки (вид бели кръвни клетки) в кръвта
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)
- Абнормна реакция при кръвопреливане
- Частична или пълна загуба на зрението
- Намалено сексуално желание
- Лигавене
- Изпъкване на очите
- Чувствителност към светлина
- Учестено дишане
- Болка в правото черво
- Камъни в жлъчката
- Херния
- Наранявания
- Чупливи или тънки нокти
- Абнормни белтъчни отлагания в жизненоважните органи
- Кома
- Чревни язви
- Мултиорганна недостатъчност
- Смърт

Ако Ви е приложен Бортезомиб Accord заедно с други лекарства за лечение на мантелноклетъчен лимфом нежеланите реакции, които могат да се получат, са изброени по-долу:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Пневмония
- Загуба на апетит
- Чувствителност, скованост, изтръпване или усещане за парене на кожата, или болки в китките или стъпалата, поради увреждане на нервите
- Гадене и повръщане
- Диария
- Язви в устата
- Запек
- Болки в мускулите, болки в костите
- Косопад и нарушена структура на косъма
- Умора, усещане за слабост
- Треска

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Херпес зостер (включително разположен около очите или разпространен по тялото)
- Херпес вирусни инфекции
- Бактериални и вирусни инфекции
- Инфекции на дихателните пътища, бронхит, кашлица с храчки, грипоподобни заболявания
- Гъбични инфекции
- Свръхчувствителност (алергична реакция)

- Неспособност за произвеждане на достатъчно инсулин или резистентност към нормалните нива на инсулин
- Задържане на течности
- Трудно заспиване или проблеми със съня
- Загуба на съзнание
- Променено ниво на съзнание, объркване
- Чувство на замайване
- Учестена сърдечна дейност, високо кръвно налягане, изпотяване
- Нарушения в зрението, замъглено зрение
- Сърдечна недостатъчност, инфаркт, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, повишена или понижена сърдечна честота
- Високо или ниско кръвно налягане
- Внезапно спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да доведе до загуба на съзнание
- Недостиг на въздух при физическо усилие
- Кашлица
- Хълцане
- Шум в ушите, дискомфорт в ушите
- Кървене от червата или стомаха
- Киселини
- Болки в стомаха, подуване на корема
- Затруднено преглъщане
- Инфекция или възпаление на стомаха и червата
- Болки в стомаха
- Възпаление на устата или устните, болки в гърлото
- Промяна във функцията на черния дроб
- Сърбеж на кожата
- Зачервяване на кожата
- Обрив
- Мускулни спазми
- Инфекция на пикочните пътища
- Болка в крайниците
- Подуване на части на тялото, включително около очите или други части на тялото
- Треска
- Зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- Общо неразположение
- Загуба на тегло
- Повишаване на теглото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Хепатит
- Сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), която може да включва признаци на затруднено дишане, болка или стягане в гръдния кош, и/или чувство на замаяност/слабост, силен сърбеж по кожата или надигнат обрив по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да причинят затруднение при преглъщане и колапс
- Двигателни разстройства, парализа, потрепване на мускулите
- Световъртеж
- Загуба на слуха, глухота

- Нарушения, които засягат Вашите бели дробове, които възпрепятстват получаването на достатъчно кислород от тялото. Някои от нарушенията включват затруднено дишане, задух, задух в покой, повърхностно затруднено или прекъсващо дишане, хрипове
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Жълто оцветяване на кожата и очите (жълтеница)
- Бучка в клепача (халацион), зачервени и подути клепачи

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)
- Сериозно възпаление на нервите (нервните влакна), което може да причини парализа и затруднено дишане (синдром на Guillain-Barré).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или ако забележите някакви нежелани реакции, неописани в тази листовка, моля, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Бортезомиб Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след ”Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8 °C).
Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреденият разтвор
Доказана е химическата и физическа стабилност на разредения разтвор при концентрация 1 mg/ml за 24 часа при 20°C-25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, разреденият разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя.

Бортезомиб Accord е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Бортезомиб Accord
- активното вещество е бортезомиб. Всеки флакон съдържа 3,5 mg (като манитол боронов естер). Всеки флакон съдържа 1 ml или 1,4 ml инжекционен разтвор, който съдържа 2,5 mg на ml бортезомиб (като боронов естер на манитол).
- останалите съставки са манитол (E421) и вода за инжекции.

Интравенозно приложение:
след разреждане 1 ml разтвор за интравенозно инжектиране съдържа 1 mg бортезомиб.

Подкожно приложение:
1 ml разтвор за подкожно инжектиране съдържа 2,5 mg бортезомиб.

Как изглежда Бортезомиб Accord и какво съдържа опаковката
Бортезомиб Accord инжекционен разтвор е бистър безцветен разтвор.

Прозрачен стъклен флакон със сива гума и алуминиева обкатка с оранжево капаче, съдържащ 1 ml инжекционен разтвор.

Прозрачен стъклен флакон със сива гума и алуминиева обкатка с червено капаче, съдържащ 1,4 ml инжекционен разтвор.

Вид на опаковката
1 x 1 ml флакон
4 x 1 ml флакони
1 x 1,4 ml флакон
4 x 1,4 ml флакони

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител
Accord Healthcare
Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare B.V,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката <дата>.

Други източноци на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu/

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Забележка: Бортезомиб Accord е цитотоксичен лекарствен продукт. Затова по време на работа и приготвяне трябва да се проявява повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата. Бременните жени от персонала не трябва да боравят с това лекарство.

ПО ВРЕМЕ НА РАБОТА С БОРТЕЗОМИБ ACCORD ТРЯБВА СТРИКТНО ДА СЕ СПАЗВА АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА, ТЪЙ КАТО НЕ СЪДЪРЖА КОНСЕРВАНТ.

Бортезомиб 2,5 mg/ml инжекционен разтвор Е ЗА ПОДКОЖНО ИЛИ ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ. Не прилагайте по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.

1. ПОДГОТОВКА ЗА ИНТРАВЕНОЗНА ИНЖЕКЦИЯ

1.1 Подготовка на флакона от 2,5 mg/1 ml: добавете 1,6 ml от 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инжекции към флакона, съдържащ бортезомиб.
Подготовка на флакона от 3,5 mg/1,4 ml: добавете 2,2 ml от 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид към флакона, съдържащ бортезомиб.

Всеки флакон съдържа допълнително препълване от 0,1 ml. Следователно всеки флакон от 1 ml и 1,4 ml съдържа съответно 2,75 mg и 3,75 mg бортезомиб.

Концентрацията на получения разтвор ще бъде 1 mg/ml. Разтворът ще бъде бистър безцветен.

1.2. Преди приложение, визуално проверете разтвора за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, разтворът трябва да се изхвърли. Убедете се, че е приготвена точната доза, която трябва да се приложи **интравенозено** (1 mg/ml).

1.3. Разреденият разтвор е без консерванти и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Въпреки това, химическата и физическа стабилност на разредения разтвор при употреба е демонстрирана за 24 часа при 20°C-25°C. Общото време за съхранение на разреденото лекарство не трябва да надвишава 24 часа преди приложението. Ако разреденият разтвор не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя. Не е необходимо разреденото лекарство да се пази от светлина.

2. ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА ИНТРАВЕНОЗНА ИНЖЕКЦИЯ

2.1 След разреждане, изтеглете съответното количество от разредения разтвор според изчислената доза за телесната повърхност на пациента.

2.2 Потвърдете дозата и концентрацията в спринцовката преди употреба (проверете дали спринцовката е маркирана за интравенозно приложение).

2.3 Инжектирайте разтвора като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър във вена за 3 – 5 секунди.

2.4 Промийте периферния или централен интравенозен катетър със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

3. ПОДГОТОВКА ЗА ПОДКОЖНА ИНЖЕКЦИЯ

3.1 Бортезомиб инжекционен разтвор е готов за употреба, когато се прилага подкожно. Концентрацията на разтвора е 2,5 mg/ml. Разтворът е бистър безцветен.

3.2. Преди прилагане, визуално проверете разтвора за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, разтворът трябва да се изхвърли. Убедете се, че е приготвена точната доза, която трябва да се приложи **подкожно** (2,5 mg/ml).

3.3. Продуктът не съдържа консерванти и трябва да се използва веднага след изтеглянето на подходящото количество разтвор.

3.4 По време на подготовката за приложение и по време на самото приложение не е необходимо лекарството да се пази от светлина.

4. ПРИЛОЖЕНИЕ ЗА ПОДКОЖНА ИНЖЕКЦИЯ

4.1 Изтеглете съответното количество от разтвора според изчислената доза за телесната повърхност на пациента.

4.2 Потвърдете дозата и концентрацията в спринцовката преди употреба. (проверете дали спринцовката е маркирана за подкожно приложение).

4.3 Инжектирайте разтвора подкожно, под ъгъл от 45°-90°.

4.4 Разтвора се прилага подкожно в областта на бедрата (в лявото или в дясното) или в областта на корема (в ляво или в дясно).

4.5 Местата за инжектиране трябва да се редуват за успешно инжектиране.

4.6 Ако се появи локална реакция на мястото на приложение след подкожно инжектиране на бортезомиб, може да се прилага по-малка концентрация на бортезомиб (1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозно приложение.

5. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Флаконът е само за еднократна употреба и останалият разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният продукт или остатъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор
Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор
бортезомиб (bortezomib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Бортезомиб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Бортезомиб Accord
3. Как да използвате Бортезомиб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Бортезомиб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Бортезомиб Accord и за какво се използва

Бортезомиб Accord съдържа активното вещество бортезомиб, наричан още “протеазомен инхибитор”. Протеазомите играят важна роля за контрола на клетъчната функция и растеж. Бортезомиб може да унищожи туморните клетки чрез намеса в тяхната функция.

Бортезомиб Accord се използва за лечение на мултиплен миелом (рак на костния мозък) при пациенти над 18-годишна възраст:
- самостоятелно или в комбинация с лекарствата пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон при пациенти, заболяването на които се е влошило (прогресирало) след получаване на поне една предишна терапевтична линия и при които трансплантацията на хемопоетични стволови клетки не е била успешна или не е подходяща.
- в комбинация с лекарствата мелфалан и преднизон, при пациенти, заболяването на които никога не е лекувано и са неподходящи за високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки.
- в комбинация с лекарствата дексаметазон или дексаметазон заедно с талидомид, при пациенти, заболяването на които не е лекувано преди това и преди да получат високодозова химиотерапия с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (индукционно лечение).

Бортезомиб Accord се използва за лечение на мантелноклетъчен лимфом (вид рак, засягащ лимфните възли) при пациенти на възраст 18 години или по-възрастни, в комбинация с лекарствата ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон, при пациенти, заболяването на които не е лекувано преди това и при които трансплантация на хемопоетични стволови клетки не е подходяща.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Бортезомиб Accord

Не използвайте Бортезомиб Accord
- ако сте алергични към бортезомиб, бор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате някакви тежки белодробни или сърдечни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки
Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от изброените по-долу състояния:
- нисък брой червени или бели кръвни клетки
- кървене и/или нисък брой тромбоцити в кръвта
- диария, запек, гадене или повръщане
- слабост, замаяност или световъртеж в миналото
- проблеми с бъбреците
- леки до умерени чернодробни проблеми
- изтръпване, мравучкане или болка в ръцете или краката (невропатия) в миналото
- проблеми със сърцето или кръвното налягане
- задух или кашлица
- припадъци
- херпес зостер (включително локализиран около очите или обхващащ цялото тяло)
- симптоми на синдром на туморен разпад като например мускулни крампи, мускулна слабост, объркване, загуба или нарушение на зрението и недостиг на въздух
- загуба на паметта, затруднено мислене, затруднения при ходене или загуба на зрение. Това могат да бъдат признаци на сериозна мозъчна инфекция и Вашият лекар може да предложи допълнителни изследвания и проследяване.

Преди и по време на лечението с Бортезомиб Accord трябва да си правите периодични изследвания на кръвта, за да проверявате редовно броя на кръвните си клетки.

Ако имате мантелноклетъчен лимфом и получавате лекарството ритуксимаб с Бортезомиб Accord трябва да кажете на Вашия лекар:
- ако смятате, че имате инфекция с хепатит в момента или сте имали в миналото. В някои случаи, пациенти, които са имали хепатит В може да получат повторен пристъп на хепатит, който може да бъде фатален. Ако имате анамнеза за инфекция с хепатит В ще бъдете внимателно прегледани от Вашия лекар за признаци на активен хепатит В.

Вие трябва да прочетете листовката за пациента на всеки лекарствен продукт, който ще се приема в комбинация с Бортезомиб Accord, за информация, свързана със съответното лекарство преди започване на лечението с Бортезомиб Accord. Когато се използва талидомид е необходимо да се обърне особено внимание на тестването за бременност и изискванията за превенция на бременността (вижте точка Бременност и кърмене).

Деца и юноши
Бортезомиб Accord не трябва да се използва при деца и юноши, защото не е известно как ще им подействa лекарството.

Други лекарства и Бортезомиб Accord
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
В частност, информирайте Вашия лекар, ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
- кетоконазол, използван за лечение на гъбични инфекции
- ритонавир, използван за лечение на HIV инфекция
- рифампицин, антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), за депресии или други състояния
- перорални антидиабетни лекарства

Бременност и кърмене
Не трябва да използвате Бортезомиб Accord ако сте бременна, освен в случай на категорична необходимост.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 8 месеца след приключването му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако желаете да замразите яйцеклетки преди започване на лечението.
Мъжете не трябва да създават деца по време на употребата на Бортезомиб Accord и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 5 месеца след прекратяването му. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако желаете да съхраните сперма преди започване на лечението.

И мъжете, и жените, на които се прилага Бортезомиб Accord, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението. Ако, независимо от тези мерки, настъпи бременност, веднага информирайте Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато използвате Бортезомиб Accord. Обсъдете с Вашия лекар кога е безопасно да подновите кърменето, след приключване на лечението.

Талидомид причинява вродени малформации и смърт на плода. Когато Бортезомиб Accord се прилага в комбинация с талидомид, трябва да следвате програмата за превенция на бременността при лечение с талидомид (вижте Листовка за пациента на талидомид).

Шофиране и работа с машини
Бортезомиб Accord може да причини умора, замаяност, слабост или замъглено зрение. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, ако имате подобни нежелани реакции; дори ако ги нямате, непременно трябва да сте внимателни.

3. Как да използвате Бортезомиб Accord

Вашият лекар ще определи Вашата доза Бортезомиб Accord в зависимост от височината и теглото Ви (площ на телесната повърхност). Обичайната начална доза на Бортезомиб Accord е 1,3 mg/m^2 телесна повърхност два пъти седмично.
Вашият лекар може да промени дозата и общия брой лечебни цикли в зависимост от повлияването Ви от лечението, от възникването на някои нежелани реакции и от Вашите съпътстващи заболявания (например, проблеми с черния дроб).

Прогресиращ мултиплен миелом
Когато Бортезомиб Accord се прилага самостоятелно, Вие ще получите 4 дози Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно на ден 1, 4, 8 и 11, последвани от 10-дневно прекъсване на лечението “период на почивка”. Този 21-дневен период (3 седмици) съответства на един цикъл на лечение. Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Бортезомиб Accord може да Ви бъде прилаган заедно с лекарствата пегилиран липозомен доксорубицин или дексаметазон.

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с пегилиран липозомен доксорубицин, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и пегилиран липозомен доксорубицин приложен в доза 30 mg/m^2 на ден 4 в 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord като интравенозна инфузия след инжектирането на Бортезомиб Accord.
Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с дексаметазон, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и дексаметазон 20 mg приложен перорално в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord.
Вие може да получите до 8 цикъла (24 седмици).

Нелекуван мултиплен миелом
Ако преди не сте били лекувани за мултиплен миелом и **Вие не** сте подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки, ще получите Бортезомиб Accord заедно с две други лекарства: мелфалан и преднизон.
В този случай продължителността на терапевтичния цикъл е 42 дни (6 седмици). Вие ще получите 9 цикъла (54 седмици).

- В циклите от 1 до 4 Бортезомиб Accord се прилага два пъти седмично на ден 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32.
- В циклите от 5 до 9 Бортезомиб Accord се прилага веднъж седмично на ден 1, 8, 22 и 29.

Мелфалан (9 mg/m^2) и преднизон (60 mg/m^2) се прилагат перорално в ден 1, 2, 3 и 4 от първата седмица на всеки цикъл.

Ако преди не сте били лекувани за мултиплен миелом и **Вие сте** подходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно заедно с лекарствата дексаметазон или дексаметазон и талидомид, като индукционно лечение.

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с дексаметазон, Вие ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно като 21-дневен цикъл на лечение и дексаметазон 40 mg приложен перорално в дни 1, 2, 3 и 4 и в 8, 9, 10 и 11 от 21-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord.
Вие ще получите 4 цикъла (12 седмици).

Когато Бортезомиб Accord се прилага заедно с талидомид и дексаметазон, продължителността на терапевтичния цикъл е 28 дни (4 седмици).
Дексаметазон 40 mg се прилага перорално в дни 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 и 11 от 28-дневния цикъл на лечение с Бортезомиб Accord и талидомид приложен перорално ежедневно в доза от 50 mg до ден 14 от първия цикъл и ако се понася добре дозата се повишава до 100 mg в периода от ден 15 до ден 28, след което може да бъде повишена допълнително до 200 mg от втория цикъл нататък. Вие може да преминете до 6 цикъла на лечение (24 седмици).

Нелекуван мантелноклетъчен лимфом
Ако не сте лекувани до сега за мантелноклетъчен лимфом ще получите Бортезомиб Accord интравенозно или подкожно заедно с лекарствата ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон.
Бортезомиб Accord се прилага интравенозно или подкожно на ден 1, 4, 8 и 11 последвано от "период на почивка", без лечение. Продължителността на цикъла на лечение е 21 дни (3 седмици). Могат да се приложат до 8 цикъла (24 седмици).
Следните лекарствени продукти се прилагат на ден 1 на всеки 21-дневен цикъл на лечение с Бортезомиб Accord като интравенозни вливания:
Ритуксимаб в доза 375 mg/m^2, циклофосфамид в доза 750 mg/m^2 и доксорубицин в доза 50 mg/m^2.
Преднизон се прилага перорално в доза 100 mg/m^{2}на ден 1, 2, 3, 4 и 5 от цикъла на лечение с Бортезомиб Accord.

Как се прилага Бортезомиб Accord
Това лекарство е за интравенозно или подкожно приложение. Бортезомиб Accord ще се прилага от медицински специалист с опит при употребата на цитотоксични лекарства. Бортезомиб Accord на прах трябва да се разтвори преди употреба. Това ще се направи от медицински специалист. Полученият разтвор се инжектира във вена или под кожата. Инжектирането във вена е бързо, за 3 до 5 секунди. Инжектирането под кожата се прави в областта на бедрата или корема.

Ако Ви е приложен твърде много Бортезомиб Accord
Тъй като това лекарство се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложен повече. В малко вероятния случай на предозиране, Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни.

Ако Ви прилагат Бортезомиб Accord за мултиплен миелом или мантелноклетъчен лимфом, информирайте Вашия лекар, ако имате някой от изброените по-долу симптоми:
- мускулни крмпи, мускулна слабост
- объркване, загуба или нарушение на зрението, слепота, гърчове, главоболие
- задух, подуване на краката, или промени в сърдечния ритъм, високо кръвно налягане, умора, припадък
- кашлица и затруднено дишане или стягане в гърдите.

Лечението с Бортезомиб Accord може много често да предизвика намаление на броя на червените и бели кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта Ви. Ето защо трябва да си правите периодични изследвания на кръвта преди и по време на лечението с Бортезомиб Accord, за да проверявате редовно броя на кръвните си клетки. Може да имате намаляване в броя на:
- тромбоцитите, което може да Ви направи по-склонни към образуване на синини или кървене без видимо нараняване (напр. кървене от червата, стомаха, устата и венците или кървене в мозъка, или кървене от черния дроб)
- червените кръвни клетки, което може да предизвика анемия със симптоми като умора и бледост
- белите кръвни клетки, което може да Ви направи по-склонни към инфекции и грипоподобни симптоми

Ако Ви е приложен Бортезомиб Accord за лечение на мултиплен миелом нежеланите реакции, които може да получите, са изброени по-долу:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Чувствителност, скованост, изтръпване или усещане за парене на кожата, или болки в ръцете или краката, поради увреждане на нервите
- Намаляване броя на червените кръвни клетки или бели кръвни клетки (вижте по-горе)
- Треска
- Гадене или повръщане, загуба на апетит
- Запек с или без подуване на корема (може да е тежък)
- Диария: ако това се случи, важно е да пиете повече вода отколкото обикновено. Лекарят може да Ви даде друго лекарство за контрол на диарията
- Умора (изтощение), усещане за слабост
- Мускулна болка, болки в костите

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Ниско кръвно налягане, рязко спадане на артериалното налягане при ставане, което може да доведе до прилошаване
- Високо кръвно налягане
- Намалена бъбречна функция
- Главоболие
- Общо неразположение, болка, световъртеж, леко замайване, чувство за слабост или загуба на съзнание
- Треперене
- Инфекции, включително пневмония, респираторни инфекции, бронхит, гъбични инфекции, кашлица с храчки, грипоподобни състояния
- Херпес зостер (включително разположен около очите или разпространен по тялото)
- Болка в гърдите или недостиг на въздух при физическо усилие
- Различни видове обрив

- Сърбеж по кожата, грапава или суха кожа
- Зачервяване на лицето или малки спукани капиляри
- Зачервяване на кожата
- Дехидратация (обезводняване)
- Киселини, подуване на корема, оригване, газове, болки в стомаха, кървене от черва или стомах
- Промяна във функцията на черния дроб
- Възпаление на устата или устните, сухота в устата, язви в устата или болка в гърлото
- Загуба на тегло, загуба на вкуса
- Мускулни крампи, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в крайниците
- Замъглено зрение
- Инфекция на външния слой на окото и вътрешната повърхност на клепачите (конюнктивит)
- Кървене от носа
- Трудно заспиване или проблеми със съня, изпотяване, тревожност, промени в настроението, потиснато настроение, безпокойство или възбуда, промени в психическото състояние, дезориентация
- Подуване на тялото, включително около очите или други части от тялото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)
- Сърдечна недостатъчност, инфаркт, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, ускорен или забавен пулс
- Бъбречна недостатъчност
- Възпаление на вените, кръвни съсиреци във вените или белите дробове
- Проблеми със съсирването на кръвта
- Недостатъчна циркулация
- Възпаление на обвивката около сърцето или течността около сърцето
- Инфекции, включващи инфекция на пикочните пътища, грип, херпес вирусна инфекция, ушна инфекция и целулит
- Кървави изпражнения или кървене от лигавиците, например в устата, влагалището
- Мозъчносъдови нарушения
- Парализа, припадъци, падане, двигателни нарушения, нарушена, променена или намалена чувствителност (усещане, слух, вкус, обоняние), нарушено внимание, треперене, потрепвания
- Артрит, включително възпаление на ставите на пръстите на ръцете и краката, и на челюстта
- Нарушения, които засягат белите дробове, които възпрепятстват получаването на достатъчно кислород от тялото. Някои от нарушенията включват затруднено дишане, задух, задух в покой, повърхностно затруднено или прекъсващо дишане, хрипове
- Хълцане, говорни нарушения
- Повишено или намалено количество урина (поради бъбречно увреждане), болезнено уриниране или наличие на кръв/белтък в урината, задържане на течности
- Променено ниво на съзнание, объркване, увреждане или загуба на паметта
- Свръхчувствителност
- Загуба на слуха, глухота или шум в ушите, дискомфорт в ушите
- Хормонални нарушения, които могат да засегнат усвояването на сол и вода
- Свръхактивност на щитовидната жлеза
- Неспособност за произвеждане на достатъчно инсулин или резистентност към нормалните нива на инсулин
- Раздразнени или възпалени очи, силно сълзящи очи, болка в очите, сухи очи, очни инфекции, бучка в клепача (халацион), зачервени и подути клепачи, секрет от очите, нарушено зрение, кървене от очите
- Подуване на лимфните възли
- Скованост на стави или мускули, усещане за тежест, болки в слабините
- Косопад и нарушена структура на косъма

- Алергични реакции
- Зачервяване или болка на мястото на инжектиране
- Болки в устата
- Инфекции или възпаление на устата, язви в устата, хранопровода, стомаха и червата, които понякога са свързани с болка или кървене, забавено движение на червата (включително запушване), дискомфорт в корема или хранопровода, трудно преглъщане, повръщане на кръв
- Кожни инфекции
- Бактериални и вирусни инфекции
- Инфекция на зъбите
- Възпаление на панкреаса, запушване на жлъчните пътища
- Болка в гениталиите, проблеми с получаването на ерекция
- Повишено тегло
- Жажда
- Хепатит
- Нарушения на мястото на приложение или свързани с изделието за приложение
- Кожни реакции и нарушения (които може да са тежки и животозастрашаващи), кожни язви
- Синини, падания и наранявания
- Възпаление или кръвоизливи от кръвоносните съдове, което може да се прояви като малки червени или лилави точки (обикновено по краката), до големи петна под кожата или меките тъкани
- Доброкачествени кисти
- Тежко обратимо състояние на мозъка, което включва припадъци, високо кръвно налягане, главоболие, умора, объркаността, слепота или други проблеми със зрението.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Сърдечни проблеми, включващи инфаркт, стенокардия
- Сериозно възпаление на нервите (нервните влакна), което може да причини парализа и затруднено дишане (синдром на Guillain-Barré)
- Зачервяване
- Промяна в цвета на вените
- Възпаление на гръбначен нерв
- Проблеми с Вашите уши, кървене от ушите
- Намалена активност на щитовидната жлеза
- Синдром на Бъд-Чиари (клинични симптоми, причинени от запушване на чернодробните вени)
- Променена или абнормна чревна функция
- Кървене в мозъка
- Жълто оцветяване на очите и кожата (жълтеница)
- Сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), която може да включва признаци на затруднено дишане, болка или стягане в гръдния кош, и/или чувство на замаяност/слабост, силен сърбеж по кожата или надигнат обрив по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да причинят затруднение при преглъщане и колапс
- Нарушения на гърдите
- Вагинално течение
- Подуване на гениталиите
- Непоносимост към консумация на алкохол
- Загуба на телесна маса
- Повишен апетит
- Фистула
- Ставен излив
- Кисти в обвивките на ставите (синовиални кисти)
- Счупвания

- Разпадане на мускулни влакна, водещо до други усложнения
- Оток на черния дроб, кървене от черния дроб
- Рак на бъбреците
- Състояние на кожата, подобно на псориазис
- Рак на кожата
- Бледост на кожата
- Повишаване броя на тромбоцитите или плазматичните клетки (вид бели кръвни клетки) в кръвта
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)
- Абнормна реакция при кръвопреливане
- Частична или пълна загуба на зрението
- Намалено сексуално желание
- Лигавене
- Изпъкване на очите
- Чувствителност към светлина
- Учестено дишане
- Болка в правото черво
- Камъни в жлъчката
- Херния
- Наранявания
- Чупливи или тънки нокти
- Абнормни белтъчни отлагания в жизненоважните органи
- Кома
- Чревни язви
- Мултиорганна недостатъчност
- Смърт

Ако Ви е приложен Бортезомиб Accord заедно с други лекарства за лечение на мантелноклетъчен лимфом нежеланите реакции, които могат да се получат, са изброени по-долу:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Пневмония
- Загуба на апетит
- Чувствителност, скованост, изтръпване или усещане за парене на кожата, или болки в китките или стъпалата, поради увреждане на нервите
- Гадене и повръщане
- Диария
- Язви в устата
- Запек
- Болки в мускулите, болки в костите
- Косопад и нарушена структура на косъма
- Умора, усещане за слабост
- Треска

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
- Херпес зостер (включително разположен около очите или разпространен по тялото)
- Херпес вирусни инфекции
- Бактериални и вирусни инфекции
- Инфекции на дихателните пътища, бронхит, кашлица с храчки, грипоподобни заболявания
- Гъбични инфекции
- Свръхчувствителност (алергична реакция)

- Неспособност за произвеждане на достатъчно инсулин или резистентност към нормалните нива на инсулин
- Задържане на течности
- Трудно заспиване или проблеми със съня
- Загуба на съзнание
- Променено ниво на съзнание, объркване
- Чувство на замайване
- Учестена сърдечна дейност, високо кръвно налягане, изпотяване
- Нарушения в зрението, замъглено зрение
- Сърдечна недостатъчност, инфаркт, гръдна болка, дискомфорт в гърдите, повишена или понижена сърдечна честота
- Високо или ниско кръвно налягане
- Внезапно спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да доведе до загуба на съзнание
- Недостиг на въздух при физическо усилие
- Кашлица
- Хълцане
- Шум в ушите, дискомфорт в ушите
- Кървене от червата или стомаха
- Киселини
- Болки в стомаха, подуване на корема
- Затруднено преглъщане
- Инфекция или възпаление на стомаха и червата
- Болки в стомаха
- Възпаление на устата или устните, болки в гърлото
- Промяна във функцията на черния дроб
- Сърбеж на кожата
- Зачервяване на кожата
- Обрив
- Мускулни спазми
- Инфекция на пикочните пътища
- Болка в крайниците
- Подуване на части на тялото, включително около очите или други части на тялото
- Треска
- Зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- Общо неразположение
- Загуба на тегло
- Повишаване на теглото

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Хепатит
- Сериозна алергична реакция (анафилактичен шок), която може да включва признаци на затруднено дишане, болка или стягане в гръдния кош, и/или чувство на замаяност/слабост, силен сърбеж по кожата или надигнат обрив по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да причинят затруднение при преглъщане и колапс
- Двигателни разстройства, парализа, потрепване на мускулите
- Световъртеж
- Загуба на слуха, глухота

- Нарушения, които засягат Вашите бели дробове, които възпрепятстват получаването на достатъчно кислород от тялото. Някои от нарушенията включват затруднено дишане, задух, задух в покой, повърхностно затруднено или прекъсващо дишане, хрипове
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Жълто оцветяване на кожата и очите (жълтеница)
- Бучка в клепача (халацион), зачервени и подути клепачи

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)
- Сериозно възпаление на нервите (нервните влакна), което може да причини парализа и затруднено дишане (синдром на Guillain-Barré).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или ако забележите някакви нежелани реакции, неописани в тази листовка, моля, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Бортезомиб Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след ”Годен до:”.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте флакона във вторичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Интравенозно приложение
Приготвеният разтвор е стабилен за 3 дни при 20°C-25°C, съхраняван в оригиналния флакон и/или спринцовка. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя.

Подкожно приложение
Приготвеният разтвор е стабилен за 8 часа при 20°C-25°C, съхраняван в оригиналния флакон и/или спринцовка, с общо време на съхранение на приготвеното лекарство, не повече от 8 часа преди употреба. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя.

Бортезомиб Accord е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Бортезомиб Accord

- Активното вещество е бортезомиб. Всеки флакон съдържа 3,5 mg (като манитол боронов естер).

Бротезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

Бротезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 3,5 mg бортезомиб (като манитол боронов естер).

Разтвор за интравенозно приложение:
След разтваряне, 1 ml от инжекционния разтвор за интравенозно приложение съдържа 1 mg бортезомиб.

Разтвор за подкожно приложение:
След разтваряне, 1 ml от инжекционния разтвор за подкожно приложение съдържа 2,5 mg бортезомиб.

Другата съставка е манитол (E421).

Как изглежда Бортезомиб Accord и какво съдържа опаковката
Бортезомиб Accord прах за инжекционен разтвор е бяла до почти бяла компактна или прахообразна маса.

Бротезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор

Всяка картонена опаковка Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор съдържа един стъклен 6 ml флакон със сива запушалка от хлорбутилова гума и алуминиева обкатка със синьо капаче, съдържащ 1 mg бортезомиб.

Бротезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор

Всяка картонена опаковка Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор съдържа един стъклен 10 ml флакон със сива запушалка от хлорбутилова гума и алуминиева обкатка с червено капаче.

Притежател на разрешението за употреба
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката <дата>.

Други източноци на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1. ПРИГОТВЯНЕ ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Забележка: Бортезомиб Accord е цитотоксичен лекарствен продукт. Затова по време на работа и приготвяне трябва да се проявява повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

ПО ВРЕМЕ НА РАБОТА С БОРТЕЗОМИБ ACCORD ТРЯБВА СТРИКТНО ДА СЕ СПАЗВА АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА, ТЪЙ КАТО НЕ СЪДЪРЖА КОНСЕРВАНТ.

1.1. **Приготвяне на флакон от 1 mg: внимателно добавете 1 ml** стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към флакона, съдържащ Бортезомиб Accord прах, като използвате спринцовка с подходящ размер, без да отстранявате запушалката на флакона. Разтварянето на лиофилизирания прах се извършва за по-малко от 2 минути.

Приготвяне на флакон от 3,5 mg: внимателно добавете 3,5 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към флакона, съдържащ Бортезомиб Accord прах, като използвате спринцовка с подходящ размер, без да отстранявате запушалката на флакона. Разтварянето на лиофилизирания прах се извършва за по-малко от 2 минути.

Концентрацията на готовия разтвор ще бъде 1 mg/ml. Разтворът ще бъде бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7. Не е необходимо да проверявате pH на разтвора.

1.2. Преди прилагане, визуално проверете разтвора за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, разтворът трябва да се изхвърли. Убедете се, се че е приготвена точната доза, която трябва да се приложи **интравенозено** (1 mg/ml).

1.3. Приготвеният разтвор е без консерванти и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Въпреки това е установена химическа и физическа стабилност на разтвора до 3 дни след разтваряне при температура 20°C-25°C и при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя.

Не е необходимо разтвореният продукт да се пази от светлина.

2. ПРИЛОЖЕНИЕ

- След разтваряне, изтеглете съответното количество от приготвения разтвор според изчислената доза за телесната повърхност на пациента.
- Потвърдете дозата и концентрацията в спринцовката преди употреба (проверете дали спринцовката е маркирана за интравенозно приложение).
- Инжектирайте разтвора като болус интравенозна инжекция през периферен или централен интравенозен катетър във вена за 3 – 5 секунди.
- Промийте периферния или централен интравенозен катетър със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Бортезомиб Accord 1 mg прах за инжекционен разтвор Е САМО ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ, докато Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор Е ЗА

ПОДКОЖНО ИЛИ ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ. Да не се прилага по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.

3. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Флаконът е само за еднократна употреба и останалият разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният продукт или остатъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Само флаконите от 3,5 mg са за подкожно приложение, както е описано по-долу.

1. ПРИГОТВЯНЕ ЗА ПОДКОЖНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Забележка: Бортезомиб Accord е цитотоксичен лекарствен продукт. Затова по време на работа и приготвяне трябва да се проявява повишено внимание. Препоръчва се употребата на ръкавици и друго защитно облекло за предпазване от контакт с кожата.

ПО ВРЕМЕ НА РАБОТА С БОРТЕЗОМИБ ACCORD ТРЯБВА СТРИКТНО ДА СЕ СПАЗВА АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА, ТЪЙ КАТО НЕ СЪДЪРЖА КОНСЕРВАНТ.

1.1. **Приготвяне на флакон от 3,5 mg: внимателно добавете 1,4 ml** стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) към флакона, съдържащ Бортезомиб Accord прах, като използвате спринцовка с подходящ размер, без да отстранявате запушалката на флакона. Разтварянето на лиофилизирания прах се извършва за по-малко от 2 минути.

Концентрацията на готовия разтвор ще бъде 2,5 mg/ml. Разтворът ще бъде бистър и безцветен, с крайно pH от 4 до 7. Не е необходимо да проверявате pH на разтвора.

1.2. Преди приложение, визуално проверете разтвора за наличие на видими частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици, разтворът трябва да се изхвърли. Убедете се, че е приготвена точната доза, която трябва да се приложи **подкожно** (2,5 mg/ml).

1.3. Разтвореният продукт е без консерванти и трябва да се използва незабавно след приготвяне. Въпреки това е установена химическа и физическа стабилност на разтвора до 8 часа след разтваряне при температура 20°C-25°C и при съхранение в оригиналния флакон и/или спринцовка. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне /разреждане изключва риска от микробно замърсяване, приготвеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето. В случай, че не се използва незабавно, съхранението в периода на използване и състоянието преди употреба са отговорност на потребителя.

Не е необходимо разтвореният продукт да се пази от светлина.

2. ПРИЛОЖЕНИЕ

- След разтваряне, изтеглете съответното количество от приготвения разтвор според изчислената доза за телесната повърхност на пациента.
- Потвърдете дозата и концентрацията в спринцовката преди употреба. (проверете дали спринцовката е маркирана за подкожно приложение).
- Инжектирайте разтвора подкожно, под ъгъл от 45-90°.
- Приготвеният разтвор се прилага подкожно в областта на бедрата (в лявото или в дясното) или в областта на корема (в ляво или в дясно).
- Местата за инжектиране трябва да се редуват за успешно инжектиране.

- Ако се появи локална реакция на мястото на приложение след подкожно инжектиране на Бортезомиб Accord, може да се прилага по-малка концентрация на Бортезомиб Accord (1 mg/ml вместо 2,5 mg/ml) или се препоръчва преминаване към интравенозно приложение.

Бортезомиб Accord 3,5 mg прах за инжекционен разтвор Е ЗА ПОДКОЖНО ИЛИ ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ. Да не се прилага по други пътища. Интратекалното приложение води до смърт.

3. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Флаконът е само за еднократна употреба и останалият разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният продукт или остатъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.