

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος 2,5 mg βορτεζομίμπης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Ένα φιαλίδιο 1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης.

Ένα φιαλίδιο 1,4 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμπης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με τιμή pH 4,0-7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bortezomib Accord ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός με πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους έχει προηγηθεί τουλάχιστον 1 θεραπευτική αγωγή και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί ή δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη, ενδείκνυται για την εισαγωγική θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο, ωστόσο η χορήγηση του Bortezomib Accord μπορεί να γίνεται από επαγγελματία υγείας έμπειρο στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η προετοιμασία του Bortezomib Accord πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δοσολογία για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος (ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα τουλάχιστον μία θεραπεία)

Μονοθεραπεία

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε 2 κύκλους αγωγής με βορτεζομίμη μετά την επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης. Επιπλέον, στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην αγωγή χωρίς όμως να επιτυγχάνεται η πλήρης ύφεση, συνιστάται η λήψη θεραπείας για συνολικό διάστημα 8 κύκλων θεραπείας με βορτεζομίμη.

Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων της βορτεζομίμης.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της θεραπείας για μονοθεραπεία

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση μη-αιματολογικής τοξικότητας 3^{ου} Βαθμού ή αιματολογικής τοξικότητας 4^{ου} Βαθμού, εξαιρουμένης της νευροπάθειας όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Όταν τα συμπτώματα τοξικότητας υποχωρήσουν, η θεραπεία με βορτεζομίμη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με μειωμένη κατά 25% δόση (1,3 mg/m² μειώνεται σε 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² μειώνεται σε 0,7 mg/m²). Αν η τοξικότητα δεν υποχωρήσει ή επανεμφανιστεί κατά τη χορήγηση της πιο χαμηλής δόσης, πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα διακοπής της βορτεζομίμης, εκτός εάν το όφελος της θεραπείας υπερτερεί σαφώς του κινδύνου.

Νευροπαθητικός πόνος και/ή περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζονται με τη βορτεζομίμη πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρουσιάζει ο Πίνακας 1 (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή νευροπάθεια μπορούν να λάβουν βορτεζομίμη μόνο κατόπιν προσεκτικής εκτίμησης της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δοσολογίας για νευροπάθεια που σχετίζεται με το Bortezomib Accord.*

Σοβαρότητα νευροπάθειας	Τροποποίηση δοσολογίας
1 ^{ου} Βαθμού (χωρίς συμπτώματα, απώλεια εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών ή παραισθησία) χωρίς πόνο ή χωρίς απώλεια λειτουργίας	Καμία
1 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 2 ^{ου} Βαθμού (μέτρια συμπτώματα, περιορισμός λειτουργικών καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL)**)	Μείωση του Bortezomib Accord σε 1,0 mg/m ² ή Αλλαγή του θεραπευτικού προγράμματος με Bortezomib Accord σε 1,3 mg/m ² μία φορά την εβδομάδα
2 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 3 ^{ου} Βαθμού (σοβαρά συμπτώματα, περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων ατομικής φροντίδας (ADL) ***)	Διακοπή της αγωγής με Bortezomib Accord μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα τοξικότητας. Όταν η τοξικότητα υποχωρήσει, επανέναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord και μείωση της δόσης σε 0,7 mg/m ² και χορήγηση μία φορά την εβδομάδα.
4 ^{ου} Βαθμού (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, συνιστάται επείγουσα παρέμβαση) και/ή σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια	Διακοπή του Bortezomib Accord

* Με βάση τις τροποποιήσεις της δοσολογίας σε μελέτες Φάσης II και III για το πολλαπλό μυελόμα και την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Βαθμολογία με βάση την έκδοση 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE).

** Λειτουργικές δραστηριότητες καθημερινής φροντίδας (ADL): αναφέρονται στην ετοιμασία γευμάτων, την αγορά τροφίμων ή ρούχων, τη χρήση του τηλεφώνου, τη διαχείριση χρημάτων κλπ.

*** Καθημερινές δραστηριότητες ατομικής φροντίδας (ADL): αναφέρονται στο πλύσιμο, το ντύσιμο και το γδύσιμο, την πρόσληψη τροφής, τη χρήση της τουαλέτας, τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων, και όχι κλινήρις.

Θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord. Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord ως ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας μετά την ένεση με Bortezomib Accord.

Μπορούν να χορηγηθούν έως 8 κύκλοι θεραπείας συνδυασμού όσο οι ασθενείς δεν έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου και ανέχονται τη θεραπεία. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία για τουλάχιστον δύο κύκλους μετά από την πρώτη απόδειξη πλήρους ανταπόκρισής τους, ακόμα και εάν κάτι τέτοιο απαιτεί αγωγή για περισσότερους από 8 κύκλους. Οι ασθενείς των οποίων τα επίπεδα της παραπρωτεΐνης συνεχίζουν να μειώνονται μετά από 8 κύκλους μπορούν επίσης να παρατείνουν τη θεραπεία για όσο διάστημα αυτή γίνεται ανεκτή και εξακολουθούν να ανταποκρίνονται.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από στόματος σε 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της ασθένειάς τους μετά από 4 κύκλους θεραπείας συνδυασμού μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τον ίδιο συνδυασμό το πολύ για 4 επιπρόσθετους κύκλους.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προσαρμογές της δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού για ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα

Για την προσαρμογή της δόσης του Bortezomib Accord σε θεραπεία συνδυασμού συμβουλευθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας όπως αυτές περιγράφονται υπό την μονοθεραπεία παραπάνω.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

Θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης σε συνδυασμό με από στόματος μελφαλάνη και από στόματος πρεδνιζόνη όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Ως θεραπευτικός κύκλος νοείται μία περίοδος 6 εβδομάδων. Στους Κύκλους 1-4, το Bortezomib Accord χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32. Στους Κύκλους 5-9, το Bortezomib Accord χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 22 και 29. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η μελφαλάνη και η πρεδνιζόνη πρέπει και οι δύο να χορηγούνται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3 και 4 της πρώτης εβδομάδας του κάθε κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Χορηγούνται εννέα θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Δύο φορές την Εβδομάδα Bortezomib Accord (Κύκλοι 1-4)												
Εβδομάδα	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα	--	--	Ημέρα	Ημέρα	Ημέρα	περίοδος	Ημέρα	Ημέρα	Ημέρα	Ημέρα	περίοδος
	1			4	8	11	ανάπαυση	22	25	29	32	ανάπαυση
							ς					ς

M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	--	--	περίοδος ανάπαυσης	--	--	--	--	περίοδος ανάπαυσης
Μία φορά την Εβδομάδα Bortezomib Accord (Κύκλοι 5-9)												
Εβδομάδα	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1	--	--	--	Ημέρα 8		περίοδος ανάπαυσης	Ημέρα 22		Ημέρα 29		περίοδος ανάπαυσης
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	--		περίοδος ανάπαυσης	--		--		περίοδος ανάπαυσης

Bz= Bortezomib Accord, M = μελφαλάνη, P = πρεδνιζόνη

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της αγωγής για θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι $\geq 70 \times 10^9/l$ και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^{ου} Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις της δοσολογίας κατά τη διάρκεια των επόμενων κύκλων της θεραπείας με Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Τοξικότητα	Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση
<i>Αιματολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια του κύκλου</i> • Εάν παρατηρηθεί στον προηγούμενο κύκλο παρατεταμένη ουδετεροπενία 4^{ου} Βαθμού ή θρομβοπενία ή θρομβοπενία με αιμορραγία	Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μελφαλάνης κατά 25% στον επόμενο κύκλο
• Εάν κατά την ημέρα χορήγησης Bortezomib Accord (άλλη από την ημέρα 1) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 30 \times 10^9/l$ ή $ANC \leq 0,75 \times 10^9/l$	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να ανασταλεί
• Εάν πολλές δόσεις Bortezomib Accord σε ένα κύκλο έχουν διακοπεί (≥ 3 δόσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης δύο φορές την εβδομάδα ή ≥ 2 δόσεις κατά τη διάρκεια της εβδομαδιαίας χορήγησης)	Η δόση του Bortezomib Accord πρέπει να μειωθεί κατά 1 επίπεδο δόσης (από 1,3 mg/m ² σε 1 mg/m ² , ή από 1 mg/m ² σε 0,7 mg/m ²)
<i>Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες</i>	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακοπεί μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 1 ή στο αρχικό επίπεδο. Στη συνέχεια, η θεραπεία με Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μείωση ενός επιπέδου δόσης (από 1,3 mg/m ² σε 1 mg/m ² , ή από 1 mg/m ² σε 0,7 mg/m ²). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε το Bortezomib Accord όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη μελφαλάνη και την πρεδνιζόνη, βλέπε την αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (εισαγωγική θεραπεία)

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Αυτή η περίοδος των 4 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Η θαλιδομίδη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 50 mg ημερησίως τις ημέρες 1-14. Εάν είναι ανεκτή, η δόση αυξάνεται στα 100 mg τις ημέρες 15-28 και στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στα 200 mg ημερησίως από τον κύκλο 2 (βλέπε Πίνακα 4).

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτού του συνδυασμού. Οι ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση συνιστάται να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους.

Πίνακας 4: Δοσολογία για θεραπεία συνδυασμού με Bortezomib Accord για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

αποκοπή/α

Bz=Βορτεζομίδη, Dx=Δεξαμεθαζόνη, T= Θαλιδομίδη

^a Η δόση της θαλιδομίδης αυξάνεται στα 100 mg από την εβδομάδα 3 του Κύκλου 1 μόνο εάν τα 50 mg είναι ανεκτά και στα 200 mg από τον κύκλο 2 και μετέπειτα εάν τα 100 mg είναι ανεκτά.

^b Μέχρι 6 κύκλοι μπορούν να δοθούν στους ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση μετά τους 4 κύκλους.

Προσαρμογές της δόσης για ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμοσχεύσεις

Για προσαρμογή της δόσης του Bortezomib Accord, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης που περιγράφονται για τη μονοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας σύμφωνα με τις συστάσεις της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Θεραπεία συνδυασμού με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP)
Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11, ακολουθούμενη από μία περίοδο ανάπαυλας 10 ημερών τις ημέρες 12-21. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστώνται έξι κύκλοι αγωγής με βορτεζομίμπη, αν και για ασθενείς που εμφανίζουν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, μπορεί να χορηγηθούν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι βορτεζομίμπης. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 3 εβδομάδων με βορτεζομίμπη ως ενδοφλέβιες εγχύσεις: ριτουξιμάμπη σε δόση 375 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 750 mg/m² και δοξορουβικίνη σε δόση 50 mg/m².
Η πρεδνιζόνη χορηγείται από στόματος σε δόση 100 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 3, 4 και 5 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/ μ L και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ μ L
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 75.000 κύτταρα/ μ L σε ασθενείς με διήθηση του μυελού των οστών ή σπληνικό εγκλωβισμό
- Αιμοσφαιρίνη ≥ 8 g/dL
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^{ου} Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο.

Η θεραπεία με βορτεζομίμπη πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τη βορτεζομίμπη μη-αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (εξαιρουμένης της νευροπάθειας) ή αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Για προσαρμογές της δόσης, βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω.

Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων για τη θεραπεία της θρομβοπενίας πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά.

Πίνακας 5: Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Τοξικότητα	Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση
<i>Αιματολογική τοξικότητα</i>	
Θρομβοπενία Βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$ με πυρετό, ουδετεροπενία 4^{ου} Βαθμού διάρκειας άνω των 7 ημερών, αριθμός αιμοπεταλίων < 10.000 κύτταρα/μL	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται για έως 2 εβδομάδες έως ότου ο ασθενής έχει $\text{ANC} \geq 750$ κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL. - Εάν, μετά τη διακοπή της θεραπείας με Bortezomib Accord, η τοξικότητα δεν υποχωρήσει, όπως ορίζεται παραπάνω, τότε το Bortezomib Accord πρέπει να διακοπεί. - Εάν η τοξικότητα υποχωρήσει, δηλ. ο ασθενής έχει $\text{ANC} \geq 750$ κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL, το Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2 ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Εάν κατά την ημέρα χορήγησης Bortezomib Accord (άλλη από την Ημέρα 1 κάθε κύκλου) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 25.000 κύτταρα/μL ή ο ANC είναι < 750 κύτταρα/μL	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται
<i>Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με το Bortezomib Accord</i>	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερα. Στη συνέχεια, το Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2, ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε το Bortezomib Accord όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Επιπρόσθετα, όταν η βορτεζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας, σύμφωνα με τις συστάσεις της αντίστοιχης Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι προσαρμογές της δόσης είναι απαραίτητες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με πολλαπλούν μυέλωμα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη χρήση της βορτεζομίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων. Συνεπώς, δε γίνονται δοσολογικές συστάσεις στον πληθυσμό αυτό.

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, 42.9% και 10,4% των ασθενών που είχαν εκτεθεί σε βορτεζομίμη ήταν σε ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και τα δύο σχήματα, BzR-CAP όπως επίσης και R-CHOP, ήταν λιγότερο ανεκτά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης και πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να ξεκινούν το Bortezomib Accord με μειωμένη δόση των 0,7 mg/m² ανά ένεση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας και η ακόλουθη αύξηση της δόσης σε 1,0 mg/m² ή η περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m² μπορεί να εξεταστεί με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς. (βλέπε Πίνακα 6 και παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 6: Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης έναρξης για το Bortezomib Accord σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Βαθμός ηπατικής δυσλειτουργίας*	Επίπεδα χολερυθρίνης	Επίπεδα SGOT (AST)	Τροποποίηση της δόσης έναρξης
Ήπια	≤1,0x ULN	> ULN	Καμία
	> 1,0x–1,5x ULN	Οποιοδήποτε	Καμία
Μέτρια	> 1,5x–3x ULN	Οποιοδήποτε	Μείωση του Bortezomib Accord σε 0,7 mg/m ² στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε 1,0 mg/m ² ή περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m ² σε ακόλουθους κύκλους με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς.
Σοβαρή	> 3x ULN	Οποιοδήποτε	

Συντμήσεις: SGOT = γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού, AST = αμινοτρανσφεράση ασπαρτάμης, ULN = μέγιστο όριο για το φυσιολογικό εύρος.

* Με βάση την κατάταξη για την ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια, σοβαρή) του NCI Organ Dysfunction Working Group.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²). Για το λόγο αυτό δεν απαιτούνται προσαρμογές στη δόση σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό εάν η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης επηρεάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε διύλιση (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Δεδομένου ότι η διύλιση μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορτεζομίμης, το Bortezomib Accord πρέπει να χορηγηθεί μετά τη διαδικασία της διύλισης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Bortezomib Accord 2,5 mg/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα διατίθεται αποκλειστικά για υποδόρια χορήγηση και, μετά την αραίωση, επίσης για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το Bortezomib Accord δεν θα πρέπει να χορηγείται από άλλες οδούς. Ενδοραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει στο θάνατο.

Ενδοφλέβια ένεση

Το Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα αραιώνεται πρώτα σε 1 mg/ml (βλ. παράγραφο 6.6) και, μετά την αραίωση, χορηγείται με ενδοφλέβια bolus ένεση 3-5 δευτερολέπτων μέσω ενός περιφερικού ή κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα. Αυτή η διαδικασία πρέπει να ακολουθείται από έκπλυση με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Μεταξύ δύο διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord πρέπει να έχει μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 72 ωρών.

Υποδόρια ένεση

Το Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα χορηγείται υποδόρια μέσω των μηρών (δεξιά ή αριστερά) ή της κοιλιάς (δεξιά ή αριστερά). Το διάλυμα πρέπει να ενίεται υποδόρια, υπό γωνία 45-90. Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται για τις διαδοχικές ενέσεις.

Εάν συμβούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την υποδόρια χορήγηση του Bortezomib Accord, μπορεί είτε να χορηγηθεί υποδόρια ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα Bortezomib Accord (1 mg/ml αντί για 2,5 mg/ml), είτε συστήνεται αλλαγή σε ενδοφλέβια ένεση.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών αυτών των Προϊόντων για οδηγίες χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στο βόριο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οξεία διάχυτη διηθητική πνευμονική και περικαρδιακή νόσος.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τους για επιρόσθετες αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών αυτών των φαρμακευτικών Προϊόντων πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord. Όταν χρησιμοποιείται η θαλιδομίδη χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους και τις απαιτήσεις για την πρόληψη κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Ενδορραχιαία χορήγηση

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης της βορτεζομίμης. Το Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα προορίζεται για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Το Bortezomib Accord δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Είναι πολύ συχνή η εμφάνιση γαστρεντερικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, της διάρροιας, του εμέτου και της δυσκοιλιότητας, με βορτεζομίμη. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιπτώσεις ειλεού (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά συνέπεια, ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πολύ συχνά συνδέεται με αιματολογικές τοξικότητες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία). Σε μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη και σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP), μία από τις συχνότερες αιματολογικές τοξικότητες ήταν η παροδική θρομβοπενία. Τα αιμοπετάλια ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο αθροιστικής θρομβοπενίας. Το ναδίρ του διάμεσου αριθμού αιμοπεταλίων που μετρήθηκε ήταν περίπου στο 40% της αρχικής τιμής στις μελέτες μονοθεραπείας του πολλαπλού μυελώματος και 50% στη μελέτη MCL. Σε ασθενείς με προχωρημένο μυέλωμα η σοβαρότητα της θρομβοπενίας σχετίστηκε με τον αριθμό των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας: για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία <75.000/μl, 90% των 21 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου 14% των ασθενών με <10.000/μl, ενώ αντίθετα για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία >75.000/μl, μόνο 14% των 309 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002) παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση (56,7% έναντι 5,8%) θρομβοπενίας Βαθμού ≥ 3 στην ομάδα της θεραπείας με βορτεζομίμη (BzR-CAP) σε σύγκριση με την ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμη (ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP]). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες ως προς τη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων όλων των βαθμών (6,3% στην ομάδα BzR-CAP και 5,0% στην ομάδα R-CHOP), καθώς και των αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού 3 και άνω (BzR-CAP: 4 ασθενείς [1,7%], R-CHOP: 3 ασθενείς [1,2%]). Στην ομάδα BzR-CAP, 22,5% των ασθενών έλαβαν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε σύγκριση με 2,9% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP.

Γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Συνεπώς, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε δόση της βορτεζομίμης. Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $<25.000/\mu\text{l}$ ή σε περίπτωση συνδυασμού με μελφαλίνη και πρεδνιζόνη όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Το δυνητικό όφελος της θεραπείας πρέπει να σταθμιστεί προσεκτικά έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής θρομβοπενίας και παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία.

Η γενική αίματος (CBC) με τύπο λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού αιμοπεταλίων, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βορτεζομίμη. Το ενδεχόμενο μετάγγισης αιμοπεταλίων θα πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με MCL παρατηρήθηκε παροδική ουδετεροπενία που ήταν αναστρέψιμη μεταξύ των κύκλων, χωρίς στοιχεία αθροιστικής ουδετεροπενίας. Τα ουδετερόφιλα ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Στη μελέτη LYM-3002, χορηγήθηκε υποστηρικτική φροντίδα με παράγοντες διέγερσης αποικιών στο 78% των ασθενών του σκέλους BzR-CAP και στο 61% των ασθενών του σκέλους R-CHOP. Καθώς οι ασθενείς με ουδετεροπενία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται αμέσως. Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επανενεργοποίηση ιού έρπητα ζωστήρα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη συνιστάται χορήγηση αντιικής προφύλαξης. Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλούν μνέλωμα που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, η συνολική επίπτωση της επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμη+μελφαλίνη+πρεδνιζόνη σε σύγκριση με μελφαλίνη+πρεδνιζόνη (14% έναντι 4% αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002), η επίπτωση λοίμωξης από τον ιό έρπητα ζωστήρα ήταν 6,7% στο σκέλος BzR-CAP και 1,2% στο σκέλος R-CHOP (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Όταν η ριτουξιμάμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το βορτεζομίμη, θα πρέπει να διενεργείται πάντα έλεγχος για HBV σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας. Φορείς ηπατίτιδας Β και ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ενεργού HBV λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία συνδυασμού της ριτουξιμάμης με τη βορτεζομίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντιικής θεραπείας. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτουξιμάμης για περισσότερες πληροφορίες.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις με άγνωστη αιτιολογία της λοίμωξης από τον ιό John Cunningham (JC), που οδήγησαν σε PML και θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι ασθενείς με διάγνωση PML είχαν λάβει προηγουμένως ή ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι περισσότερες περιπτώσεις PML διαγνώστηκαν εντός 12 μηνών από

την πρώτη δόση της βορτεζομίμης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για τυχόν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν PML ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης προβλημάτων του ΚΝΣ. Αν υπάρχουν υπόνοιες για διάγνωση της PML, οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό στην PML και πρέπει να αρχίσουν να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα διαγνωστικού χαρακτήρα για PML. Διακόπτει τη βορτεζομίμη αν διαγνωστεί PML.

Περιφερική νευροπάθεια

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πολύ συχνά συνδέεται με περιφερική νευροπάθεια, που είναι, κυρίως, αισθητική. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής κινητικής νευροπάθειας με ή χωρίς αισθητική περιφερική νευροπάθεια. Η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας αυξάνει στην αρχή της θεραπείας και έχει παρατηρηθεί ότι φθάνει στο μέγιστο κατά τη διάρκεια του κύκλου 5.

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών ως προς την εμφάνιση συμπτωμάτων νευροπάθειας όπως αίσθημα καύσου, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, δυσφορία, νευροπαθητικό πόνο ή αδυναμία.

Στη μελέτη Φάσης III που συνέκρινε τη βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση έναντι υποδόριας χορήγησης, η επίπτωση των περιστατικών περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού ≥ 2 ήταν 24% για την ομάδα της υποδόριας ένεσης και 41% για την ομάδα της ενδοφλέβιας ένεσης ($p=0,0124$). Περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση, σε σύγκριση με το 16% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση ($p=0,0264$). Η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας όλων των βαθμών με τη βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση ήταν χαμηλότερη στις ιστορικές μελέτες με βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση σε σχέση με τη μελέτη MMY-3021.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν περιφερική νευροπάθεια για πρώτη φορά ή επιδείνωση πρέπει να αξιολογούνται νευρολογικά και μπορεί να απαιτείται η τροποποίηση της δόσης ή του προγράμματος χορήγησης ή αλλαγή σε υποδόρια οδό χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η νευροπάθεια αντιμετωπίστηκε με υποστηρικτική αγωγή καθώς και με άλλες θεραπείες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με νευροπάθεια (π.χ. θαλιδομίδη) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έγκαιρη και τακτική παρακολούθηση για τα συμπτώματα νευροπάθειας που οφείλονται στη θεραπεία με νευρολογική αξιολόγηση καθώς επίσης να εξετάζονται και κατάλληλες μειώσεις της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Εκτός της περιφερικής νευροπάθειας, η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ορθοστατική υπόταση και σοβαρή μορφή δυσκοιλιότητας με ειλέο. Οι πληροφορίες σχετικά με την αυτόνομη νευροπάθεια και τη συμβολή της στις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένες.

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν αναφερθεί, όχι συχνά, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό σπασμών ή επιληψίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη θεραπεία ασθενών με οποιοδήποτε παράγοντα κινδύνου για σπασμούς.

Υπόταση

Η θεραπεία με βορτεζομίμη συνήθως συνδέεται με την ορθοστατική υπόταση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ως μέτριας φύσεως και παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ορθοστατική υπόταση με βορτεζομίμη (χορηγούμενου με ενδοφλέβια ένεση) δεν είχαν ενδείξεις ορθοστατικής υπότασης πριν από τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι περισσότεροι ασθενείς έχρηζαν αγωγής για την ορθοστατική υπότασή τους. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με ορθοστατική υπόταση εκδήλωσε επεισόδια συγκοπής. Η ορθοστατική υπόταση δεν ήταν σε μεγάλο βαθμό συνδεδεμένη με την bolus έγχυση της βορτεζομίμης. Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν είναι γνωστός αν και ίσως εν μέρει να οφείλεται στην αυτόνομη νευροπάθεια. Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να σχετίζεται με τη βορτεζομίμη, είτε η

βορτεζομίμη να επιδεινώνει μια υποκείμενη κατάσταση, όπως είναι η διαβητική ή η αμυλοειδική νευροπάθεια. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα, σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με υπόταση ή σε ασθενείς που είναι αφυδατωμένοι λόγω επανεμφάνισης διάρροιας ή έμετου. Η αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να περιλαμβάνει την προσαρμογή των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, ενυδάτωση ή χορήγηση μεταλοκορτικοστεροειδών και/ή συμπαθομιμητικών. Οι ασθενείς πρέπει να επιζητούν ιατρική συμβουλή όταν εμφανίζουν συμπτώματα ζάλης, τάση ή σημεία λιποθυμίας.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Έχουν υπάρξει αναφορές του PRES σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη. Το PRES είναι μία σπάνια, συχνά αναστρέψιμη, ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με επιληπτικές κρίσεις, υπέρταση, κεφαλαλγία, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI), χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε ασθενείς που εμφανίζουν PRES, η βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οξεία εμφάνιση ή επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και /ή νέα εμφάνιση μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη. Η κατακράτηση υγρών μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο ή με υπάρχουσα καρδιακή νόσο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές εξετάσεις

Αναφέρθηκαν μεμονωμένα περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT σε κλινικές μελέτες και δεν έχει τεκμηριωθεί η αιτιώδης συνάφεια.

Πνευμονικές διαταραχές

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές οξείας διάχυτης διηθητικής πνευμονοπάθειας αγνώστου αιτιολογίας όπως πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονία, διήθηση πνεύμονα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε ασθενείς που ελάμβαναν βορτεζομίμη (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένα από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Συνιστάται ακτινογραφία θώρακος πριν από τη θεραπεία, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως δεδομένο αναφοράς για πιθανές πνευμονικές μεταβολές μετά τη θεραπεία.

Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ., βήχας, δύσπνοια), πρέπει να διενεργείται άμεσα διαγνωστική αξιολόγηση και να θεραπεύονται κατάλληλα οι ασθενείς. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο λόγος κινδύνου/οφέλους πριν από τη συνέχιση της θεραπείας με βορτεζομίμη.

Σε μια κλινική μελέτη, δύο ασθενείς (από 2) στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση κυταραβίνης (2 g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες με δαουνορουβική και βορτεζομίμη για υποτροπή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας πέθαναν από ARDS νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η μελέτη τερματίστηκε. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται το συγκεκριμένο σχήμα με ταυτόχρονη χορήγηση υψηλής δόσης κυταραβίνης (2 g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι νεφρικές επιπλοκές είναι συχνές στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βορτεζομίμη μεταβολίζεται από ηπατικά ένζυμα. Η έκθεση της βορτεζομίμης αυξάνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη σε μειωμένες δόσεις και να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη και ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα και που είχαν άλλα σοβαρά ιατρικά προβλήματα. Άλλες αναφερόμενες ηπατικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμία και ηπατίτιδα. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι αντιστρεπτές μετά την διακοπή της βορτεζομίμης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Επειδή η βορτεζομίμη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας και εξολοθρεύει τα κακοήγη πλασματοκύτταρα και τα κύτταρα MCL, μπορεί να παρουσιαστούν επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο του συνδρόμου λύσης όγκου είναι εκείνοι που αντιμετωπίζουν το σοβαρό πρόβλημα όγκων πριν από τη θεραπεία. Οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ενώ πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Απαιτείται προσοχή όταν η βορτεζομίμη συνδυάζεται με υποστρώματα του CYP3A4 ή του CYP2C19 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή και επιβεβαίωση της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας απαιτούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα όπως αντίδραση τύπου οροανοσίας, πολυαρθρίτιδα με εξάνθημα και υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμη είναι ένας ασθενής αναστολέας των ισοενζύμων 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Βάσει της περιορισμένης συμβολής (7%) του CYP2D6 στο μεταβολισμό της βορτεζομίμης, ο φαινότυπος του CYP2D6, που συμμετέχει ελάχιστα στο μεταβολισμό, δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συνολική διάθεση της βορτεζομίμης.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μια μέση αύξηση της AUC της βορτεζομίμης κατά 35% (CI_{90%} [1,032 έως 1,772]) με βάση τα δεδομένα από 12 ασθενείς. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν δίνεται η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, ριτοναβίρη).

Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της ομεπραζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C19, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βορτεζομίμης με βάση τα δεδομένα από 17 ασθενείς.

Μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της ριφαμικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μία μέση μείωση στην AUC της βορτεζομίμης κατά 45%, με βάση τα δεδομένα από 6 ασθενείς. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση της βορτεζομίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικό/βαλσαμόχορτο) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα.

Στην ίδια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της δεξαμεθαζόνης, ενός πιο ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης με βάση τα δεδομένα από 7 ασθενείς.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση των μελφαλάνης-πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), έδειξε μια μέση αύξηση της AUC της βορτεζομίμπης 17% με βάση τα δεδομένα από 21 ασθενείς. Αυτό δε θεωρείται κλινικά σχετικό.

Στη διάρκεια των κλινικών μελετών, αναφέρθηκε όχι συχνά και συχνά υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος υπογλυκαιμικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, κατά τη θεραπεία με βορτεζομίμπη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, ενώ η δόση των αντιδιαβητικών τους πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω της ενδεχόμενης γονοτοξικής δράσης της βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord και για 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να συνιστάται να μην κάνουν παιδιά ενόσω λαμβάνουν Bortezomib Accord και για 5 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη βορτεζομίμπη σχετικά με την έκθεση κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πιθανότητα τερατογόνου δράσης της βορτεζομίμπης δεν έχει ερευνηθεί πλήρως.

Σε μη κλινικές μελέτες, η βορτεζομίμπη δεν έδειξε να επιδρά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη των αρουραίων και των κουνελιών, στις υψηλότερες ανεκτές δόσεις για τις μητέρες. Μελέτες σε πειραματόζωα για να διαπιστωθεί η επίδραση της βορτεζομίμπης στην πορεία του τοκετού και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση δεν έχουν διεξαχθεί (βλέπε παράγραφο 5.3). Η βορτεζομίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με βορτεζομίμπη.

Εάν η βορτεζομίμπη χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση ή η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας της με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, τότε η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που ενέχει η θεραπεία για το έμβρυο.

Η θαλιδομίδη είναι μία γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία που προκαλεί σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή διαμαρτίες διαπλάσεως. Η θαλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του προγράμματος για πρόληψη κύησης με θαλιδομίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα πρόληψης κύησης της θαλιδομίδης. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της θαλιδομίδης για περισσότερες πληροφορίες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βορτεζομίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με τη βορτεζομίμπη (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης γονοτοξικής δράσης της βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 5.3), οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή για τη διατήρηση του σπέρματος και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με την κρυοσυντήρηση ωαρίων πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βορτεξομίμη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η βορτεξομίμη μπορεί να συνδέεται πολύ συχνά με κόπωση, συχνά με ζάλη, όχι συχνά με συγκοπή και συχνά με ορθοστατική υπόταση ή θαμπή όραση. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα και πρέπει να συνιστάται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν όχι συχνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεξομίμη περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσης όγκου, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, οξείες διάχυτες διηθητικές πνευμονικές διαταραχές και σπάνια αυτόνομη νευροπάθεια.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεξομίμη είναι ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κόπωση, πυρεξία, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής), κεφαλαλγία, παραισθησία, μειωμένη όρεξη, δύσπνοια, εξάνθημα, έρπης ζωστήρας και μυαλγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Πολλαπλόν μυέλωμα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 7 θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον μια ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη βορτεξομίμη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ενοποιημένη βάση δεδομένων για 5.476 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3.996 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορτεξομίμη στα 1,3 mg/m² και περιλαμβάνονται στον Πίνακα 7.

Συνολικά, η βορτεξομίμη χορηγήθηκε για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε 3.974 ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο Πίνακας 7 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 14.1 του λεξικού MedDRA. Έχουν συμπεριληφθεί επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με βορτεξομίμη σε κλινικές μελέτες, και όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία, ανεξαρτήτως ένδειξης[#]

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Επίπτωση	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Πνευμονία*, Απλός έρπης*, Μυκητίαση*
	Όχι συχνές	Λοίμωξη*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Ιογενείς λοιμώξεις*, Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Βρογχοπνευμονία, Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα #, Βακτηριαία (συμπεριλαμβανομένης από σταφυλόκοκκο), Κριθή, Γρίπη, Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη που σχετίζεται με συσκευή, Δερματική λοίμωξη*, Λοίμωξη του ωτός*, Σταφυλοκοκκική λοίμωξη, Οδοντική λοίμωξη*
	Σπάνιες	Μηνιγγίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής), Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, Έρπης γεννητικών οργάνων, Αμυγδαλίτιδα, Μαστοειδίτιδα, Σύνδρομο κόπωσης μετά από ιογενή λοίμωξη

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Σπάνιες	Κακώθες νεόπλασμα, Πλασματοκυτταρική λευχαιμία, Καρκίνωμα νεφρών, Μάζα, Σπογγοειδής μυκητίαση, Καλοήθες νεόπλασμα*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία*, Ουδετεροπενία*, Αναιμία*
	Συχνές	Λευκοπενία*, Λεμφοπενία*
	Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Οξεία διαταραχή του μηχανισμού πήξης*, Λευκοκυττάρωση*, Λεμφοαδενοπάθεια, Αιμολυτική αναιμία [#]
	Σπάνιες	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Θρομβοκυττάρωση*, Σύνδρομο υπεργλοιοπάθειας, Διαταραχή των αιμοπεταλίων MAK, Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενικής πορφύρας) [#] , Αιματολογική διαταραχή MAK, Αιμορραγική διάθεση, Λεμφοκυτταρική διήθηση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα [#] , Υπερευαισθησία*
	Σπάνιες	Αναφυλακτική καταπληξία, Αμυλοείδωση, Αντίδραση επαγόμενη από ανοσοσυμπλέγματα τύπου III
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Όχι συχνές	Σύνδρομο Cushing*, Υπερθυρεοειδισμός*, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
	Σπάνιες	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Αφυδάτωση, Υποκαλιαιμία*, Υπονατρία*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπασβεσταιμία*, Διαταραχή ενζύμου*
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου, Αποτυχία ανάπτυξης*, Υπομαγνησιαμία*, Υποφωσφαταιμία*, Υπερκαλιαιμία*, Υπερασβεσταιμία*, Υπερνατρία*, Μη φυσιολογικό ουρικό οξύ*, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών
	Σπάνιες	Υπερμαγνησιαμία*, Οξέωση, Ηλεκτρολυτικές διαταραχές*, Υπερφόρτωση με υγρά, Υποχλωραιμία*, Υποογκαιμία, Υπερχλωραιμία*, Υπερφωσφαταιμία*, Μεταβολική διαταραχή, Ανεπάρκεια συμπλέγματος βιταμίνης Β, Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, Ουρική αρθρίτιδα, Αυξημένη όρεξη, Δυσανεξία οινόπνευματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχές διάθεσης*, Αγχώδης διαταραχή*, Διαταραχή ύπνου*
	Όχι συχνές	Ψυχική διαταραχή*, Ψευδαίσθηση*, Ψυχωσική διαταραχή*, Σύγχυση*, Ανησυχία
	Σπάνιες	Αυτοκτονικός ιδεασμός*, Διαταραχή προσαρμογής, Παραλήρημα, Μειωμένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Νευροπάθειες*, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία *
	Συχνές	Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Ζάλη*, Δυσγευσία*, Λήθαργος, Κεφαλαλγία*
	Όχι συχνές	Τρόμος, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Δυσκινησία*, Διαταραχές συντονισμού παρεγκεφαλίδας και ισορροπίας*, Απώλεια μνήμης (μη συμπεριλαμβανομένης της άνοιας)*, Εγκεφαλοπάθεια*, Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας [#] , Νευροτοξικότητα Επιληπτικές διαταραχές*, Μεθερπητική νευραλγία, Διαταραχή λόγου*, Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Ημικρανία, Ισχιαλγία, Διαταραχή στην προσοχή, Μη φυσιολογικά αντανάκλαστικά*, Παροσμία

	Σπάνιες	Εγκεφαλική αιμορραγία*, Ενδοκρανιακή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της υπαραχνοειδούς)*, Εγκεφαλικό οίδημα, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Κώμα, Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος, Αυτόνομη νευροπάθεια, Εγκεφαλική παράλυση*, Παράλυση*, Πάρεση*, Προσυγκοπή, Σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Βλάβη ρίζας νεύρου, Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, Συμπίεση νωτιαίου μυελού, Νοητική διαταραχή MAK, Κινητική δυσλειτουργία, Διαταραχή νευρικού συστήματος MAK, Ριζίτιδα, Ακούσια εκροή στέλου από το στόμα, Υποτονία, Σύνδρομο Guillain-Barré [#] , Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια [#]
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οίδημα του οφθαλμού*, Ανώμαλη όραση*, Επιπεφυκίτιδα*
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού*, Λοίμωξη του βλεφάρου*, Χαλάζιο [#] , Βλεφαρίτιδα [#] , Φλεγμονή του οφθαλμού*, Διπλωπία, Ξηροφθαλμία*, Ερεθισμός του οφθαλμού*, Πόνος του οφθαλμού, Δακρύρροια αυξημένη, Οφθαλμικό έκκριμα
	Σπάνιες	Αλλοίωση του κερατοειδούς*, Εξόφθαλμος, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Σκότωμα, Οφθαλμική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένου του βλεφάρου) MAK, Επίκτητη δακρυοαδενίτιδα, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Οπτική νευροπάθεια [#] , Διαφορετικοί βαθμοί οπτικής δυσλειτουργίας (έως και τύφλωση)*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος*
	Όχι συχνές	Δυσ ακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης της κώφωσης), Δυσφορία του ωτός*
	Σπάνιες	Ωτορραγία, Αιθουσαία νευρωνίτιδα, Διαταραχή του ωτός MAK
Καρδιακές διαταραχές		
	Όχι συχνές	Καρδιακός επιπωματισμός [#] , Καρδιοαναπνευστική ανακοπή*, Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Αρρυθμία*, Ταχυκαρδία*, Αίσθημα παλμών, Στηθάγχη, Περικαρδίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της περικαρδιακής συλλογής υγρού)*, Καρδιομυοπάθεια*, Κοιλιακή δυσλειτουργία*, Βραδυκαρδία
	Σπάνιες	Κολπικός πτερυγισμός, Έμφραγμα του μυοκαρδίου*, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός*, Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας), Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, Ασταθής στηθάγχη, Διαταραχή καρδιακής βαλβίδας*, Ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, Φλεβοκομβική ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση, Υπέρταση*
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [#] , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, Αιμορραγία*, Θρομβοφλεβίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της επιπολής), Κυκλοφορική κατέρρευση (συμπεριλαμβανομένης της υποογκαιμικής καταπληξίας), Φλεβίτιδα, Έξαψη*, Αιμάτωμα (συμπεριλαμβανομένου του περινεφρικού)*, Πτώχη περιφερική κυκλοφορία*, Αγγειίτιδα, Υπεραιμία (συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής)*
	Σπάνιες	Περιφερική εμβολή, Λεμφοίδημα, Ωχρότητα, Ερυθρομελαλγία, Αγγειοδιαστολή, Φλεβικός αποχρωματισμός, Φλεβική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπνευστικού	Συχνές	Δύσπνοια*, Επίσταξη, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, Βήχας*

συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή, Πλευριτική συλλογή, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος), Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα [#] , Βρογχόσπασμος, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια*, Υποξαιμία*, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού*, Υποξία, Πλευρίτιδα*, Λόξυγκας, Ρινόρροια, Δυσφωνία, Συριγμός
	Σπάνιες	Αναπνευστική ανεπάρκεια, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Άπνοια, Πνευμοθώρακας, Ατελεκτασία, Πνευμονική υπέρταση, Αιμόπτυση, Υπεραερισμός, Ορθόπνοια, Πνευμονίτιδα, Αναπνευστική αλκάλωση, Ταχύπνοια, Πνευμονική ίνωση, Βρογχική διαταραχή*, Υποκαπνία*, Διάμεση πνευμονοπάθεια, Διήθηση πνεύμονα, Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, Ξηρότητα του φάρυγγα, Αυξημένη έκκριση των άνω αεραγωγών, Ερεθισμός του λαιμού, Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου*, Διάρροια*, Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Δυσπεψία, Στοματίτιδα*, Διάταση της κοιλίας, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή*, Μετεωρισμός
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας)*, Αιματέμεση, Οίδημα χειλέων*, Γαστρεντερική απόφραξη (συμπεριλαμβανομένων της απόφραξης του λεπτού εντέρου, του ειλεού)*, Κοιλιακή δυσφορία, Εξέλκωση του στόματος*, Εντερίτιδα*, Γαστρίτιδα*, Ουλορραγία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)*, Ισχαιμική κολίτιδα [#] , Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Δυσφαγία, Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος ΜΑΚ, Γλώσσα επίχρυστη, Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα*, Διαταραχή σιελογόνου αδένων *
	Σπάνιες	Οξεία παγκρεατίτιδα, Περιτονίτιδα*, Οίδημα γλώσσας*, Ασκίτης, Οισοφαγίτιδα, Χειλίτιδα, Ακράτεια κοπράνων, Ατονία του σφιγκτήρα του πρωκτού, Κοπρόλιθος*, Γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση *, Υπερτροφία των ούλων, Μεγάκολο, Εκκένωση από το ορθό, Φλύκταινες του στοματοφάρυγγα*, Άλγος των χειλέων, Περιοδοντίτιδα, Ραγάδα του πρωκτού, Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, Πρωκταλγία, Μη φυσιολογικά κόπρανα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Μη φυσιολογικό ηπατικό ένζυμο*
	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής), Ηπατίτιδα*, Χολόσταση
	Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια, Ηπατομεγαλία, Σύνδρομο Budd-Chiari, Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, Ηπατική αιμορραγία, Χολολιθίαση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα*, Κνησμός*, Ερύθημα, Ξηροδερμία
	Όχι συχνές	Πολύμορφο ερύθημα, Κνίδωση, Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, Τοξικό εξάνθημα δέρματος, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση [#] , Σύνδρομο Stevens-Johnson [#] , Δερματίτιδα*, Διαταραχή τριχώματος*, Πετέχειες, Εκχύμωση, Βλάβη δέρματος, Πορφύρα, Μάζα του δέρματος*, Ψωρίαση, Υπερίδρωση, Νυκτερινοί ιδρώτες, Έλκος κατάκλισης [#] , Ακμή*, Φλύκταινα *, Διαταραχές μελάγχρωσης*

	Σπάνιες	Δερματική αντίδραση, Λεμφοκυτταρική διήθηση του Jessner, Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Υποδόρια αιμορραγία, Δικτυωτή πελλίωση, Σκλήρυνση του δέρματος, Βλατίδα, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Σμηγματόρροια, Κρύος ιδρώτας, Διαταραχή δέρματος MAK, Ερύθρωση, Έλκος του δέρματος, Διαταραχή όνυχα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος*
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί*, Άλγος σε άκρο, Μυϊκή αδυναμία
	Όχι συχνές	Μυϊκές δεσμιδώσεις, Διόγκωση άρθρωσης, Αρθρίτιδα*, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυοπάθειες*, Καρηβαρία
	Σπάνιες	Ραβδομυόλυση, Σύνδρομο κροταφογναθικής άρθρωσης, Συρίγγιο, Εξίδρωμα άρθρωσης, Πόνος στη γνάθο, Οστική διαταραχή, Λοιμώξεις και φλεγμονές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*, Κύστη αρθρικού υμένα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία*
	Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια*, Ουρολοίμωξη*, Σημεία και συμπτώματα από το ουροποιητικό*, Αιματουρία*, Κατακράτηση ούρων, Διαταραχή ούρησης*, Πρωτεϊνουρία, Αζωταιμία, Ολιγουρία*, Πολλακιουρία
	Σπάνιες	Ερεθισμός ουροδόχου κύστης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Κολπική αιμορραγία, Άλγος γεννητικών οργάνων*, Στυτική δυσλειτουργία
	Σπάνιες	Διαταραχή όρχεων*, Προστατίτιδα, Διαταραχή μαστού θήλεος, Ευαισθησία επιδιδυμίδας, Επιδιδυμίτιδα, Άλγος πυέλου, Εξέλκωση αιδοίου
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Σπάνιες	Απλασία, Δυσπλασία του γαστρεντερικού σωλήνα, Ιχθύωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση
	Συχνές	Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Άλγος*, Αίσθημα κακουχίας*
	Όχι συχνές	Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης*, Οίδημα προσώπου*, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Διαταραχή βλεννογόνου*, Θωρακικό άλγος, Διαταραχή του βαδίσματος, Αίσθηση ψυχρού, Εξαγγείωση*, Επιπλοκή οφειλόμενη σε καθετήρα*, Μεταβολή στη δίψα*, Θωρακική δυσφορία, Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος*, Άλγος της θέσης ένεσης*
	Σπάνιες	Θάνατος (συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου), Πολυοργανική ανεπάρκεια, Αιμορραγία της θέσης ένεσης*, Κήλη (συμπεριλαμβανομένου του οισοφαγικού τμήματος)*, Καθυστερημένη επούλωση*, Φλεγμονή, Φλεβίτιδα της θέσης ένεσης*, Ευαισθησία, Έλκος, Ευερεθιστότητα, Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Άλγος της θέσης του καθετήρα, Αίσθηση ξένου σώματος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
	Όχι συχνές	Υπερχολερυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Αυξημένο σωματικό βάρος, Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος*, Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικά αέρια αίματος*, Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφήματος (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT)*, Μη φυσιολογική διεθνής ομαλοποιημένη σχέση*, Μειωμένο γαστρικό pH, Αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, Αυξημένη τροπονίνη I, Ταυτοποίηση του ιού και ορολογία*, Παθολογική εξέταση ούρων*

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές των θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές Σπάνιες	Πτώση, Μώλωπας Αντίδραση κατά τη μετάγγιση, Κατάγματα *, Ρίγη*, Κάκωση προσώπου, Κάκωση άρθρωσης*, Εγκαύματα, Ρήξη, Άλγος από ιατρική πράξη, Κακώσεις από ακτινοβολία*
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	Σπάνιες	Ενεργοποίηση μακροφάγων

ΜΑΚ = μη άλλως καθοριζόμενη

* Ομαδοποίηση περισσότερων από ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία ανεξαρτήτως ένδειξης

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Το προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμης σε 240 ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη στα 1,3 mg/m² σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP) έναντι 242 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP] ήταν σχετικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, με τις κύριες διαφορές να περιγράφονται παρακάτω. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν και σχετίζονταν με τη χρήση της θεραπείας συνδυασμού (BzR-CAP) ήταν λοίμωξη ηπατίτιδας Β (< 1%) και ισχαιμία του μυοκαρδίου (1,3%). Οι παρόμοιες επιπτώσεις αυτών των συμβάντων και στα δύο σκέλη θεραπείας υπέδειξαν ότι οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη βορτεζομίμη. Αξιοσημείωτες διαφορές στον πληθυσμό ασθενών με MCL σε σύγκριση με τους ασθενείς στις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος ήταν μία κατά $\geq 5\%$ υψηλότερη επίπτωση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφοπενία), περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, υπέρτασης, πυρεξίας, πνευμονίας, στοματίτιδας και διαταραχών τριχώματος. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως εκείνες με επίπτωση $\geq 1\%$, παρόμοια ή υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος BzR-CAP και τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τις συνιστώσες του σκέλους BzR-CAP, αναφέρονται στον Πίνακα 8 παρακάτω. Περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν στο σκέλος BzR-CAP, οι οποίες θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τη βορτεζομίμη με βάση τα ιστορικά δεδομένα από τις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο Πίνακας 8 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 16 του λεξικού MedDRA.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με BzR-CAP σε μία κλινική μελέτη

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Επίπτωση	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Πνευμονία*
	Συχνές	Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, Μυκητιασική λοίμωξη*, Απλός έρπης*
	Όχι Συχνές	Ηπατίτιδα Β, Λοίμωξη *, Βρογχοπνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Θρομβοπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία*, Λευκοπενία*, Αναιμία*, Λεμφοπενία*
	Όχι Συχνές	Πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία*
	Όχι Συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ Συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Υποκαλιαιμία*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπονατριαιμία*, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών
	Όχι Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχές ύπνου*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία*
	Συχνές	Νευροπάθειες*, Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Εγκεφαλοπάθεια*, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Ζάλη*, Δυσγευσία*, Αυτόνομη νευροπάθεια
	Όχι Συχνές	Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ανώμαλη όραση*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Δυσακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)*
	Όχι Συχνές	Ήλιγος*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης κώφωσης)
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Αρρυθμία*, Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Ισχαιμία του μυοκαρδίου, Κοιλιακή δυσλειτουργία*
	Όχι Συχνές	Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση*, Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια*, Βήχας*, Λόξυγκας
	Όχι Συχνές	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Πνευμονική εμβολή, Πνευμονίτιδα, Πνευμονική υπέρταση, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ Συχνές	Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου *, Διάρροια*, Στοματίτιδα*, Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Διάταση της κοιλίας, Δυσπεψία, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Γαστρίτιδα*, Εξέλκωση του στόματος*, Κοιλιακή δυσφορία, Δυσφαγία, Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή*
	Όχι Συχνές	Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής)
	Όχι Συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Διαταραχή τριχώματος*
	Συχνές	Κνησμός*, Δερματίτιδα*, Εξάνθημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί*, Μυοσκελετικό άλγος*, Άλγος σε άκρο

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Ουρολοίμωξη*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ Συχνές	Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση
	Συχνές	Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Αίσθημα κακουχίας*
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Μειωμένο σωματικό βάρος, Αυξημένο σωματικό βάρος

* Ομαδοποίηση περισσότερων του ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανενεργοποίηση του ιού έρπητα ζωστήρα

Πολλαπλούν μνέλωμα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε στο 26% των ασθενών στην ομάδα Bz+M+P. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς της ομάδας θεραπείας Bz+M+P ήταν 17% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε σε 137 από τους 240 ασθενείς (57%) στο σκέλος BzR-CAP. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς του σκέλους BzR-CAP ήταν 10,7% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3,6% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

HBV λοίμωξη με θανατηφόρες εκβάσεις παρατηρήθηκε σε 0,8% (n=2) των ασθενών στην ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμη (ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, R-CHOP) και σε 0,4% (n=1) των ασθενών που λάμβαναν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP). Η συνολική επίπτωση λοιμώξεων ηπατίτιδας Β ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BzR-CAP ή με R-CHOP (0,8% έναντι 1,2%, αντίστοιχα).

Περιφερική νευροπάθεια σε σχήματα συνδυασμού

Πολλαπλούν μνέλωμα

Σε μελέτες στις οποίες η βορτεζομίμη χορηγήθηκε σαν εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (μελέτη IFM-2005-01) και με δεξαμεθαζόνη-θαλιδομίδη (μελέτη MMY-3010), η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας στα συνδυαστικά σχήματα παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 9: Συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Συχνότητα εμφάνισης της ΠΝ (%)				
Όλοι οι βαθμοί ΠΝ	3	15	12	45
Βαθμός ΠΝ ≥ 2	1	10	2	31
Βαθμός ΠΝ ≥ 3	< 1	5	0	5
Διακοπή λόγω της ΠΝ (%)	< 1	2	1	5

VDDx= βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη, BzDx= βορτεζομίμη , δεξαμεθαζόνη, TDx= θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, BzTDx=βορτεζομίμη , θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, ΠΝ= περιφερική νευροπάθεια
Σημείωση: Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Στη μελέτη LYM-3002, στην οποία η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (R-CAP), η επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 10: Επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στη μελέτη LYM-3002 σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Επίπτωση ΠΝ (%)		
Όλοι οι Βαθμοί ΠΝ	30	29
Βαθμός ΠΝ ≥ 2	18	9
Βαθμός ΠΝ ≥ 3	8	4
Διακοπή λόγω της ΠΝ (%)	2	< 1

BzR-CAP = βορτεζομίμη , ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη, R-CHOP = ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, ΠΝ = περιφερική νευροπάθεια
Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια και περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

42,9% και 10,4% των ασθενών στο σκέλος BzR-CAP ήταν στο ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και το BzR-CAP και το R-CHOP ήταν λιγότερο ανεκτά, το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις ομάδες BzR-CAP ήταν 68% σε σύγκριση με 42% στην ομάδα R-CHOP.

Αξιοσημείωτες διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμης όταν χορηγείται υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ως μεμονωμένου παράγοντα

Στη μελέτη Φάσης III οι ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμη υποδόρια σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση είχαν 13% χαμηλότερη συνολική επίπτωση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχριζαν επείγουσας αντιμετώπισης και ήταν βαθμού 3 ή υψηλότερου ως προς την τοξικότητα και 5% χαμηλότερη επίπτωση για τη διακοπή της βορτεζομίμης. Οι συνολικές επιπτώσεις της διάρροιας, του γαστρεντερικού και κοιλιακού άλγους, των καταστάσεων εξασθένησης, των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού και των περιφερικών νευροπαθειών ήταν 12%-15% χαμηλότερες στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης σε σχέση με την ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης. Επιπλέον, η επίπτωση των περιφερικών νευροπαθειών βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν 10% χαμηλότερη και ο ρυθμός διακοπής λόγω περιφερικών νευροπαθειών ήταν 8% χαμηλότερος για την ομάδα υποδόριας χορήγησης όπως συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν τοπική ανεπιθύμητη ενέργεια στην υποδόρια χορήγηση, κυρίως ερυθρότητα. Τα περιστατικά αποκαταστάθηκαν σε ένα διάμεσο διάστημα 6 ημερών, τροποποίηση της δόσης απαιτήθηκε σε δύο ασθενείς. Δύο ασθενείς (1%) είχαν σοβαρές αντιδράσεις, 1 περίπτωση κνησμού και 1 περίπτωση ερυθρότητας.

Η επίπτωση του θανάτου στη θεραπεία ήταν 5% στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση και 7% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση. Η επίπτωση του θανάτου από «εξελισσόμενη νόσο» ήταν 18% στην ομάδα υποδόριας χορήγησης και 9% στην ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης.

Επανάληψη θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα

Σε μία μελέτη στην οποία επαναλήφθηκε η χορήγηση της βορτεζομίμης σε 130 ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 25% των ασθενών ήταν θρομβοπενία (55%), νευροπάθεια (40%), ανααιμία (37%), διάρροια (35%) και δυσκοιλιότητα (28%). Όλοι οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας

και οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας ≥ 3 παρατηρήθηκαν σε 40% και 8,5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ασθενείς, η υπερδοσολογία με δόση παραπάνω από διπλάσια από την προτεινόμενη δόση σχετίστηκε με οξεία εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης και θρομβοπενίας με θανατηφόρα αποτελέσματα. Για τις προκλινικές καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, βλέπε παράγραφο 5.3.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία βορτεζομίμης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να δοθεί κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή για να διατηρηθεί η πίεση του αίματος (όπως υγρά, παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος και/ή ινотρόπους παράγοντες) και η θερμοκρασία σώματος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XG01.

Μηχανισμός δράσης

Η βορτεζομίμη είναι ένας αναστολέας πρωτεοσωματίου. Είναι ειδικά σχεδιασμένη να αναστέλλει την παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης δράση του 26S πρωτεοσωματίου στα κύτταρα των θηλαστικών. Το 26S πρωτεοσωμάτιο είναι ένα μεγάλο σύμπλοκο πρωτεϊνών το οποίο αποικοδομεί τις ουβικιτινωμένες πρωτεΐνες. Η οδός ουβικιτίνης-πρωτεοσωματίου παίζει ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του ρυθμού ανακύκλωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών και επομένως στη διατήρηση της ομοιόστασης εντός των κυττάρων. Η αναστολή του 26S πρωτεοσωματίου εμποδίζει την επιδιωκόμενη πρωτεϊνολύση και επηρεάζει την κλιμακωτή ακολουθία πολλαπλών σημάτων εντός του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Η βορτεζομίμη είναι έντονα εκλεκτική ως προς το πρωτεοσωμάτιο. Σε συγκεντρώσεις των 10 μM , η βορτεζομίμη δεν αναστέλλει ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων και πρωτεασών που ερευνήθηκαν και είναι περισσότερο από 1.500 φορές πιο εκλεκτική προς το πρωτεοσωμάτιο παρά προς το επόμενο προτιμητέο ένζυμο. Η κινητική της αναστολής του πρωτεοσωματίου αξιολογήθηκε *in vitro* και η βορτεζομίμη έδειξε να διαχωρίζεται από το πρωτεοσωμάτιο μέσα σε χρόνο $t_{1/2}$ 20 λεπτών, αποδεικνύοντας ότι η αναστολή του πρωτεοσωματίου από τη βορτεζομίμη είναι αναστρέψιμη.

Η αναστολή του πρωτεοσωματίου διαμέσου της βορτεζομίμης επηρεάζει τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους τρόπους, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η μεταβολή των ρυθμιστικών πρωτεϊνών που ελέγχουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF- κ B). Η αναστολή του πρωτεοσωματίου οδηγεί στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και σε απόπτωση. Ο NF- κ B είναι ένας παράγοντας μεταγραφής του οποίου η ενεργοποίηση απαιτείται για τα διάφορα επίπεδα ογκογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανάπτυξης και επιβίωσης, της αγγειογένεσης, των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στα κύτταρα και της μετάστασης. Στο μυέλωμα, η βορτεζομίμη επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων του μυελώματος να αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών.

Τα πειράματα που έχουν διενεργηθεί έδειξαν ότι η βορτεζομίμη είναι κυτταροτοξική σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων καθώς και ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στις προ-αποπτωτικές συνέπειες της αναστολής του πρωτεοσωματίου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα. *In vivo*, η βορτεζομίμη μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε πολλά προκλινικά μοντέλα όγκων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος.

Τα δεδομένα από *in vitro*, *ex-vivo* και ζωικά μοντέλα με βορτεζομίμη υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμη αυξάνει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση και δράση και αναστέλλει την οστεοκλαστική λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έχουν προσβληθεί από μια προχωρημένη οστεολυτική νόσο και ελάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα

Διενεργήθηκε μια προοπτική Φάσης ΙΙΙ, διεθνής, τυχαιοποιημένη (1:1), ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη (MMY-3002 VISTA) σε 682 ασθενείς για να καθορίσει εάν η βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια ένεση) σε συνδυασμό με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) οδηγούσε σε βελτίωση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου (time to progression -TTP) σε σχέση με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα. Η θεραπεία χορηγήθηκε για ένα μέγιστο 9 κύκλων (περίπου 54 εβδομάδες) και διεκόπη έγκαιρα σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν 71 έτη, 50% ήταν άνδρες, 88% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και ο διάμεσος βαθμός κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky για τους ασθενείς ήταν 80. Οι ασθενείς είχαν μυέλωμα IgG/IgA/ελαφράς αλύσου σε ποσοστά 63%/25%/8%, διάμεση αιμοσφαιρίνη 105 g/l, και διάμεσο αριθμό αιμοπεταλίων 221,5 x 10⁹/l. Παρόμοια ποσοστά ασθενών είχαν κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min (3% σε κάθε σκέλος).

Τη στιγμή της προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, ο πρωταρχικός στόχος, ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, είχε επιτευχθεί και προσφέρθηκε στους ασθενείς της ομάδας M+P η θεραπεία Bz+M+P. Η μέση παρακολούθηση ήταν 16,3 μήνες. Πραγματοποιήθηκε η τελική αναθεώρηση της επιβίωσης με μέση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μήνες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση υπέρ της ομάδας θεραπείας Bz+M+P (HR=0,695, p=0,00043) παρά τις θεραπείες που ακολούθησαν και περιέλαβαν σχήματα βασισμένα σε βορτεζομίμη. Η μέση επιβίωση στην ομάδα θεραπείας Bz+M+P ήταν 56,4 μήνες σε σύγκριση με 43,1 μήνες στην ομάδα θεραπείας M+P. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11:

Πίνακας 11: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα μετά από την τελική αναθεώρηση της επιβίωσης στη μελέτη VISTA

Στόχος αποτελεσματικότητας	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου – Περιστατικά n (%)	101 (29)	152 (45)
Διάμεση τιμή ^a (95% CI)	20,7 μήνες (17,6, 24,7)	15,0 μήνες (14,1, 17,9)
Λόγος κινδύνου ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
Τιμή -p ^γ	0,000002	
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης Περιστατικά n (%)	135 (39)	190 (56)
Διάμεση τιμή ^a (95% CI)	18,3 μήνες (16,6, 21,7)	14,0 μήνες (11,1, 15,0)
Λόγος κινδύνου ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
Τιμή -p ^γ	0,00001	
Συνολική επιβίωση* Περιστατικά (θάνατοι) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)

Διάμεση τιμή ^α (95% CI)	56,4 μήνες (52,8, 60,9)	43,1 μήνες (35,3, 48,3)
Λόγος κινδύνου ^β (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
Τιμή -p ^γ	0,00043	
Στόχος αποτελεσματικότητας	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Ποσοστό ανταπόκρισης Πληθυσμός ^ε n = 668	n=337	n=331
CR ^ζ n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^ζ n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^ζ n (%)	238 (71)	115 (35)
Τιμή -p ^δ	<10 ⁻¹⁰	
Μείωση της M-πρωτεΐνης στον ορό Πληθυσμός ^η n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Χρόνος πρώτης ανταπόκρισης σε CR + PR		
Διάμεση τιμή	1,4 μήνες	4,2 μήνες
Μέση^α διάρκεια ανταπόκρισης		
CR ^ζ	24,0 μήνες	12,8 μήνες
CR + PR ^ζ	19,9 μήνες	13,1 μήνες
Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία Περιστατικά n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Διάμεση τιμή ^α (95% CI)	27,0 μήνες (24,7, 31,1)	19,2 μήνες (17,0, 21,0)
Λόγος κινδύνου ^β (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
Τιμή -p ^γ	<0,000001	

^α Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα Cox αναλογικό μοντέλο κινδύνου προσαρμοσμένο για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή. Λόγος κινδύνου μικρότερος από 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την VMP.

^γ Η ονομαστική τιμή-p βασίζεται στη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή.

^δ Η τιμή-p για το Ποσοστό Ανταπόκρισης (CR + PR) από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης.

^ε Ο πληθυσμός ανταπόκρισης περιλαμβάνει τους ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη.

^ζ CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση. Κριτήρια EBMT.

^η Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς με εκκριτική νόσο.

* Επικαιροποίηση της επιβίωσης βασισμένη σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μηνών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

Δύο τυχαιοποιημένες, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρικές μελέτες φάσης III (IFM-2005-01, MMY-3010) διεξήχθησαν για να καταδείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε διπλούς και τριπλούς συνδυασμούς με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ως εισαγωγική θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα.

Στη μελέτη IFM-2005-01 η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη [BzDx, n=240] συγκρίθηκε με βινκριστίνη-δοξορουβικίνη-δεξαμεθαζόνη [VDDx, n=242]. Οι ασθενείς στην ομάδα BzDx έλαβαν τέσσερις κύκλους των 21 ημερών, όπου ο καθένας αποτελούνταν από βορτεζομίμη (1.3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11) και από του στόματος δεξαμεθαζόνη (40 mg/ημέρα τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 9 έως 12, στους Κύκλους 1 και 2 και τις ημέρες 1 έως 4 στους Κύκλους 3 και 4). Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκαν σε 198 (82%) ασθενείς και 208 (87%) ασθενείς στις ομάδες VDDx και BzDx αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκε σε

μία μόνο διαδικασία μεταμόσχευσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν τα 57 έτη, το 55% ήταν άνδρες και το 48% είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 13 εβδομάδες για την ομάδα VDDx και 11 εβδομάδες για την ομάδα BzDx. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ελήφθησαν και από τις δύο ομάδες ήταν 4 κύκλοι.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμη με δεξαμεθαζόνη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν ποσοστά ανταπόκρισης μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IFM-2005-01

Καταληκτικά σημεία	BzDx	VDDx	OR, 95% CI, τιμή-p ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT πληθυσμός)	N=242 (ITT πληθυσμός)	
RR (μετά την εισαγωγική θεραπεία) *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 (μετά την μεταμόσχευση) ^β 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=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, nCR=σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT=με πρόθεση θεραπείας, RR =ποσοστό ανταπόκρισης, Bz=βορτεζομίμη, BzDx=βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, VDDx=βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση PR=μερική ανταπόκριση, OR=Λόγος πιθανοτήτων

* Κύριο καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel.

^β Αναφέρεται στο ποσοστό ανταπόκρισης μετά τη δεύτερη μεταμόσχευση για άτομα που έλαβαν δεύτερη μεταμόσχευση (42/240 [18%] στη BzDx ομάδα και 52/242 [21%] στη VDDx ομάδα).

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει Bz.

Στη μελέτη MMY-3010 η εισαγωγική θεραπεία με βορτεζομίμη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη [BzTDx, n=130] συγκρίθηκε με θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη [TDx, n=127]. Οι ασθενείς στην ομάδα BzTDx έλαβαν 6 κύκλους των 4 εβδομάδων, όπου ο καθένας αποτελούνταν από βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 ακολουθούμενα από μία περίοδο ανάπαυλας δεκαεπτά ημερών, από την ημέρα 12 έως την ημέρα 28), δεξαμεθαζόνη (40 mg χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 8 έως 11) και θαλιδομίδη (50 mg ημερησίως χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 14, τα οποία αυξάνονται τις ημέρες 15 έως 28 στα 100 mg και στη συνέχεια στα 200 mg ημερησίως). Μία μεμονωμένη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκε σε 105 (81%) ασθενείς και 78 (61%) ασθενείς στις ομάδες BzTDx και TDx, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Οι ασθενείς στις ομάδες BzTDx και TDx είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη έναντι 56 ετών, το 99% έναντι του 98% ήταν Καυκάσιοι και το 58% έναντι του 54% ήταν άνδρες. Στην ομάδα BzTDx το 12% των ασθενών είχαν κυταρρογενετικά καταταχτεί ως υψηλού κινδύνου έναντι του 16% των ασθενών στην ομάδα TDx. Στις δύο ομάδες θεραπείας, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 24,0 εβδομάδες και ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που ελήφθησαν ήταν 6,0 κύκλοι.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία και μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμη με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY-3010

Καταληκτικά σημεία	BzTDx	TDx	OR, 95% CI, τιμή-p ^a
MMY-3010	N=130 (ITT πληθυσμός)	N=127 (ITT πληθυσμός)	
*RR (μετά την εισαγωγή) 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 (μετά τη μεταμόσχευση) 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= διάστημα εμπιστοσύνης, CR= πλήρης ανταπόκριση, nCR= σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT= με πρόθεση θεραπείας, RR= Ποσοστό ανταπόκρισης, Bz=βορτεζομίμη, BzTDx=βορτεζομίμη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, TDx= θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, PR= μερική ανταπόκριση, OR= λόγος πιθανοτήτων,

* Κύριο καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel.

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει Bz.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης (χορηγούμενης με ενδοφλέβια ένεση) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m²: μία τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III (APEX), έναντι δεξαμεθαζόνης (Dex) 669 ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί 1-3 σειρές θεραπειών και μια μελέτη ενός σκέλους Φάσης II, 202 ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί τουλάχιστον 2 σειρές θεραπειών και οι οποίοι παρουσίασαν επιδείνωση κατά την πιο πρόσφατη θεραπεία.

Στη μελέτη Φάσης III, η θεραπεία με βορτεζομίμη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, σημαντικά παρατεταμένη επιβίωση και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, σε σχέση με τη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (βλέπε Πίνακα 14), σε όλους τους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς για τους οποίους είχε προηγηθεί 1 σειρά θεραπείας. Ως αποτέλεσμα μιας προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, η ομάδα της δεξαμεθαζόνης διακόπηκε ύστερα από σύσταση της επιτροπής ελέγχου δεδομένων και σε όλους τους ασθενείς που ήταν τυχαιοποιημένοι στη δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη συνέχεια βορτεζομίμη, ανεξάρτητα από την κατάσταση της ασθένειας. Εξαιτίας αυτής της πρώιμης αλλαγής στη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των επιζησάντων ασθενών ήταν 8,3 μήνες. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της βορτεζομίμης τόσο για τους ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία όσο και για αυτούς που δεν ήταν ανθεκτικοί.

Από τους 669 ασθενείς που συμμετείχαν, οι 245 (37%) ήταν 65 ετών και άνω. Οι παράμετροι ανταπόκρισης όπως και ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου παρέμειναν σημαντικά καλύτεροι για τη βορτεζομίμη ανεξάρτητα από την ηλικία. Ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της β₂-μικροσφαιρίνης όλες οι παράμετροι αποτελεσματικότητας (χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση καθώς και ποσοστό ανταπόκρισης) ήταν σημαντικά βελτιωμένοι στην ομάδα της βορτεζομίμης.

Στην ομάδα των ανθεκτικών ασθενών στη μελέτη Φάσης II, οι ανταποκρίσεις καθορίστηκαν από μία ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης και τα κριτήρια ανταπόκρισης ήταν αυτά της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν ήταν 17 μήνες (εύρος <1 έως 36+ μήνες). Η τιμή αυτή της επιβίωσης ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους 6 ως 9 μήνες διάμεσου χρόνου επιβίωσης που υπολόγιζαν οι κλινικοί σύμβουλοι-ερευνητές για ένα παρόμοιο πληθυσμό ασθενών. Σύμφωνα με την ανάλυση πολυμεταβλητών, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν ανεξάρτητο από τον τύπο του μυελώματος, την κατάσταση απόδοσης, το καθεστώς εξάλειψης του χρωμοσώματος 13, ήτου αριθμού ή του τύπου των προηγούμενων θεραπειών. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε 2 με 3 θεραπευτικές αγωγές σημείωσαν ποσοστό ανταπόκρισης 32% (10/32) και οι ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη λάβει περισσότερα από 7 θεραπευτικά σχήματα παρουσίασαν ποσοστό ανταπόκρισης 31% (21/67).

Πίνακας 14: Συνοπτικά αποτελέσματα έκβασης της νόσου από τις μελέτες Φάσης III (APEX) και Φάσης II

	Φάση III		Φάση III		Φάση III		Φάση II
	Όλοι οι ασθενείς		1 προηγούμενη θεραπεία		>1 προηγούμενη θεραπεία		≥ 2 προηγούμενες θεραπείες
Συμβάντα που σχετίζονται με το χρόνο	Bz n =333 ^a	Dex n =336 ^a	Bz n =132 ^a	Dex n =119 ^a	Bz n =200 ^a	Dex n =217 ^a	Bz n =202 ^a
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, ημέρες [95% CI]	189 ^β [148, 211]	106 ^β [86, 128]	212 ^δ [188, 267]	169 ^δ [105, 191]	148 ^β [129, 192]	87 ^β [84, 107]	210 [154, 281]
Επιβίωση 1 έτους,% [95% CI]	80 ^δ [74,85]	66 ^δ [59,72]	89 ^δ [82,95]	72 ^δ [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Βέλτιστη ανταπόκριση (%)	Bz n =315 ^γ	Dex n =312 ^γ	Bz n =128	Dex n =110	Bz n =187	Dex n =202	Bz n =193
CR	20 (6) ^β	2 (<1) ^β	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^β	5 (2) ^β	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^β	56 (18) ^β	57 (45) ^δ	29 (26) ^δ	64 (34) ^β	27 (13) ^β	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Διάρκεια διάρκειας Ημέρες (μήνες)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Χρόνος έως την ανταπόκριση CR + PR (ημέρες)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Πληθυσμός προς θεραπεία [Intent to Treat (ITT) population].

^β Τιμή-p από τη δοκιμή στρωμάτωσης log-rank. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγούμενων θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας, p < 0,0001

^γ Ο πληθυσμός που ανταποκρίθηκε περιλαμβάνει ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο πριν την έναρξη της θεραπείας και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

^δ Τιμή-p από τη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωμάτωσης. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγούμενων θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας.

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

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Bz = βορτεζομίμη, Dex = δεξαμεθαζόνη

CR = πλήρης ανταπόκριση, nCR=σχεδόν πλήρης ανταπόκριση

PR = μερική ανταπόκριση, MR=ελάχιστη ανταπόκριση

Στη μελέτη Φάσης II, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν βέλτιστη ανταπόκριση στη θεραπεία με βορτεζομίμη σε μονοθεραπεία, μπορούσαν να λάβουν υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη. Το πρωτόκολλο επέτρεπε σε ασθενείς να λάβουν δεξαμεθαζόνη αν είχαν μικρότερη από τη βέλτιστη ανταπόκριση στη χορήγηση βορτεζομίμης σε μονοθεραπεία. Ένας συνολικός αριθμός από 74 αξιολογήσιμους ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη. Το 18% των ασθενών παρουσίασε ή είχε μια βελτιωμένη ανταπόκριση [MR (11%) ή PR (7%)] με τη συνδυαστική θεραπεία.

Κλινική αποτελεσματικότητα με υποδόρια χορήγηση της βορτεζομίμης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης III συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης της βορτεζομίμης έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η μελέτη αυτή περιέλαβε 222 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό

πολλαπλούν μνέλωμα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν 1,3 mg/m² βορτεζομίμπης είτε μέσω υποδόριας είτε μέσω ενδοφλέβιας οδού για 8 κύκλους. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν μία βέλτιστη ανταπόκριση (λιγότερο από πλήρη ανταπόκριση – complete response [CR]) στη θεραπεία μόνο με βορτεζομίμπη μετά από 4 κύκλους, επιτράπη να λάβουν 20 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως την ημέρα της χορήγησης της βορτεζομίμπης και την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς με αρχική περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2 ή με αριθμούς αιμοπεταλίων $<50.000/\mu\text{l}$ εξαιρέθηκαν. Συνολικά 218 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση.

Η μελέτη αυτή εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της μη κατωτερότητας για το ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR) μετά από 4 κύκλους με μόνο παράγοντα τη βορτεζομίμπη τόσο για την υποδόρια όσο και για την ενδοφλέβια χορήγηση, 42% και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που σχετίζονται με τη δευτερεύουσα ανταπόκριση και το χρόνο έως το συμβάν έδειξαν συνεπή αποτελέσματα για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Σύνοψη των αναλύσεων αποτελεσματικότητας που συνέκριναν την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση της βορτεζομίμπης

	Βορτεζομίμπη σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης	Βορτεζομίμπη σκέλος υποδόριας χορήγησης
Πληθυσμός υπό αξιολόγηση για την ανταπόκριση	n=73	n=145
Ποσοστό ανταπόκρισης σε 4 κύκλους		
n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
Τιμή-p ^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
Ποσοστό ανταπόκρισης σε 8 κύκλους		
n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
τιμή-p ^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Πληθυσμός προς θεραπεία (ITT)^β	n=74	n=148
TTP, μήνες	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^γ	0,839 (0,564, 1,249)	
τιμή-p ^δ	0,38657	
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης, μήνες	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Λόγος κινδύνου(95% CI) ^γ	0,824 (0,574, 1,183)	
τιμή-p ^δ	0,295	
Συνολική επιβίωση στο 1 έτος (%)^ε	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^a Η τιμή-p είναι για την υπόθεση μη κατωτερότητας ότι το σκέλος της υποδόριας χορήγησης διατηρεί τουλάχιστον 60% του ποσοστού ανταπόκρισης στο βραχίονα της ενδοφλέβιας χορήγησης.

^β 222 άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη, 221 άτομα έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμπη.

^γ Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox που προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^δ Η δοκιμασία log rank προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^ε Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης είναι 11,8 μήνες.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμπης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη (μελέτη DOXIL-MMY-3001)

Μία τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη διενεργήθηκε σε 646 ασθενείς συγκρίνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν προηγούμενα λάβει τουλάχιστον 1 θεραπεία και που δεν υποτροπίασαν ενώ λάμβαναν θεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το TTP ενώ τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα OS και ORR (CR+PR), χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Ευρωπαϊκής Ομάδας για το Αίμα και τη Μεταμόσχευση Μυελού (EBMT).

Μία ενδιάμεση ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου (βασισμένη στα 249 TTP γεγονότα) οδήγησε στην πρόωρη λήξη της μελέτης για την αποτελεσματικότητα. Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση του κινδύνου TTP της τάξης του 45% (95 % CI: 29-57 %, $p < 0,0001$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Το διάμεσο TTP ήταν 6,5 μήνες για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με 9,3 μήνες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Τα αποτελέσματα αυτά, αν και δεν είναι τα οριστικά, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου.

Η τελική ανάλυση για OS που πραγματοποιήθηκε μετά από παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 8,6 ετών δεν κατέδειξε σημαντική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 30,8 μήνες (95% CI, 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς σε μονοθεραπεία με βορτεζομίμη και 33,0 μήνες (95% CI, 28,9-37,1 μήνες) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη

Απουσία οποιασδήποτε απευθείας σύγκρισης βορτεζομίμης και βορτεζομίμης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα, διεξήχθη μία στατιστική ανάλυση κατά ζεύγη για να συγκρίνει τα αποτελέσματα από τον μη τυχαιοποιημένο σχεδιασμό συνδυασμού της βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη (Φάσης II μελέτη ανοικτής ετικέτας MMY-2045), με αποτελέσματα που προέκυψαν έπειτα από σχεδιασμό μονοθεραπείας με βορτεζομίμη από διαφορετικές τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III (M34101-039 [APEX] και DOXIL MMY-3001) στην ίδια ένδειξη.

Η ανάλυση κατά ζεύγη είναι μία στατιστική μέθοδος στην οποία ασθενείς της θεραπευτικής ομάδας (π.χ. βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη) και ασθενείς της ομάδας σύγκρισης (π.χ. βορτεζομίμη) συγκρίνονται σε σχέση με συγχυτικούς παράγοντες που αντιστοιχούν σε μεμονωμένους ασθενείς. Κάτι τέτοιο ελαχιστοποιεί τις δράσεις των παρατηρούμενων συγχυτικών παραγόντων κατά τον υπολογισμό των θεραπευτικών δράσεων με χρήση μη τυχαιοποιημένων δεδομένων.

Ταυτοποιήθηκαν εκατόν είκοσι επτά ζεύγη ασθενών. Η ανάλυση έδειξε βελτιωμένο ORR (CR+PR) (λόγος πιθανοτήτων 3,769: 95% CI 2,045-6,947, $p < 0,001$), PFS (αναλογία κινδύνου 0,511: 95% CI 0,309-0,845, $p=0,008$), TTP (αναλογία κινδύνου 0,385: 95% CI 0,212-0,698: $p=0,001$) για τη βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επανάληψη θεραπείας με βορτεζομίμη σε υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα.

Η μελέτη Φάσης II MMY-2036 (RETRIEVE) ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού, ενός σκέλους μελέτη που διεξήχθη για να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επανάληψης της θεραπείας με βορτεζομίμη. Εκατόν τριάντα ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών), με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι είχαν στο παρελθόν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σ' ένα σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη έλαβαν εκ νέου θεραπεία κατόπιν εξέλιξης της νόσου. Τουλάχιστον 6 μήνες μετά την προηγούμενη θεραπεία, η βορτεζομίμη ξεκίνησε με την τελευταία ανεκτή δόση των 1,3 mg/m² (n=93) ή $\leq 1,0$ mg/m² (n=37) και χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε 3 εβδομάδες για μέγιστο διάστημα 8 κύκλων, είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, σύμφωνα με τη συνήθη φροντίδα. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βορτεζομίμη σε 83 ασθενείς στον Κύκλο 1 με επιπλέον 11 ασθενείς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη κατά την πορεία των κύκλων της εκ νέου θεραπείας με βορτεζομίμη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβεβαιωμένη καλύτερη ανταπόκριση στην επανάληψη της θεραπείας, όπως εκτιμάται από τα κριτήρια EBMT. Το συνολικά καλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (CR + PR), στην επανάληψη της θεραπείας σε 130 ασθενείς ήταν 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Η μελέτη LYM-3002 ήταν μία τυχαιοποιημένη, Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού βορτεζομίμπης, ριτουξιμάμπης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης (BzR-CAP, n=243) με εκείνες του συνδυασμού ριτουξιμάμπης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (R-CHOP, n=244) σε ενήλικες ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL (Στάδιο II, III ή IV). Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας BzR-CAP έλαβαν βορτεζομίμπη ($1,3 \text{ mg/m}^2$, τις ημέρες 1, 4, 8, 11, περίοδος ανάπαυλας: ημέρες 12-21), ριτουξιμάμπη 375 mg/m^2 ενδοφλεβίως την ημέρα 1, κυκλοφωσφαμίδη 750 mg/m^2 ενδοφλεβίως την ημέρα 1, δοξορουβικίνη 50 mg/m^2 ενδοφλεβίως την ημέρα 1 και πρεδνιζόνη 100 mg/m^2 από στόματος την ημέρα 1 έως την ημέρα 5 του κύκλου θεραπείας 21 ημερών με βορτεζομίμπη. Για ασθενείς που εμφάνισαν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, χορηγήθηκαν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι θεραπείας.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (TTP), τον χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNT), τη διάρκεια του διαστήματος χωρίς θεραπεία (TFI), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu), τη συνολική επιβίωση (OS) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν γενικά καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 66 έτη, 74% ήταν άνδρες, 66% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και 32% ανήκαν στην Ασιατική φυλή, 69% των ασθενών είχαν θετική αναρρόφηση μυελού των οστών ή/και θετική βιοψία μυελού των οστών για MCL, 54% των ασθενών είχαν βαθμολογία Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (IPI) ≥ 3 και 76% είχαν νόσο Σταδίου IV. Η διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή = 17 εβδομάδες) και η διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση τιμή = 40 μήνες) ήταν συγκρίσιμες στα δύο σκέλη θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 6 και στα δύο σκέλη θεραπείας, με 14% των ασθενών στην ομάδα BzR-CAP και 17% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους. Η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, 80% στην ομάδα BzR-CAP και 82% στην ομάδα R-CHOP. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15:

Πίνακας 16: Αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη LYM-3002

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας	BzR-CAP	R-CHOP	
n: ασθενείς ITT	243	244	
Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (IRC)^a			
Περιστατικά n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI) = 0,63 (0,50, 0,79)
Διάμεση τιμή ^c (95% CI) (μήνες)	24,7 (19,8, 31,8)	14,4 (12, 16,9)	Τιμή-p ^d < 0,001
Ποσοστό Ανταπόκρισης			
n: αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς	229	228	
Συνολική πλήρης ανταπόκριση (CR+CRu) ^e , n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148, 2,481) Τιμή-p ^f = 0,007
Συνολική ακτινολογική ανταπόκριση (CR+CRu+PR) ^g , n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI) = 1,428 (0,749, 2,722) Τιμή-p ^f = 0,275

^a Με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC) (μόνο ακτινολογικά δεδομένα).

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου. Λόγος κινδύνου < 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BzR-CAP.

^γ Με βάση τις εκτιμήσεις ορίου γινομένων των Kaplan-Meier.

^δ Με βάση τον έλεγχο λογαριθμικής σειράς, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου.

^ε Χρησιμοποιείται η εκτίμηση Mantel-Haenszel για τον συνήθη λόγο πιθανοτήτων για διαστρωματωμένους πίνακες, με τον κίνδυνο IPI και το Στάδιο της Νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης. Λόγος πιθανοτήτων (OR) > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BzR-CAP.

^{στ} Περιλαμβάνονται όλες οι CR+CRu, με βάση την IRC, τον μυελό των οστών και την LDH.

^ζ Τιμή P από τον έλεγχο χ^2 των Cochran Mantel-Haenszel, με την IPI και το στάδιο της νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης.

^η Περιλαμβάνονται όλες οι ακτινολογικές CR+CRu+PR με βάση την IRC, ανεξάρτητα από την επικύρωση με βάση τον μυελό των οστών και την LDH

CR = Πλήρης Ανταπόκριση, CRu = μη επιβεβαιωμένη Πλήρης Ανταπόκριση, PR = Μερική Ανταπόκριση, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, HR = Λόγος Κινδύνου, OR = Λόγος Πιθανοτήτων, ITT = Πρόθεση Για τη Θεραπεία

Η διάμεση PFS από την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 30,7 μήνες στην ομάδα BzR-CAP και 16,1 μήνες στην ομάδα R-CHOP (Λόγος Κινδύνου [HR] = 0,51, $p < 0,001$). Στατιστικά σημαντικό όφελος ($p < 0,001$) υπέρ της ομάδας θεραπείας BzR-CAP έναντι της ομάδας R-CHOP παρατηρήθηκε για τον TTP (διάμεση τιμή 30,5 έναντι 16,1 μηνών), τον TNT (διάμεση τιμή 44,5 έναντι 24,8 μηνών) και την TFI (διάμεση τιμή 40,6 έναντι 20,5 μηνών). Η διάμεση διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης ήταν 42,1 μήνες στην ομάδα BzR-CAP σε σύγκριση με τους 18 μήνες στην ομάδα R-CHOP. Η διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη κατά 21,4 μήνες στην ομάδα BzR-CAP (διάμεση τιμή 36,5 μήνες έναντι 15,1 μηνών στην ομάδα R-CHOP). Η τελική ανάλυση για την OS πραγματοποιήθηκε μετά από μία διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 82 μηνών. Η διάμεση OS ήταν 90,7 μήνες για την ομάδα BzR-CAP συγκριτικά με 55,7 μήνες στην ομάδα R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Η παρατηρηθείσα τελική διάμεση διαφορά στη OS μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας ήταν 35 μήνες.

Ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL)

Πραγματοποιήθηκε μία ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης I/II ώστε να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL). Δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ειδικότερα η βορτεζομίμη δεν επιδείνωσε τη βλάβη του οργάνου στόχου (καρδιά, νεφρός και ήπαρ). Σε μία διερευνητική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα, αναφέρθηκε ποσοστό ανταπόκρισης 67,3% (συμπεριλαμβανομένου ποσοστού CR 28,6%) όπως μετρήθηκε με βάση την αιματολογική ανταπόκριση (M-πρωτεΐνη) σε 49 αξιολογήσιμους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις μέγιστες επιτρεπτές δόσεις των 1,6 mg/m² μία φορά την εβδομάδα και 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα. Για αυτές τις κοορτές δόσεων, το συνδυασμένο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 88,1%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βορτεζομίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλόν μνέλωμα και το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μία Φάσης II, μονού σκέλους μελέτη της δραστηριότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής που πραγματοποιήθηκε από την Ογκολογική Ομάδα Παίδων (Children's Oncology Group) αξιολόγησε τη δράση της προσθήκης βορτεζομίμης σε εκ νέου εισαγωγική χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με λεμφοειδείς κακοήθειες (με πρόδρομη B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία [ΟΛΛ] T-ΟΛΛ και με T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα [ΛΛ]). Ένα αποτελεσματικό εκ νέου εισαγωγικό χημειοθεραπευτικό σχήμα πολλαπλών παραγόντων χορηγήθηκε σε 3 μέρη. Το Bortezomib Accord χορηγήθηκε μόνο στα Μέρη 1 και 2 για την αποφυγή πιθανής αλληλεπικαλυπτόμενης τοξικότητας με τα συγχρηγούμενα φάρμακα στο Μέρος 3.

Η πλήρης ανταπόκριση (CR) αξιολογήθηκε στο τέλος του Μέρους 1. Στους ασθενείς με B-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής εντός διαστήματος 18 μηνών από τη διάγνωση ($n = 27$) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 67% (95% CI: 46, 84) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες

ήταν 44% (95% CI: 26, 62). Στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής 18-36 μήνες από τη διάγνωση (n = 33) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 79% (95% CI: 61, 91) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 73% (95% CI: 54, 85). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ με πρώτη υποτροπή (n = 22) ήταν 68% (95% CI: 45, 86) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 67% (95% CI: 42, 83). Τα αναφερόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας θεωρούνται αμφίβολα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη εντάχθηκαν 140 ασθενείς με ΟΛΛ ή ΛΛ, οι οποίοι αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια και η διάμεση ηλικία ήταν τα 10 έτη (εύρος 1 έως 26). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ανησυχητικά ευρήματα ως προς την ασφάλεια όταν το Bortezomib Accord προστέθηκε στο καθιερωμένο παιδιατρικό βασικό χημειοθεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης της πρόδρομης Β-ΟΛΛ. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμός ≥ 3) παρατηρήθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στο θεραπευτικό σχήμα που περιείχε Bortezomib Accord σε σύγκριση με μία ιστορική μελέτη ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε μόνο το βασικό σχήμα: στο Μέρος 1 περιφερική αισθητική νευροπάθεια (3% έναντι 0%), ειλεός (2,1% έναντι 0%) και υποξία (8% έναντι 2%). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με πιθανά επακόλουθα συμβάντα ή σχετικά με τα ποσοστά αποδρομής της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας σε αυτή τη μελέτη. Υψηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν, επίσης, για τις λοιμώξεις με Βαθμού ≥ 3 ουδετεροπενία (24% έναντι 19% στο Μέρος 1 και 22% έναντι 11% στο Μέρος 2), αυξημένη ALT (17% έναντι 8% στο Μέρος 2), υποκαλσιμία (18% έναντι 6% στο Μέρος 1 και 21% έναντι 12% στο Μέρος 2) και υπονατρίαμία (12% έναντι 5% στο Μέρος 1 και 4% έναντι 0 στο Μέρος 2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση δόσης 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m² σε 11 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και τιμές κάθαρσης κρεατινίνης υψηλότερες από 50 ml/min, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πρώτης δόσης βορτεζομίμπης ήταν 57 και 112 ng/ml, αντίστοιχα. Στις επακόλουθες δόσεις, οι μέσες μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονταν από 67 έως 106 ng/ml για τη δόση του 1,0 mg/m² και από 89 έως 120 ng/ml για τη δόση των 1,3 mg/m².

Μετά από ενδοφλέβια bolus ή υποδόρια ένεση δόσης 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα (n=14 στην ομάδα της ενδοφλέβιας χορήγησης, n=17 στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης), η συνολική συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης (AUC_{last}) ήταν ισοδύναμη για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση. Η C_{max} μετά από υποδόρια χορήγηση (20,4 ng/ml) ήταν χαμηλότερη από την ενδοφλέβια χορήγηση (223 ng/ml). Η μέση γεωμετρική αναλογία AUC_{last} ήταν 0,99 και 90% και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν 80,18% - 122,80%.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της βορτεζομίμπης κυμαινόταν από 1.659 λίτρα έως 3.294 λίτρα μετά από μεμονωμένη ή επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης του 1,0 mg/m² ή 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Αυτό υποδεικνύει ότι η βορτεζομίμπη κατανέμεται εκτεταμένα στους περιφερικούς ιστούς. Σε συγκεντρώσεις βορτεζομίμπης που κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 1,0 µg/ml, η *in vitro* σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι κατά μέσο όρο 82,9%. Το κλάσμα σύνδεσης της βορτεζομίμπης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν ήταν εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανθρώπινα cDNA-εκφραζόμενα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 κατέδειξαν ότι η βορτεζομίμπη μεταβολίζεται μέσω οξειδωσης από τα ένζυμα 3A4, 2C19 και 1A2 του κυτοχρώματος P450. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η αποκοπή του βορονικού οξέος για το σχηματισμό δύο μεταβολιτών που δεν περιέχουν βορονικό οξύ οι οποίοι στη συνέχεια υδροξυλιώνονται προς αρκετούς μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες της βορτεζομίμπης που δεν περιέχουν βορονικό οξύ είναι ανενεργοί ως αναστολείς του 26S πρωτεασώματος.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της απομάκρυνσης για τη βορτεζομίμη σε πολλαπλή δοσολογία κυμαινόταν από 40-193 ώρες. Η βορτεζομίμη απομακρύνεται ταχύτερα μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε σύγκριση με τις επακόλουθες δόσεις. Οι μέσες συνολικές καθάρσεις από το σώμα ήταν 102 και 112 l/h μετά από την πρώτη δόση για τις δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα, και κυμαίνονταν από 15 έως 32 l/h και 18 έως 32 l/h μετά από τις επακόλουθες δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης I κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας, που περιέλαβε 61 ασθενείς κυρίως με συμπαγείς όγκους και με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας, σε δόσεις βορτεζομίμης που κυμάνθηκαν από 0,5 έως 1,3 mg/m².

Σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν μετέβαλλε την ομαλοποιημένη ως προς τη δόση AUC της βορτεζομίμης. Ωστόσο, οι μέσες ομαλοποιημένες ως προς τη δόση τιμές AUC αυξήθηκαν κατά περίπου 60% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παράγραφο 4.2, Πίνακα 6).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων σταδίων οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) στις ακόλουθες ομάδες: Κανονική (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), Ήπια (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Μέτρια (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9), και Σοβαρή (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Συμπεριλήφθηκε επίσης στη μελέτη μια ομάδα αιμοκαθαρόμενων ασθενών (n=8) στους οποίους χορηγήθηκε δόση μετά την αιμοκάθαρση. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 0,7 έως 1,3 mg/m² βορτεζομίμης δύο φορές την εβδομάδα. Η έκθεση της βορτεζομίμης (AUC και C_{max} κανονικοποιημένης δόσης) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ όλων των ομάδων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς (2-16 ετών) με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Σύμφωνα με μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, η κάθαρση της βορτεζομίμης αυξανόταν με την αύξηση της επιφάνειας του σώματος (BSA). Η γεωμετρική μέση τιμή (%CV) της κάθαρσης ήταν 7,79 (25%) L/hr/m², ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 834 (39%) L/m² και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής 100 (44%) ώρες. Μετά από διόρθωση για την επίδραση της BSA, άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και το φύλο δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της βορτεζομίμης. Η ομαλοποιημένη ως προς την BSA κάθαρση της βορτεζομίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βορτεζομίμη κατέδειξε ενδεχόμενη γονοτοξική δράση. Η βορτεζομίμη ήταν θετική για κλαστογόνο δράση (ρήξη χρωμοσωμικής δομής) στην *in vitro* ανάλυση για τη χρωμοσωμική ρήξη ωοθηκικών κυττάρων Κινέζικων χάμστερ (Chinese hamster ovary, CHO), με χαμηλές συγκεντρώσεις της τάξης των 3,125 µg/ml, που ήταν η χαμηλότερη συγκέντρωση η οποία αξιολογήθηκε. Η βορτεζομίμη δεν ήταν θετική κατά την δοκιμή μεταλλαξιογόνου δράσης *in vitro* (ανάλυση Ames) και στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε ποντίκια.

Οι μελέτες για την τοξικότητα στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη χορήγηση μητρικά τοξικών δόσεων, αλλά όχι άμεση εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις κάτω των μητρικά τοξικών. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονιμότητας αλλά οι ιστοί για την αναπαραγωγή έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια των μελετών γενικής τοξικότητας. Σε μία εξάμηνη

μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές επιδράσεις στους όρχεις και στις ωοθήκες. Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό η βορτεζομίμη να επιδρά τόσο στη γυναικεία όσο και στην ανδρική γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Στις μελέτες πολλαπλών κύκλων γενικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, τα βασικά όργανα –στόχος που εξετάστηκαν, συμπεριλάμβαναν τη γαστρεντερική οδό, όπου παρατηρήθηκε έμετος και/ή διάρροια, τους αιμοποιητικούς και λεμφικούς ιστούς όπου παρατηρήθηκε κυτταροπενία περιφερικού αίματος, ατροφία λεμφοειδούς ιστού και αιμοποιητική υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, περιφερική νευροπάθεια σχετιζόμενη με τους άξονες των αισθητήριων νευρών (παρατηρήθηκε στους πιθήκους, στα ποντίκια και στους σκύλους) και ήπιες αλλαγές στους νεφρούς. Όλα αυτά τα όργανα-στόχος παρουσίασαν από μερική ως πλήρη αποκατάσταση μετά από διακοπή της θεραπείας.

Βάσει μελετών σε πειραματόζωα, η διείσδυση της βορτεζομίμης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού φαίνεται να είναι περιορισμένη, αν υφίσταται, και η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε πιθήκους και σκύλους έδειξαν ότι ενδοφλέβιες δόσεις περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση, στη βάση των mg/m², σχετίζονται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού, μείωση της συσταλτικότητας, υπόταση και θάνατο. Σε σκύλους, η μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα και η υπόταση ανταποκρίθηκαν σε οξεία παρέμβαση με θετικούς ινοτρόπους παράγοντες ή παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος. Επιπρόσθετα, σε μελέτες σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στο διορθωμένο διάστημα QT.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
2 χρόνια

Μετά την αραίωση

Ενδοφλέβια χορήγηση

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση του διαλύματος μετά την αραίωση σε συγκέντρωση 1 mg/ml για 24 ώρες στους 20°C-25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το άνοιγμα και μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 με γκρίζο πώμα από καουτσούκ βρωμοβουτυλίου και ασφάλεια από αλουμίνιο, με πορτοκαλί καπάκι, που περιέχει 1 ml ενέσιμου διαλύματος.

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 με γκρίζο πώμα από καουτσούκ βρωμοβουτυλίου και ασφάλεια από αλουμίνιο, με κόκκινο καπάκι, που περιέχει 1,4 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας

1 φιαλίδιο 1 ml

4 φιαλίδια 1 ml

1 φιαλίδιο 1,4 ml

4 φιαλίδια 1,4 ml

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Η βορτεζομίμη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του Bortezomib Accord. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα.

Η άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται αυστηρώς καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού του Bortezomib Accord καθώς το φάρμακο δεν περιέχει συντηρητικά.

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης βορτεζομίμης. Το Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα προορίζεται για υποδόρια και, μετά την αραίωση, επίσης και για ενδοφλέβια χρήση. Το Bortezomib Accord δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση

Η ανασύσταση του Bortezomib Accord πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας.

Ενδοφλέβια ένεση

Κάθε φιαλίδιο του Bortezomib Accord πρέπει να αραιωθεί προσεκτικά με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενδοφλέβια χορήγηση, με τη χρήση μίας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Μετά τη διάλυση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg βορτεζομίμης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα επιπλέον 0,1 ml. Κατά συνέπεια, κάθε φιαλίδιο 1 ml και 1,4 ml περιέχει 2,75 mg και 3,75 mg βορτεζομίμης αντίστοιχα.

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml πρέπει να αραιωθεί με 1,6 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Κάθε φιαλίδιο των 1,4 ml πρέπει να αραιωθεί με 2,2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το αραιωμένο διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές, άχρωμο.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδιακής ύλης, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Υποδόρια ένεση

Κάθε φιαλίδιο Bortezomib Accord είναι έτοιμο προς χρήση για υποδόρια ένεση. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης. Το διάλυμα είναι διανγές άχρωμο με pH 4,0 έως 7,0 και πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Απόρριψη

Το Bortezomib Accord προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-04

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμπης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος για υποδόρια ένεση περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή προς υπόλευκη συμπαγής ουσία (κέικ) ή σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bortezomib Accord ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους έχει προηγηθεί τουλάχιστον 1 θεραπευτική αγωγή και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί ή δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη, ενδείκνυται για την εισαγωγική θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

Το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδα, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός έμπειρου γιατρού στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο, ωστόσο η χορήγηση του Bortezomib Accord μπορεί να γίνεται από επαγγελματία υγείας έμπειρο στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η ανασύσταση του Bortezomib Accord πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δοσολογία για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος (ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα τουλάχιστον μία θεραπεία)

Μονοθεραπεία

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε 2 κύκλους αγωγής με βορτεζομίμη μετά την επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης. Επιπλέον, στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην αγωγή χωρίς όμως να επιτυγχάνεται η πλήρης ύφεση, συνιστάται η λήψη θεραπείας για συνολικό διάστημα 8 κύκλων θεραπείας με βορτεζομίμη.

Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων της βορτεζομίμης.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της θεραπείας για μονοθεραπεία

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση μη-αιματολογικής τοξικότητας 3^{ου} Βαθμού ή αιματολογικής τοξικότητας 4^{ου} Βαθμού, εξαιρουμένης της νευροπάθειας όπως περιγράφεται παρακάτω (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Όταν τα συμπτώματα τοξικότητας υποχωρήσουν, η θεραπεία με βορτεζομίμη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με μειωμένη κατά 25% δόση (1,3 mg/m² μειώνεται σε 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² μειώνεται σε 0,7 mg/m²). Αν η τοξικότητα δεν υποχωρήσει ή επανεμφανιστεί κατά τη χορήγηση της πιο χαμηλής δόσης, πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα διακοπής της βορτεζομίμης, εκτός εάν το όφελος της θεραπείας υπερτερεί σαφώς του κινδύνου.

Νευροπαθητικός πόνος και/ή περιφερική νευροπάθεια

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζονται με τη βορτεζομίμη πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρουσιάζει ο Πίνακας 1 (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή νευροπάθεια μπορούν να λάβουν βορτεζομίμη μόνο κατόπιν προσεκτικής εκτίμησης της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δοσολογίας για νευροπάθεια που σχετίζεται με το Bortezomib Accord.*

Σοβαρότητα νευροπάθειας	Τροποποίηση δοσολογίας
1 ^{ου} Βαθμού (χωρίς συμπτώματα, απώλεια εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών ή παραισθησία) χωρίς πόνο ή χωρίς απώλεια λειτουργίας	Καμία
1 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 2 ^{ου} Βαθμού (μέτρια συμπτώματα, περιορισμός λειτουργικών καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL)**)	Μείωση του Bortezomib Accord σε 1,0 mg/m ² ή Αλλαγή του θεραπευτικού προγράμματος με Bortezomib Accord σε 1,3 mg/m ² μία φορά την εβδομάδα
2 ^{ου} Βαθμού με πόνο ή 3 ^{ου} Βαθμού (σοβαρά συμπτώματα, περιορισμός των καθημερινών δραστηριοτήτων ατομικής φροντίδας (ADL ***)	Διακοπή της αγωγής με Bortezomib Accord μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα τοξικότητας. Όταν η τοξικότητα υποχωρήσει, επανέναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord και μείωση της δόσης σε 0,7 mg/m ² και χορήγηση μία φορά την εβδομάδα.
4 ^{ου} Βαθμού (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, συνιστάται επείγουσα παρέμβαση) και/ή σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια	Διακοπή του Bortezomib Accord

* Με βάση τις τροποποιήσεις της δοσολογίας σε μελέτες Φάσης II και III για το πολλαπλούν μυέλωμα και την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Βαθμολογία με βάση την έκδοση 4.0 των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI (NCI Common Toxicity Criteria CTCAE).

** Λειτουργικές δραστηριότητες καθημερινής φροντίδας (ADL): αναφέρονται στην ετοιμασία γευμάτων, την αγορά τροφίμων ή ρούχων, τη χρήση του τηλεφώνου, τη διαχείριση χρημάτων κλπ.

*** Καθημερινές δραστηριότητες ατομικής φροντίδας (ADL): αναφέρονται στο πλύσιμο, το ντύσιμο και το γδύσιμο, την πρόσληψη τροφής, τη χρήση της τουαλέτας, τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων, και όχι κλινήρεις.

Θεραπεία συνδυασμού με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord. Η πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη χορηγείται σε 30 mg/m² την ημέρα 4 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord ως ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρα μετά την ένεση με Bortezomib Accord.

Μπορούν να χορηγηθούν έως 8 κύκλοι θεραπείας συνδυασμού όσο οι ασθενείς δεν έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου και ανέχονται τη θεραπεία. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία για τουλάχιστον δύο κύκλους μετά από την πρώτη απόδειξη πλήρους ανταπόκρισής τους, ακόμα και εάν κάτι τέτοιο απαιτεί αγωγή για περισσότερους από 8 κύκλους. Οι ασθενείς των οποίων τα επίπεδα της παραπρωτεΐνης συνεχίζουν να μειώνονται μετά από 8 κύκλους μπορούν επίσης να παρατείνουν τη θεραπεία για όσο διάστημα αυτή γίνεται ανεκτή και εξακολουθούν να ανταποκρίνονται.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από στόματος σε 20 mg τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ανταπόκριση ή σταθεροποίηση της ασθένειάς τους μετά από 4 κύκλους θεραπείας συνδυασμού μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τον ίδιο συνδυασμό το πολύ για 4 επιπρόσθετους κύκλους.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δεξαμεθαζόνη, βλέπε τη σχετική Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Προσαρμογές της δόσης για τη θεραπεία συνδυασμού για ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα

Για την προσαρμογή της δόσης του Bortezomib Accord σε θεραπεία συνδυασμού συμβουλευθείτε τις οδηγίες τροποποίησης της δοσολογίας όπως αυτές περιγράφονται υπό την μονοθεραπεία παραπάνω.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

Θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης σε συνδυασμό με από στόματος μελφαλάνη και από στόματος πρεδνιζόνη όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Ως θεραπευτικός κύκλος νοείται μία περίοδος 6 εβδομάδων. Στους Κύκλους 1-4, το Bortezomib Accord χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32. Στους Κύκλους 5-9, το Bortezomib Accord χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 22 και 29. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η μελφαλάνη και η πρεδνιζόνη πρέπει και οι δύο να χορηγούνται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3 και 4 της πρώτης εβδομάδας του κάθε κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Χορηγούνται εννέα θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Δύο φορές την Εβδομάδα Bortezomib Accord (Κύκλοι 1-4)												
Εβδομάδα	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1	--	--	Ημέρα 4	Ημέρα 8	Ημέρα 11	περίοδος ανάπαυσης	Ημέρα 22	Ημέρα 25	Ημέρα 29	Ημέρα 32	περίοδος ανάπαυσης
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	--	--	περίοδος ανάπαυσης	--	--	--	--	περίοδος ανάπαυσης
Μία φορά την Εβδομάδα Bortezomib Accord (Κύκλοι 5-9)												
Εβδομάδα	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1	--	--	--	Ημέρα 8		περίοδος ανάπαυσης	Ημέρα 22		Ημέρα 29		περίοδος ανάπαυσης
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	--		περίοδος ανάπαυσης	--		--		περίοδος ανάπαυσης

Bz= Bortezomib Accord, M = μελφαλάνη, P = πρεδνιζόνη

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επανέναρξη της αγωγής για θεραπεία συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι $\geq 70 \times 10^9/l$ και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^{ου} Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις της δοσολογίας κατά τη διάρκεια των επόμενων κύκλων της θεραπείας με Bortezomib Accord σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Τοξικότητα	Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση
Αιματολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια του κύκλου • Εάν παρατηρηθεί στον προηγούμενο κύκλο παρατεταμένη ουδετεροπενία 4^{ου} Βαθμού ή θρομβοπενία ή θρομβοπενία με αιμορραγία	Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μελφαλάνης κατά 25% στον επόμενο κύκλο
• Εάν κατά την ημέρα χορήγησης Bortezomib Accord (άλλη από την ημέρα 1) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 30 \times 10^9/l$ ή ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να ανασταλεί
• Εάν πολλές δόσεις Bortezomib Accord σε ένα κύκλο έχουν διακοπεί (≥ 3 δόσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης δύο φορές την εβδομάδα ή ≥ 2 δόσεις κατά τη διάρκεια της εβδομαδιαίας χορήγησης)	Η δόση του Bortezomib Accord πρέπει να μειωθεί κατά 1 επίπεδο δόσης (από 1,3 mg/m ² σε 1 mg/m ² , ή από 1 mg/m ² σε 0,7 mg/m ²)
Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακοπεί μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 1 ή στο αρχικό επίπεδο. Στη συνέχεια, η θεραπεία με Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μείωση ενός επιπέδου δόσης (από 1,3 mg/m ² σε 1 mg/m ² , ή από 1 mg/m ² σε 0,7 mg/m ²). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμπη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε το Bortezomib Accord όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη μελφαλάνη και την πρεδνιζόνη, βλέπε την αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (εισαγωγική θεραπεία)

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 21 ημερών. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτής της θεραπείας συνδυασμού.

Θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Αυτή η περίοδος των 4 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 40 mg τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Η θαλιδομίδη χορηγείται από του στόματος στη δόση των 50 mg ημερησίως τις ημέρες 1-14. Εάν είναι ανεκτή, η δόση αυξάνεται στα 100 mg τις ημέρες 15-28 και στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω στα 200 mg ημερησίως από τον κύκλο 2 (βλέπε Πίνακα 4).

Χορηγούνται τέσσερις θεραπευτικοί κύκλοι αυτού του συνδυασμού. Οι ασθενείς με τουλάχιστον μερική ανταπόκριση συνιστάται να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους.

Πίνακας 4: Δοσολογία για θεραπεία συνδυασμού με Bortezomib Accord για ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων

Bz+ Dx	Κύκλοι 1 έως 4			
	Εβδομάδα	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1, 4	Ημέρα 8, 11	Περίοδος ανάπαυσης
	Dx 40 mg	Ημέρα 1, 2, 3, 4	Ημέρα 8, 9, 10, 11	-
Bz+Dx+T	Κύκλος 1			
	Εβδομάδα	1	2	3
	Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1, 4	Ημέρα 8, 11	Περίοδος ανάπαυσης
	T 50 mg	Ημερησίως	Ημερησίως	-
	T 100 mg ^a	-	-	Ημερησίως
	Dx 40 mg	Ημέρα 1, 2, 3, 4	Ημέρα 8, 9, 10, 11	-
	Κύκλοι 2 έως 4 ^b			
	Bz (1,3 mg/m ²)	Ημέρα 1, 4	Ημέρα 8, 11	Περίοδος ανάπαυσης
	T 200 mg ^a	Ημερησίως	Ημερησίως	Ημερησίως
	Dx 40 mg	Ημέρα 1, 2, 3, 4	Ημέρα 8, 9, 10, 11	-

Bz=Βορτεζομίδη, Dx=Δεξαμεθαζόνη, T= Θαλιδομίδη

^a Η δόση της θαλιδομίδης αυξάνεται στα 100 mg από την εβδομάδα 3 του Κύκλου 1 μόνο εάν τα 50 mg είναι ανεκτά και στα 200 mg από τον κύκλο 2 και μετέπειτα εάν τα 100 mg είναι ανεκτά.

^b Μέχρι 6 κύκλοι μπορούν να δοθούν στους ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση μετά τους 4 κύκλους.

Προσαρμογές της δοσολογίας για ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμοσχεύσεις

Για προσαρμογή της δόσης του Bortezomib Accord, θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης που περιγράφονται για τη μονοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας σύμφωνα με τις συστάσεις της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Θεραπεία συνδυασμού με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP)

Το Bortezomib Accord χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές εβδομαδιαίως για διάστημα δύο εβδομάδων τις ημέρες 1, 4, 8 και 11, ακολουθούμενη από μία περίοδο ανάπαυλας 10 ημερών τις ημέρες 12-21. Αυτή η περίοδος των 3 εβδομάδων θεωρείται ένας κύκλος θεραπείας. Συνιστώνται έξι κύκλοι αγωγής με βορτεζομίμη, αν και για ασθενείς που εμφανίζουν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, μπορεί να χορηγηθούν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι βορτεζομίμης. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 72 ώρες μεταξύ των διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord.

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 3 εβδομάδων με βορτεζομίμη ως ενδοφλέβιες εγχύσεις: ριτουξιμάμπη σε δόση 375 mg/m², κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 750 mg/m² και δοξορουβικίνη σε δόση 50 mg/m².

Η πρεδνιζόνη χορηγείται από στόματος σε δόση 100 mg/m² τις ημέρες 1, 2, 3, 4 και 5 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη.

Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Πριν την έναρξη ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 100.000 κύτταρα/ μL και ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) πρέπει να είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ μL
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να είναι ≥ 75.000 κύτταρα/ μL σε ασθενείς με διήθηση του μυελού των οστών ή σπληνικό εγκλωβισμό
- Αιμοσφαιρίνη ≥ 8 g/dL
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες πρέπει να έχουν υποχωρήσει σε 1^{ου} Βαθμού ή στο αρχικό επίπεδο.

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση οποιασδήποτε σχετιζόμενης με τη βορτεζομίμη μη-αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (εξαιρουμένης της νευροπάθειας) ή αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού ≥ 3 (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Για προσαρμογές της δόσης, βλέπε Πίνακα 5 παρακάτω.

Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων για τη θεραπεία της θρομβοπενίας πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά.

Πίνακας 5: Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Τοξικότητα	Τροποποίηση δοσολογίας ή καθυστέρηση
Αιματολογική τοξικότητα	

• Θρομβοπενία Βαθμού $\geq 3^{\text{ου}}$ με πυρετό, ουδετεροπενία 4^{ου} Βαθμού διάρκειας άνω των 7 ημερών, αριθμός αιμοπεταλίων < 10.000 κύτταρα/μL	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται για έως 2 εβδομάδες έως ότου ο ασθενής έχει $\text{ANC} \geq 750$ κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL. • Εάν, μετά τη διακοπή της θεραπείας με Bortezomib Accord, η τοξικότητα δεν υποχωρήσει, όπως ορίζεται παραπάνω, τότε το Bortezomib Accord πρέπει να διακοπεί. • Εάν η τοξικότητα υποχωρήσει, δηλ. ο ασθενής έχει $\text{ANC} \geq 750$ κύτταρα/μL και αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 25.000 κύτταρα/μL, το Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2 ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$).
• Εάν κατά την ημέρα χορήγησης Bortezomib Accord (άλλη από την Ημέρα 1 κάθε κύκλου) ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 25.000 κύτταρα/μL ή ο ANC είναι < 750 κύτταρα/μL	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται
<i>Βαθμού ≥ 3 μη αιματολογικές τοξικότητες που θεωρείται ότι σχετίζονται με το Bortezomib Accord</i>	Η θεραπεία με Bortezomib Accord πρέπει να διακόπτεται μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα της τοξικότητας σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερα. Στη συνέχεια, το Bortezomib Accord μπορεί να ξεκινήσει με μία δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο δόσης (από $1,3 \text{ mg/m}^2$ σε 1 mg/m^2, ή από 1 mg/m^2 σε $0,7 \text{ mg/m}^2$). Για νευροπαθητικό πόνο και/ή περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με βορτεζομίμη, διακόψτε και/ή τροποποιήστε το Bortezomib Accord όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Επιπρόσθετα, όταν η βορτεζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να εξεταστούν οι απαραίτητες μειώσεις της δόσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε περίπτωση τοξικότητας, σύμφωνα με τις συστάσεις της αντίστοιχης Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι προσαρμογές της δόσης είναι απαραίτητες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με πολλαπλούν μυέλωμα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη χρήση της βορτεζομίμης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων. Συνεπώς, δε γίνονται δοσολογικές συστάσεις στον πληθυσμό αυτό.

Σε μία μελέτη σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, 42.9% και 10,4% των ασθενών που είχαν εκτεθεί σε βορτεζομίμη ήταν σε ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και τα δύο σχήματα, BzR-CAP όπως επίσης και R-CHOP, ήταν λιγότερο ανεκτά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης και πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να ξεκινούν το Bortezomib Accord με μειωμένη δόση των $0,7 \text{ mg/m}^2$ ανά ένεση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας και η ακόλουθη αύξηση της δόσης σε $1,0 \text{ mg/m}^2$ ή η

περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m² μπορεί να εξεταστεί με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς. (βλέπε Πίνακα 6 και παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 6: Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης έναρξης για το Bortezomib Accord σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Βαθμός ηπατικής δυσλειτουργίας*	Επίπεδα χολερυθρίνης	Επίπεδα SGOT (AST)	Τροποποίηση της δόσης έναρξης
Ήπια	≤1,0x ULN	> ULN	Καμία
	> 1,0x–1,5x ULN	Οποιοδήποτε	Καμία
Μέτρια	> 1,5x–3x ULN	Οποιοδήποτε	Μείωση του Bortezomib Accord σε 0,7 mg/m ² στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Να εξεταστεί η αύξηση της δόσης σε 1,0 mg/m ² ή περαιτέρω μείωση της δόσης σε 0,5 mg/m ² σε ακόλουθους κύκλους με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς.
Σοβαρή	> 3x ULN	Οποιοδήποτε	

Συντμήσεις: SGOT = γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού, AST = αμινοτρανσφεράση ασπαρτάμης, ULN = μέγιστο όριο για το φυσιολογικό εύρος.

* Με βάση την κατάταξη για την ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια, σοβαρή) του NCI Organ Dysfunction Working Group.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²). Για το λόγο αυτό δεν απαιτούνται προσαρμογές στη δόση σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό εάν η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης επηρεάζεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε διύλιση (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Δεδομένου ότι η διύλιση μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορτεζομίμης, το Bortezomib Accord πρέπει να χορηγηθεί μετά τη διαδικασία της διύλισης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα διατίθεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα διατίθεται για ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση.

Το Bortezomib Accord δεν θα πρέπει να χορηγείται από άλλες οδούς. Ενδοραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει στο θάνατο.

Ενδοφλέβια ένεση

Το Bortezomib Accord χορηγείται με ενδοφλέβια bolus ένεση 3-5 δευτερολέπτων μέσω ενός περιφερικού ή κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος στη συνέχεια γεμίζει προς έκπλυση με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Μεταξύ δύο διαδοχικών δόσεων του Bortezomib Accord πρέπει να έχει μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 72 ωρών.

Υποδόρια ένεση

Το Bortezomib Accord χορηγείται υποδόρια μέσω των μηρών (δεξιά ή αριστερά) ή της κοιλιάς (δεξιά ή αριστερά). Το διάλυμα πρέπει να ενίεται υποδόρια, υπό γωνία 45-90. Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται για τις διαδοχικές ενέσεις.

Εάν συμβούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την υποδόρια χορήγηση του Bortezomib Accord, μπορεί είτε να χορηγηθεί υποδόρια ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα Bortezomib Accord (το Bortezomib Accord 3,5 mg να ανασυσταθεί σε 1 mg/ml αντί για 2,5 mg/ml), είτε συστήνεται αλλαγή σε ενδοφλέβια ένεση.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών αυτών των Προϊόντων για οδηγίες χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στο βόριο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οξεία διάχυτη διηθητική πνευμονική και περικαρδιακή νόσος.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τους για επιπρόσθετες αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών αυτών των φαρμακευτικών Προϊόντων πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη της θεραπείας με Bortezomib Accord. Όταν χρησιμοποιείται η θαλιδομίδη χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους και τις απαιτήσεις για την πρόληψη κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).

Ενδορραχιαία χορήγηση

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης της βορτεζομίμης. Το Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση, ενώ το Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα προορίζεται για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Το Bortezomib Accord δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Είναι πολύ συχνή η εμφάνιση γαστρεντερικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, της διάρροιας, του εμέτου και της δυσκοιλιότητας, με βορτεζομίμη. Έχουν αναφερθεί όχι συχνά περιπτώσεις ειλεού (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά συνέπεια, ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πολύ συχνά συνδέεται με αιματολογικές τοξικότητες (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία). Σε μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη και σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP), μία από τις συχνότερες αιματολογικές τοξικότητες ήταν η παροδική θρομβοπενία. Τα αιμοπετάλια ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο αθροιστικής θρομβοπενίας. Το ναδίρ του διάμεσου αριθμού αιμοπεταλίων που μετρήθηκε ήταν περίπου στο 40% της αρχικής τιμής στις μελέτες μονοθεραπείας του πολλαπλού μυελώματος και 50% στη μελέτη MCL. Σε ασθενείς με προχωρημένο μυέλωμα η σοβαρότητα της θρομβοπενίας σχετίστηκε με τον αριθμό των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας: για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία <75.000/μl, 90% των 21 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου 14% των ασθενών με <10.000/μl, ενώ αντίθετα για αριθμό αιμοπεταλίων πριν τη θεραπεία >75.000/μl, μόνο 14% των 309 ασθενών είχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 25.000/μl κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002) παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση (56,7% έναντι 5,8%) θρομβοπενίας Βαθμού ≥ 3 στην ομάδα της θεραπείας με βορτεζομίμη (BzR-CAP) σε σύγκριση με

την ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμη (ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP]). Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες ως προς τη συνολική επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων όλων των βαθμών (6,3% στην ομάδα BzR-CAP και 5,0% στην ομάδα R-CHOP), καθώς και των αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού 3 και άνω (BzR-CAP: 4 ασθενείς [1,7%], R-CHOP: 3 ασθενείς [1,2%]). Στην ομάδα BzR-CAP, 22.5% των ασθενών έλαβαν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σε σύγκριση με 2,9% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP.

Γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Συνεπώς, ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε δόση της βορτεζομίμης. Η θεραπεία με βορτεζομίμη πρέπει να διακοπεί όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $<25.000/\mu\text{l}$ ή σε περίπτωση συνδυασμού με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Το δυνητικό όφελος της θεραπείας πρέπει να σταθμιστεί προσεκτικά έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής θρομβοπενίας και παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία.

Η γενική αίματος (CBC) με τύπο λευκοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού αιμοπεταλίων, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βορτεζομίμη. Το ενδεχόμενο μετάγγισης αιμοπεταλίων θα πρέπει να εξετάζεται όταν ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με MCL παρατηρήθηκε παροδική ουδετεροπενία που ήταν αναστρέψιμη μεταξύ των κύκλων, χωρίς στοιχεία αθροιστικής ουδετεροπενίας. Τα ουδετερόφιλα ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο την Ημέρα 11 κάθε κύκλου θεραπείας με βορτεζομίμη και συνήθως επανέρχονταν στο αρχικό επίπεδο κατά τον επόμενο κύκλο. Στη μελέτη LYM-3002, χορηγήθηκε υποστηρικτική φροντίδα με παράγοντες διέγερσης αποικιών στο 78% των ασθενών του σκέλους BzR-CAP και στο 61% των ασθενών του σκέλους R-CHOP. Καθώς οι ασθενείς με ουδετεροπενία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται αμέσως. Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μπορούν να χορηγηθούν για αιματολογική τοξικότητα σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική. Πρέπει να εξετάζεται η προφυλακτική χρήση παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων σε περίπτωση επαναλαμβανόμενων καθυστερήσεων στη χορήγηση του κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επανενεργοποίηση ιού έρπητα ζωστήρα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη συνιστάται χορήγηση αντιϊκής προφύλαξης. Στη μελέτη Φάσης III σε ασθενείς με πολλαπλούν μνέλωμα που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, η συνολική επίπτωση της επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμη+μελφαλάνη+πρεδνιζόνη σε σύγκριση με μελφαλάνη+πρεδνιζόνη (14% έναντι 4% αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με MCL (μελέτη LYM-3002), η επίπτωση λοίμωξης από τον ιό έρπητα ζωστήρα ήταν 6,7% στο σκέλος BzR-CAP και 1,2% στο σκέλος R-CHOP (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Όταν η ριτουξιμάμη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το βορτεζομίμη, θα πρέπει να διενεργείται πάντα έλεγχος για HBV σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας. Φορείς ηπατίτιδας Β και ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ενεργού HBV λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία συνδυασμού της ριτουξιμάμης με τη βορτεζομίμη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντιϊκής θεραπείας. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτουξιμάμης για περισσότερες πληροφορίες.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις με άγνωστη αιτιολογία της λοίμωξης από τον ιό John Cunningham (JC), που οδήγησαν σε PML και θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι ασθενείς με διάγνωση PML είχαν λάβει προηγουμένως ή ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι περισσότερες περιπτώσεις PML διαγνώστηκαν εντός 12 μηνών από την πρώτη δόση της βορτεζομίμης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για τυχόν νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να

υποδηλώνουν PML ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης προβλημάτων του ΚΝΣ. Αν υπάρχουν υπόνοιες για διάγνωση της PML, οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό στην PML και πρέπει να αρχίσουν να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα διαγνωστικού χαρακτήρα για PML. Διακόψτε τη βορτεζομίμη αν διαγνωστεί PML.

Περιφερική νευροπάθεια

Η θεραπεία με βορτεζομίμη πολύ συχνά συνδέεται με περιφερική νευροπάθεια, που είναι, κυρίως, αισθητική. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής κινητικής νευροπάθειας με ή χωρίς αισθητική περιφερική νευροπάθεια. Η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας αυξάνει στην αρχή της θεραπείας και έχει παρατηρηθεί ότι φθάνει στο μέγιστο κατά τη διάρκεια του κύκλου 5.

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών ως προς την εμφάνιση συμπτωμάτων νευροπάθειας όπως αίσθημα καύσου, υπεραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία, δυσφορία, νευροπαθητικό πόνο ή αδυναμία.

Στη μελέτη Φάσης III που συνέκρινε τη βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση έναντι υποδόριας χορήγησης, η επίπτωση των περιστατικών περιφερικής νευροπάθειας Βαθμού ≥ 2 ήταν 24% για την ομάδα της υποδόριας ένεσης και 41% για την ομάδα της ενδοφλέβιας ένεσης ($p=0,0124$). Περιφερική νευροπάθεια Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση, σε σύγκριση με το 16% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση ($p=0,0264$). Η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας όλων των βαθμών με τη βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση ήταν χαμηλότερη στις ιστορικές μελέτες με βορτεζομίμη σε ενδοφλέβια χορήγηση σε σχέση με τη μελέτη MMY-3021.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν περιφερική νευροπάθεια για πρώτη φορά ή επιδείνωση πρέπει να αξιολογούνται νευρολογικά και μπορεί να απαιτείται η τροποποίηση της δόσης ή του προγράμματος χορήγησης ή αλλαγή σε υποδόρια οδό χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Η νευροπάθεια αντιμετωπίστηκε με υποστηρικτική αγωγή καθώς και με άλλες θεραπείες.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με νευροπάθεια (π.χ. θαλιδομίδη) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η έγκαιρη και τακτική παρακολούθηση για τα συμπτώματα νευροπάθειας που οφείλονται στη θεραπεία με νευρολογική αξιολόγηση καθώς επίσης να εξετάζονται και κατάλληλες μειώσεις της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Εκτός της περιφερικής νευροπάθειας, η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί επίσης να συμβάλλει στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ορθοστατική υπόταση και σοβαρή μορφή δυσκοιλιότητας με ειλέο. Οι πληροφορίες σχετικά με την αυτόνομη νευροπάθεια και τη συμβολή της στις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένες.

Σπασμοί

Σπασμοί έχουν αναφερθεί, όχι συχνά, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό σπασμών ή επιληψίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη θεραπεία ασθενών με οποιοδήποτε παράγοντα κινδύνου για σπασμούς.

Υπόταση

Η θεραπεία με βορτεζομίμη συνήθως συνδέεται με την ορθοστατική υπόταση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ως μέτριας φύσεως και παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ορθοστατική υπόταση με βορτεζομίμη (χορηγούμενου με ενδοφλέβια ένεση) δεν είχαν ενδείξεις ορθοστατικής υπότασης πριν από τη θεραπεία με βορτεζομίμη. Οι περισσότεροι ασθενείς έχρηζαν αγωγής για την ορθοστατική υπότασή τους. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με ορθοστατική υπόταση εκδήλωσε επεισόδια συγκοπής. Η ορθοστατική υπόταση δεν ήταν σε μεγάλο βαθμό συνδεδεμένη με την bolus έγχυση της βορτεζομίμης. Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν είναι γνωστός αν και ίσως εν μέρει να οφείλεται στην αυτόνομη νευροπάθεια. Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να σχετίζεται με τη βορτεζομίμη, είτε η βορτεζομίμη να επιδεινώνει μια υποκείμενη κατάσταση, όπως είναι η διαβητική ή η αμυλοειδική νευροπάθεια. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα, σε ασθενείς με

ιστορικό συγκοπής οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με υπόταση ή σε ασθενείς που είναι αφυδατωμένοι λόγω επανεμφάνισης διάρροιας ή έμετου. Η αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να περιλαμβάνει την προσαρμογή των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, ενυδάτωση ή χορήγηση μεταλοκορτικοστεροειδών και/ή συμπαθομιμητικών. Οι ασθενείς πρέπει να επιζητούν ιατρική συμβουλή όταν εμφανίζουν συμπτώματα ζάλης, τάση ή σημεία λιποθυμίας.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Έχουν υπάρξει αναφορές του PRES σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη. Το PRES είναι μία σπάνια, συχνά αναστρέψιμη, ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική κατάσταση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με επιληπτικές κρίσεις, υπέρταση, κεφαλαλγία, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI), χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε ασθενείς που εμφανίζουν PRES, η βορτεζομίμη πρέπει να διακόπτεται.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Οξεία εμφάνιση ή επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και /ή νέα εμφάνιση μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη. Η κατακράτηση υγρών μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο ή με υπάρχουσα καρδιακή νόσο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ηλεκτροκαρδιογραφικές εξετάσεις

Αναφέρθηκαν μεμονωμένα περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT σε κλινικές μελέτες και δεν έχει τεκμηριωθεί η αιτιώδης συνάφεια.

Πνευμονικές διαταραχές

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές οξείας διάχυτης διηθητικής πνευμονοπάθειας αγνώστου αιτιολογίας όπως πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονία, διήθηση πνεύμονα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε ασθενείς που ελάμβαναν βορτεζομίμη (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένα από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Συνιστάται ακτινογραφία θώρακος πριν από τη θεραπεία, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως δεδομένο αναφοράς για πιθανές πνευμονικές μεταβολές μετά τη θεραπεία.

Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ., βήχας, δύσπνοια), πρέπει να διενεργείται άμεσα διαγνωστική αξιολόγηση και να θεραπεύονται κατάλληλα οι ασθενείς. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο λόγος κινδύνου/οφέλους πριν από τη συνέχιση της θεραπείας με βορτεζομίμη.

Σε μια κλινική μελέτη, δύο ασθενείς (από 2) στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση κυταραβίνης (2 g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες με δαουνουρβικίνη και βορτεζομίμη για υποτροπή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας πέθαναν από ARDS νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η μελέτη τερματίστηκε. Για το λόγο αυτό, δε συνιστάται το συγκεκριμένο σχήμα με ταυτόχρονη χορήγηση υψηλής δόσης κυταραβίνης (2 g/m² ανά ημέρα) με συνεχή έγχυση για 24 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι νεφρικές επιπλοκές είναι συχνές στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βορτεζομίμη μεταβολίζεται από ηπατικά ένζυμα. Η έκθεση της βορτεζομίμης αυξάνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με βορτεζομίμη σε μειωμένες δόσεις και να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηπατικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν βορτεζομίμη και ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα και που είχαν άλλα σοβαρά ιατρικά

προβλήματα. Άλλες αναφερόμενες ηπατικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμία και ηπατίτιδα. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι αντιστρεπτές μετά την διακοπή της βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Επειδή η βορτεζομίμπη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας και εξολοθρεύει ταχέως τα κακοήγη πλασματοκύτταρα και τα κύτταρα MCL, μπορεί να παρουσιαστούν επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο του συνδρόμου λύσης όγκου είναι εκείνοι που αντιμετωπίζουν το σοβαρό πρόβλημα όγκων πριν από τη θεραπεία. Οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ενώ πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Απαιτείται προσοχή όταν η βορτεζομίμπη συνδυάζεται με υποστρώματα του CYP3A4 ή του CYP2C19 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή και επιβεβαίωση της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας απαιτούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα

Όχι συχνά έχουν αναφερθεί αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα όπως αντίδραση τύπου οροανοσίας, πολυαρθρίτιδα με εξάνθημα και υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η βορτεζομίμπη πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις.

4.5 Άλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμπη είναι ένας ασθενής αναστολέας των ισοενζύμων 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Βάσει της περιορισμένης συμβολής (7%) του CYP2D6 στο μεταβολισμό της βορτεζομίμπης, ο φαινότυπος του CYP2D6, που συμμετέχει ελάχιστα στο μεταβολισμό, δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συνολική διάθεση της βορτεζομίμπης.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μια μέση αύξηση της AUC της βορτεζομίμπης κατά 35% (CI_{90%} [1,032 έως 1,772]) με βάση τα δεδομένα από 12 ασθενείς. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν δίνεται η βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (π.χ., κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη).

Σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της ομεπραζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C19, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βορτεζομίμπης με βάση τα δεδομένα από 17 ασθενείς.

Μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), κατέδειξε μία μέση μείωση στην AUC της βορτεζομίμπης κατά 45%, με βάση τα δεδομένα από 6 ασθενείς. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση της βορτεζομίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικό/βαλσαμόχορτο) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα.

Στην ίδια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση της δεξαμεθαζόνης, ενός πιο ασθενούς επαγωγέα του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης με βάση τα δεδομένα από 7 ασθενείς.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που αξιολόγησε την επίδραση των μελφαλάνης-πρεδνιζόνης στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμπης (που ενίεται ενδοφλεβίως), έδειξε μια μέση

αύξηση της AUC της βορτεζομίμπης 17% με βάση τα δεδομένα από 21 ασθενείς. Αυτό δε θεωρείται κλινικά σχετικό.

Στη διάρκεια των κλινικών μελετών, αναφέρθηκε όχι συχνά και συχνά υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία σε διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος υπογλυκαιμικά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, κατά τη θεραπεία με βορτεζομίμπη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, ενώ η δόση των αντιδιαβητικών τους πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω της ενδεχόμενης γονοτοξικής δράσης της βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να αποφύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord και για 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να συνιστάται να μην κάνουν παιδιά ενόσω λαμβάνουν Bortezomib Accord και για 5 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη βορτεζομίμπη σχετικά με την έκθεση κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πιθανότητα τερατογόνου δράσης της βορτεζομίμπης δεν έχει ερευνηθεί πλήρως.

Σε μη κλινικές μελέτες, η βορτεζομίμπη δεν έδειξε να επιδρά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη των αρουραίων και των κουνελιών, στις υψηλότερες ανεκτές δόσεις για τις μητέρες. Μελέτες σε πειραματόζωα για να διαπιστωθεί η επίδραση της βορτεζομίμπης στην πορεία του τοκετού και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση δεν έχουν διεξαχθεί (βλέπε παράγραφο 5.3). Η βορτεζομίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με βορτεζομίμπη.

Εάν η βορτεζομίμπη χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση ή η ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας της με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, τότε η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο που ενέχει η θεραπεία για το έμβρυο.

Η θαλιδομίδη είναι μία γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία που προκαλεί σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή διαμαρτίες διαπλάσεως. Η θαλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του προγράμματος για πρόληψη κύησης με θαλιδομίδη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη πρέπει να τηρούν το πρόγραμμα πρόληψης κύησης της θαλιδομίδης. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της θαλιδομίδης για περισσότερες πληροφορίες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βορτεζομίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των πιθανών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμπη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με τη βορτεζομίμπη (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της ενδεχόμενης γονοτοξικής δράσης της βορτεζομίμπης (βλέπε παράγραφο 5.3), οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή για τη διατήρηση του σπέρματος και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με την κρυοσυντήρηση ωαρίων πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βορτεζομίμη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η βορτεζομίμη μπορεί να συνδέεται πολύ συχνά με κόπωση, συχνά με ζάλη, όχι συχνά με συγκοπή και συχνά με ορθοστατική υπόταση ή θαμπή όραση. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα και πρέπει να συνιστάται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν όχι συχνά κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσης όγκου, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, οξείες διάχυτες διηθητικές πνευμονικές διαταραχές και σπάνια αυτόνομη νευροπάθεια.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορτεζομίμη είναι ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, κόπωση, πυρεξία, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητικής), κεφαλαλγία, παραισθησία, μειωμένη όρεξη, δύσπνοια, εξάνθημα, έρπης ζωστήρας και μυαλγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Πολλαπλούν μνέλωμα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 7 θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον μια ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική συσχέτιση με τη βορτεζομίμη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ενοποιημένη βάση δεδομένων για 5.476 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3.996 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη στα 1,3 mg/m² και περιλαμβάνονται στον Πίνακα 7. Συνολικά, η βορτεζομίμη χορηγήθηκε για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε 3.974 ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο Πίνακας 7 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 14.1 του λεξικού MedDRA. Έχουν συμπεριληφθεί επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολλαπλούν μνέλωμα που έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη σε κλινικές μελέτες, και όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία, ανεξαρτήτως ένδειξης[#]

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Επίπτωση	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Πνευμονία*, Απλός έρπης*, Μυκητίαση*
	Όχι συχνές	Λοίμωξη*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Ιογενείς λοιμώξεις*, Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Βρογχοπνευμονία, Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα #, Βακτηριαία (συμπεριλαμβανομένης από σταφυλόκοκκο), Κριθή, Γρίπη, Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη που σχετίζεται με συσκευή, Δερματική λοίμωξη*, Λοίμωξη του ωτός*, Σταφυλοκοκκική λοίμωξη, Οδοντική λοίμωξη*
	Σπάνιες	Μηνιγγίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής), Λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, Έρπης γεννητικών οργάνων, Αμυγδαλίτιδα, Μαστοειδίτιδα, Σύνδρομο κόπωσης μετά από ιογενή λοίμωξη

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Σπάνιες	Κακώθες νεόπλασμα, Πλασματοκυτταρική λευχαιμία, Καρκίνωμα νεφρών, Μάζα, Σπογγοειδής μυκητίαση, Καλοήθες νεόπλασμα*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Θρομβοπενία*, Ουδετεροπενία*, Αναιμία*
	Συχνές	Λευκοπενία*, Λεμφοπενία*
	Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Οξεία διαταραχή του μηχανισμού πήξης*, Λευκοκυττάρωση*, Λεμφοαδενοπάθεια, Αιμολυτική αναιμία [#]
	Σπάνιες	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Θρομβοκυττάρωση*, Σύνδρομο υπεργλοιοπάθειας, Διαταραχή των αιμοπεταλίων MAK, Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενικής πορφύρας) [#] , Αιματολογική διαταραχή MAK, Αιμορραγική διάθεση, Λεμφοκυτταρική διήθηση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα [#] , Υπερευαισθησία*
	Σπάνιες	Αναφυλακτική καταπληξία, Αμυλοείδωση, Αντίδραση επαγόμενη από ανοσοσυμπλέγματα τύπου III
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Όχι συχνές	Σύνδρομο Cushing*, Υπερθυρεοειδισμός*, Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
	Σπάνιες	Υποθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Αφυδάτωση, Υποκαλιαιμία*, Υπονατρίαιμία*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπασβεστιαϊμία*, Διαταραχή ενζύμου*
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου, Αποτυχία ανάπτυξης*, Υπομαγνησιαϊμία*, Υποφωσφαταιμία*, Υπερκαλιαιμία*, Υπερασβεστιαϊμία*, Υπερνατρίαιμία*, Μη φυσιολογικό ουρικό οξύ*, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών
	Σπάνιες	Υπερμαγνησιαϊμία*, Οξέωση, Ηλεκτρολυτικές διαταραχές*, Υπερφόρτωση με υγρά, Υποχλωραιμία*, Υποογκαιμία, Υπερχλωραιμία*, Υπερφωσφαταιμία*, Μεταβολική διαταραχή, Ανεπάρκεια συμπλέγματος βιταμίνης Β, Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, Ουρική αρθρίτιδα, Αυξημένη όρεξη, Δυσανεξία οινόπνευματος
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχές διάθεσης*, Αγχώδης διαταραχή*, Διαταραχή ύπνου*
	Όχι συχνές	Ψυχική διαταραχή*, Ψευδαίσθηση*, Ψυχωσική διαταραχή*, Σύγχυση*, Ανησυχία
	Σπάνιες	Αυτοκτονικός ιδεασμός*, Διαταραχή προσαρμογής, Παραλήρημα, Μειωμένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Νευροπάθειες*, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία *
	Συχνές	Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Ζάλη*, Δυσγευσία*, Λήθαργος, Κεφαλαλγία*
	Όχι συχνές	Τρόμος, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Δυσκινησία*, Διαταραχές συντονισμού παρεγκεφαλίδας και ισορροπίας*, Απώλεια μνήμης (μη συμπεριλαμβανομένης της άνοιας)*, Εγκεφαλοπάθεια*, Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας [#] , Νευροτοξικότητα Επιληπτικές διαταραχές*, Μεθερπητική νευραλγία, Διαταραχή λόγου*, Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Ημικρανία, Ισχιαλγία, Διαταραχή στην προσοχή, Μη φυσιολογικά αντανάκλαστικά*, Παροσμία

	Σπάνιες	Εγκεφαλική αιμορραγία*, Ενδοκρανιακή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της υπαραχνοειδούς)*, Εγκεφαλικό οίδημα, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Κώμα, Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος, Αυτόνομη νευροπάθεια, Εγκεφαλική παράλυση*, Παράλυση*, Πάρεση*, Προσυγκοπή, Σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους, Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, Βλάβη ρίζας νεύρου, Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, Συμπίεση νωτιαίου μυελού, Νοητική διαταραχή MAK, Κινητική δυσλειτουργία, Διαταραχή νευρικού συστήματος MAK, Ριζίτιδα, Ακούσια εκροή στέλου από το στόμα, Υποτονία, Σύνδρομο Guillain-Barré [#] , Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια [#]
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οίδημα του οφθαλμού*, Ανώμαλη όραση*, Επιπεφυκίτιδα*
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του οφθαλμού*, Λοίμωξη του βλεφάρου*, Χαλάζιο [#] , Βλεφαρίτιδα [#] , Φλεγμονή του οφθαλμού*, Διπλωπία, Ξηροφθαλμία*, Ερεθισμός του οφθαλμού*, Πόνος του οφθαλμού, Δακρύρροια αυξημένη, Οφθαλμικό έκκριμα
	Σπάνιες	Αλλοίωση του κερατοειδούς*, Εξόφθαλμος, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Σκότωμα, Οφθαλμική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένου του βλεφάρου) MAK, Επίκτητη δακρυοαδενίτιδα, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Οπτική νευροπάθεια [#] , Διαφορετικοί βαθμοί οπτικής δυσλειτουργίας (έως και τύφλωση)*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος*
	Όχι συχνές	Δυσ ακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης της κώφωσης), Δυσφορία του ωτός*
	Σπάνιες	Ωτορραγία, Αιθουσαία νευρωνίτιδα, Διαταραχή του ωτός MAK
Καρδιακές διαταραχές		
	Όχι συχνές	Καρδιακός επιπωματισμός [#] , Καρδιοαναπνευστική ανακοπή*, Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Αρρυθμία*, Ταχυκαρδία*, Αίσθημα παλμών, Στηθάγχη, Περικαρδίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της περικαρδιακής συλλογής υγρού)*, Καρδιομυοπάθεια*, Κοιλιακή δυσλειτουργία*, Βραδυκαρδία
	Σπάνιες	Κολπικός πτερυγισμός, Έμφραγμα του μυοκαρδίου*, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός*, Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας), Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, Ασταθής στηθάγχη, Διαταραχή καρδιακής βαλβίδας*, Ανεπάρκεια στεφανιαίας αρτηρίας, Φλεβοκομβική ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση, Υπέρταση*
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [#] , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, Αιμορραγία*, Θρομβοφλεβίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της επιπολής), Κυκλοφορική κατέρρευση (συμπεριλαμβανομένης της υποογκαιμικής καταπληξίας), Φλεβίτιδα, Έξαψη*, Αιμάτωμα (συμπεριλαμβανομένου του περινεφρικού)*, Πτώχη περιφερική κυκλοφορία*, Αγγειίτιδα, Υπεραιμία (συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής)*
	Σπάνιες	Περιφερική εμβολή, Λεμφοίδημα, Ωχρότητα, Ερυθρομελαλγία, Αγγειοδιαστολή, Φλεβικός αποχρωματισμός, Φλεβική ανεπάρκεια
Διαταραχές του αναπνευστικού	Συχνές	Δύσπνοια*, Επίσταξη, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, Βήχας*

συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή, Πλευριτική συλλογή, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος), Κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα [#] , Βρογχόσπασμος, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια*, Υποξαιμία*, Συμφόρηση αναπνευστικής οδού*, Υποξία, Πλευρίτιδα*, Λόξυγκας, Ρινόρροια, Δυσφωνία, Συριγμός
	Σπάνιες	Αναπνευστική ανεπάρκεια, Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Άπνοια, Πνευμοθώρακας, Ατελεκτασία, Πνευμονική υπέρταση, Αιμόπτυση, Υπεραερισμός, Ορθόπνοια, Πνευμονίτιδα, Αναπνευστική αλκάλωση, Ταχύπνοια, Πνευμονική ίνωση, Βρογχική διαταραχή*, Υποκαπνία*, Διάμεση πνευμονοπάθεια, Διήθηση πνεύμονα, Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, Ξηρότητα του φάρυγγα, Αυξημένη έκκριση των άνω αεραγωγών, Ερεθισμός του λαιμού, Σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου*, Διάρροια*, Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Δυσπεψία, Στοματίτιδα*, Διάταση της κοιλίας, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή*, Μετεωρισμός
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας)*, Αιματέμεση, Οίδημα χειλέων*, Γαστρεντερική απόφραξη (συμπεριλαμβανομένων της απόφραξης του λεπτού εντέρου, του ειλεού)*, Κοιλιακή δυσφορία, Εξέλκωση του στόματος*, Εντερίτιδα*, Γαστρίτιδα*, Ουλορραγία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)*, Ισχαιμική κολίτιδα [#] , Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Δυσφαγία, Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος ΜΑΚ, Γλώσσα επίχρυστη, Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα*, Διαταραχή σιελογόνου αδένων *
	Σπάνιες	Οξεία παγκρεατίτιδα, Περιτονίτιδα*, Οίδημα γλώσσας*, Ασκίτης, Οισοφαγίτιδα, Χειλίτιδα, Ακράτεια κοπράνων, Ατονία του σφιγκτήρα του πρωκτού, Κοπρόλιθος*, Γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση *, Υπερτροφία των ούλων, Μεγάκολο, Εκκένωση από το ορθό, Φλύκταινες του στοματοφάρυγγα*, Άλγος των χειλέων, Περιοδοντίτιδα, Ραγάδα του πρωκτού, Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, Πρωκταλγία, Μη φυσιολογικά κόπρανα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Μη φυσιολογικό ηπατικό ένζυμο*
	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής), Ηπατίτιδα*, Χολόσταση
	Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια, Ηπατομεγαλία, Σύνδρομο Budd-Chiari, Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, Ηπατική αιμορραγία, Χολολιθίαση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα*, Κνησμός*, Ερύθημα, Ξηροδερμία
	Όχι συχνές	Πολύμορφο ερύθημα, Κνίδωση, Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, Τοξικό εξάνθημα δέρματος, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση [#] , Σύνδρομο Stevens-Johnson [#] , Δερματίτιδα*, Διαταραχή τριχώματος*, Πετέχειες, Εκχύμωση, Βλάβη δέρματος, Πορφύρα, Μάζα του δέρματος*, Ψωρίαση, Υπερίδρωση, Νυκτερινοί ιδρώτες, Έλκος κατάκλισης [#] , Ακμή*, Φλύκταινα *, Διαταραχές μελάγχρωσης*

	Σπάνιες	Δερματική αντίδραση, Λεμφοκυτταρική διήθηση του Jessner, Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Υποδόρια αιμορραγία, Δικτυωτή πελλίωση, Σκλήρυνση του δέρματος, Βλατίδα, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Σμηγματόρροια, Κρύος ιδρώτας, Διαταραχή δέρματος MAK, Ερύθρωση, Έλκος του δέρματος, Διαταραχή όνυχα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος*
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί*, Άλγος σε άκρο, Μυϊκή αδυναμία
	Όχι συχνές	Μυϊκές δεσμιδώσεις, Διόγκωση άρθρωσης, Αρθρίτιδα*, Δυσκαμψία άρθρωσης, Μυοπάθειες*, Καρηβαρία
	Σπάνιες	Ραβδομυόλυση, Σύνδρομο κροταφογναθικής άρθρωσης, Συρίγγιο, Εξίδρωμα άρθρωσης, Πόνος στη γνάθο, Οστική διαταραχή, Λοιμώξεις και φλεγμονές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*, Κύστη αρθρικού υμένα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία*
	Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια*, Ουρολοίμωξη*, Σημεία και συμπτώματα από το ουροποιητικό*, Αιματουρία*, Κατακράτηση ούρων, Διαταραχή ούρησης*, Πρωτεϊνουρία, Αζωταιμία, Ολιγουρία*, Πολλακιουρία
	Σπάνιες	Ερεθισμός ουροδόχου κύστης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Κολπική αιμορραγία, Άλγος γεννητικών οργάνων*, Στυτική δυσλειτουργία
	Σπάνιες	Διαταραχή όρχεων*, Προστατίτιδα, Διαταραχή μαστού θήλεος, Ευαισθησία επιδιδυμίδας, Επιδιδυμίτιδα, Άλγος πυέλου, Εξέλκωση αιδοίου
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Σπάνιες	Απλασία, Δυσπλασία του γαστρεντερικού σωλήνα, Ιχθύωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση
	Συχνές	Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Άλγος*, Αίσθημα κακουχίας*
	Όχι συχνές	Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης*, Οίδημα προσώπου*, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Διαταραχή βλεννογόνου*, Θωρακικό άλγος, Διαταραχή του βαδίσματος, Αίσθηση ψυχρού, Εξαγγείωση*, Επιπλοκή οφειλόμενη σε καθετήρα*, Μεταβολή στη δίψα*, Θωρακική δυσφορία, Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος*, Άλγος της θέσης ένεσης*
	Σπάνιες	Θάνατος (συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου), Πολυοργανική ανεπάρκεια, Αιμορραγία της θέσης ένεσης*, Κήλη (συμπεριλαμβανομένου του οισοφαγικού τμήματος)*, Καθυστερημένη επούλωση*, Φλεγμονή, Φλεβίτιδα της θέσης ένεσης*, Ευαισθησία, Έλκος, Ευερεθιστότητα, Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Άλγος της θέσης του καθετήρα, Αίσθηση ξένου σώματος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μειωμένο σωματικό βάρος
	Όχι συχνές	Υπερχολερυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Αυξημένο σωματικό βάρος, Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος*, Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
	Σπάνιες	Μη φυσιολογικά αέρια αίματος*, Ανωμαλίες ηλεκτροκαρδιογραφήματος (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT)*, Μη φυσιολογική διεθνής ομαλοποιημένη σχέση*, Μειωμένο γαστρικό pH, Αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, Αυξημένη τροπονίνη I, Ταυτοποίηση του ιού και ορολογία*, Παθολογική εξέταση ούρων*

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές των θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές Σπάνιες	Πτώση, Μώλωπας Αντίδραση κατά τη μετάγγιση, Κατάγματα *, Ρίγη*, Κάκωση προσώπου, Κάκωση άρθρωσης*, Εγκαύματα, Ρήξη, Άλγος από ιατρική πράξη, Κακώσεις από ακτινοβολία*
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	Σπάνιες	Ενεργοποίηση μακροφάγων

ΜΑΚ = μη άλλως καθοριζόμενη

* Ομαδοποίηση περισσότερων από ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία ανεξαρτήτως ένδειξης

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Το προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμης σε 240 ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη στα 1,3 mg/m² σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφamide, δοξορουβική και πρεδνιζόνη (BzR-CAP) έναντι 242 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφamide, δοξορουβική, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη [R-CHOP] ήταν σχετικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, με τις κύριες διαφορές να περιγράφονται παρακάτω. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν και σχετίζονταν με τη χρήση της θεραπείας συνδυασμού (BzR-CAP) ήταν λοίμωξη ηπατίτιδας Β (< 1%) και ισχαιμία του μυοκαρδίου (1,3%). Οι παρόμοιες επιπτώσεις αυτών των συμβάντων και στα δύο σκέλη θεραπείας υπέδειξαν ότι οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη βορτεζομίμη. Αξιοσημείωτες διαφορές στον πληθυσμό ασθενών με MCL σε σύγκριση με τους ασθενείς στις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος ήταν μία κατά $\geq 5\%$ υψηλότερη επίπτωση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφοπενία), περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, υπέρτασης, πυρεξίας, πνευμονίας, στοματίτιδας και διαταραχών τριχώματος. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως εκείνες με επίπτωση $\geq 1\%$, παρόμοια ή υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος BzR-CAP και τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τις συνιστώσες του σκέλους BzR-CAP, αναφέρονται στον Πίνακα 8 παρακάτω. Περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που ταυτοποιήθηκαν στο σκέλος BzR-CAP, οι οποίες θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι έχουν τουλάχιστον ενδεχόμενη ή πιθανή αιτιολογική σχέση με τη βορτεζομίμη με βάση τα ιστορικά δεδομένα από τις μελέτες του πολλαπλού μυελώματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Ο Πίνακας 8 δημιουργήθηκε με τη χρήση της Έκδοσης 16 του λεξικού MedDRA.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που λάμβαναν θεραπεία με BzR-CAP σε μία κλινική μελέτη

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Επίπτωση	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Πνευμονία*
	Συχνές	Σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας)*, Έρπης ζωστήρας (συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου και του οφθαλμικού), Λοίμωξη από ιό του έρπητα*, Βακτηριακές λοιμώξεις*, Λοίμωξη του ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*, Μυκητιασική λοίμωξη*, Απλός έρπης*
	Όχι Συχνές	Ηπατίτιδα Β, Λοίμωξη *, Βρογχοπνευμονία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Θρομβοπενία*, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία*, Λευκοπενία*, Αναιμία*, Λεμφοπενία*
	Όχι Συχνές	Πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία*
	Όχι Συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ Συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Υποκαλιαιμία*, Μη φυσιολογική γλυκόζη αίματος*, Υπονατριαιμία*, Σακχαρώδης διαβήτης*, Κατακράτηση υγρών
	Όχι Συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχές ύπνου*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσαισθησία*, Νευραλγία*
	Συχνές	Νευροπάθειες*, Κινητική νευροπάθεια*, Απώλεια συνείδησης (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής), Εγκεφαλοπάθεια*, Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, Ζάλη*, Δυσγευσία*, Αυτόνομη νευροπάθεια
	Όχι Συχνές	Αστάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ανώμαλη όραση*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Δυσακοΐα (συμπεριλαμβανομένων των εμβοών)*
	Όχι Συχνές	Ήλιγος*, Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (έως και συμπεριλαμβανομένης κώφωσης)
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Καρδιακή μαρμαρυγή (συμπεριλαμβανομένης κολπικής), Αρρυθμία*, Καρδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας)*, Ισχαιμία του μυοκαρδίου, Κοιλιακή δυσλειτουργία*
	Όχι Συχνές	Καρδιαγγειακή διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση*, Υπόταση*, Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια*, Βήχας*, Λόξυγκας
	Όχι Συχνές	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Πνευμονική εμβολή, Πνευμονίτιδα, Πνευμονική υπέρταση, Πνευμονικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του οξέος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ Συχνές	Συμπτώματα ναυτίας και εμέτου *, Διάρροια*, Στοματίτιδα*, Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου)*, Διάταση της κοιλίας, Δυσπεψία, Στοματοφαρυγγικό άλγος*, Γαστρίτιδα*, Εξέλκωση του στόματος*, Κοιλιακή δυσφορία, Δυσφαγία, Φλεγμονή του γαστρεντερικού*, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου γαστρεντερικού και σπληνικού άλγους)*, Στοματική διαταραχή*
	Όχι Συχνές	Κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του <i>clostridium difficile</i>)*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής διαταραχής)
	Όχι Συχνές	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ Συχνές	Διαταραχή τριχώματος*
	Συχνές	Κνησμός*, Δερματίτιδα*, Εξάνθημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί*, Μυοσκελετικό άλγος*, Άλγος σε άκρο

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Ουρολοίμωξη*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ Συχνές	Πυρεξία*, Κόπωση, Εξασθένιση
	Συχνές	Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού), Ρίγη, Αντίδραση της θέσης ένεσης*, Αίσθημα κακουχίας*
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία*, Μη φυσιολογικές πρωτεϊνικές αναλύσεις*, Μειωμένο σωματικό βάρος, Αυξημένο σωματικό βάρος

* Ομαδοποίηση περισσότερων του ενός προτιμώμενων όρων του MedDRA.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανενεργοποίηση του ιού έρπητα ζωστήρα

Πολλαπλούν μνέλωμα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε στο 26% των ασθενών στην ομάδα Bz+M+P. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς της ομάδας θεραπείας Bz+M+P ήταν 17% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Προφυλακτική αντιική θεραπεία χορηγήθηκε σε 137 από τους 240 ασθενείς (57%) στο σκέλος BzR-CAP. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς του σκέλους BzR-CAP ήταν 10,7% για ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία σε σύγκριση με 3,6% για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προφυλακτική αντιική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επανενεργοποίηση και λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

HBV λοίμωξη με θανατηφόρες εκβάσεις παρατηρήθηκε σε 0,8% (n=2) των ασθενών στην ομάδα που δεν λάμβανε θεραπεία με βορτεζομίμη (ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, R-CHOP) και σε 0,4% (n=1) των ασθενών που λάμβαναν βορτεζομίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (BzR-CAP). Η συνολική επίπτωση λοιμώξεων ηπατίτιδας Β ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με BzR-CAP ή με R-CHOP (0,8% έναντι 1,2%, αντίστοιχα).

Περιφερική νευροπάθεια σε σχήματα συνδυασμού

Πολλαπλούν μνέλωμα

Σε μελέτες στις οποίες η βορτεζομίμη χορηγήθηκε σαν εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη (μελέτη IFM-2005-01) και με δεξαμεθαζόνη-θαλιδομίδη (μελέτη MMY-3010), η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας στα συνδυαστικά σχήματα παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 9: Συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BzDx (N=239)	TDx (N=126)	BzTDx (N=130)
Συχνότητα εμφάνισης της ΠΝ (%)				
Όλοι οι βαθμοί ΠΝ	3	15	12	45
Βαθμός ΠΝ ≥ 2	1	10	2	31
Βαθμός ΠΝ ≥ 3	< 1	5	0	5
Διακοπή λόγω της ΠΝ (%)	< 1	2	1	5

VDDx= βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη, BzDx= βορτεζομίμη , δεξαμεθαζόνη, TDx= θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, BzTDx=βορτεζομίμη , θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, ΠΝ= περιφερική νευροπάθεια
Σημείωση: Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια και πολυνευροπάθεια.

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Στη μελέτη LYM-3002, στην οποία η βορτεζομίμη χορηγήθηκε με ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (R-CAP), η επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω:

Πίνακας 10: Επίπτωση περιφερικής νευροπάθειας στη μελέτη LYM-3002 σύμφωνα με την τοξικότητα και διακοπή της θεραπείας λόγω της περιφερικής νευροπάθειας

	BzR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Επίπτωση ΠΝ (%)		
Όλοι οι Βαθμοί ΠΝ	30	29
Βαθμός ΠΝ ≥ 2	18	9
Βαθμός ΠΝ ≥ 3	8	4
Διακοπή λόγω της ΠΝ (%)	2	< 1

BzR-CAP = βορτεζομίμη , ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη, R-CHOP = ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, ΠΝ = περιφερική νευροπάθεια
Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια και περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

42,9% και 10,4% των ασθενών στο σκέλος BzR-CAP ήταν στο ηλικιακό εύρος 65-74 έτη και ≥ 75 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 έτη, και το BzR-CAP και το R-CHOP ήταν λιγότερο ανεκτά, το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις ομάδες BzR-CAP ήταν 68% σε σύγκριση με 42% στην ομάδα R-CHOP.

Αξιοσημείωτες διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της βορτεζομίμης όταν χορηγείται υποδόρια έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ως μεμονωμένου παράγοντα

Στη μελέτη Φάσης III οι ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμη υποδόρια σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση είχαν 13% χαμηλότερη συνολική επίπτωση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχριζαν επείγουσας αντιμετώπισης και ήταν βαθμού 3 ή υψηλότερου ως προς την τοξικότητα και 5% χαμηλότερη επίπτωση για τη διακοπή της βορτεζομίμης. Οι συνολικές επιπτώσεις της διάρροιας, του γαστρεντερικού και κοιλιακού άλγους, των καταστάσεων εξασθένησης, των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού και των περιφερικών νευροπαθειών ήταν 12%-15% χαμηλότερες στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης σε σχέση με την ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης. Επιπλέον, η επίπτωση των περιφερικών νευροπαθειών βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν 10% χαμηλότερη και ο ρυθμός διακοπής λόγω περιφερικών νευροπαθειών ήταν 8% χαμηλότερος για την ομάδα υποδόριας χορήγησης όπως συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν τοπική ανεπιθύμητη ενέργεια στην υποδόρια χορήγηση, κυρίως ερυθρότητα. Τα περιστατικά αποκαταστάθηκαν σε ένα διάμεσο διάστημα 6 ημερών, τροποποίηση της δόσης απαιτήθηκε σε δύο ασθενείς. Δύο ασθενείς (1%) είχαν σοβαρές αντιδράσεις, 1 περίπτωση κνησμού και 1 περίπτωση ερυθρότητας.

Η επίπτωση του θανάτου στη θεραπεία ήταν 5% στην ομάδα θεραπείας με υποδόρια χορήγηση και 7% στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση. Η επίπτωση του θανάτου από «εξελισσόμενη νόσο» ήταν 18% στην ομάδα υποδόριας χορήγησης και 9% στην ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης.

Επανάληψη θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα

Σε μία μελέτη στην οποία επαναλήφθηκε η χορήγηση της βορτεζομίμης σε 130 ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση στο σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 25% των ασθενών ήταν θρομβοπενία (55%), νευροπάθεια (40%), ανααιμία (37%), διάρροια (35%) και δυσκοιλιότητα (28%). Όλοι οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας

και οι βαθμοί περιφερικής νευροπάθειας ≥ 3 παρατηρήθηκαν σε 40% και 8,5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ασθενείς, η υπερδοσολογία με δόση παραπάνω από διπλάσια από την προτεινόμενη δόση σχετίστηκε με οξεία εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης και θρομβοπενίας με θανατηφόρα αποτελέσματα. Για τις προκλινικές καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, βλέπε παράγραφο 5.3.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία βορτεζομίμης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να δοθεί κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή για να διατηρηθεί η πίεση του αίματος (όπως υγρά, παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος και/ή ινοτρόπους παράγοντες) και η θερμοκρασία σώματος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XG01.

Μηχανισμός δράσης

Η βορτεζομίμη είναι ένας αναστολέας πρωτεοσωματίου. Είναι ειδικά σχεδιασμένη να αναστέλλει την παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης δράση του 26S πρωτεοσωματίου στα κύτταρα των θηλαστικών. Το 26S πρωτεοσωμάτιο είναι ένα μεγάλο σύμπλοκο πρωτεϊνών το οποίο αποικοδομεί τις ουβικιτινωμένες πρωτεΐνες. Η οδός ουβικιτίνης-πρωτεοσωματίου παίζει ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του ρυθμού ανακύκλωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών και επομένως στη διατήρηση της ομοιόστασης εντός των κυττάρων. Η αναστολή του 26S πρωτεοσωματίου εμποδίζει την επιδιωκόμενη πρωτεϊνολύση και επηρεάζει την κλιμακωτή ακολουθία πολλαπλών σημάτων εντός του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Η βορτεζομίμη είναι έντονα εκλεκτική ως προς το πρωτεοσωμάτιο. Σε συγκεντρώσεις των 10 μM , η βορτεζομίμη δεν αναστέλλει ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων και πρωτεασών που ερευνήθηκαν και είναι περισσότερο από 1.500 φορές πιο εκλεκτική προς το πρωτεοσωμάτιο παρά προς το επόμενο προτιμητέο ένζυμο. Η κινητική της αναστολής του πρωτεοσωματίου αξιολογήθηκε *in vitro* και η βορτεζομίμη έδειξε να διαχωρίζεται από το πρωτεοσωμάτιο μέσα σε χρόνο $t_{1/2}$ 20 λεπτών, αποδεικνύοντας ότι η αναστολή του πρωτεοσωματίου από τη βορτεζομίμη είναι αναστρέψιμη.

Η αναστολή του πρωτεοσωματίου διαμέσου της βορτεζομίμης επηρεάζει τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους τρόπους, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η μεταβολή των ρυθμιστικών πρωτεϊνών που ελέγχουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF- κ B). Η αναστολή του πρωτεοσωματίου οδηγεί στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και σε απόπτωση. Ο NF- κ B είναι ένας παράγοντας μεταγραφής του οποίου η ενεργοποίηση απαιτείται για τα διάφορα επίπεδα ογκογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανάπτυξης και επιβίωσης, της αγγειογένεσης, των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στα κύτταρα και της μετάστασης. Στο μυέλωμα, η βορτεζομίμη επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων του μυελώματος να αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών.

Τα πειράματα που έχουν διενεργηθεί έδειξαν ότι η βορτεζομίμη είναι κυτταροτοξική σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων καθώς και ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στις προ-αποπτωτικές συνέπειες της αναστολής του πρωτεοσωματίου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα. *In vivo*, η βορτεζομίμη μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε πολλά προκλινικά μοντέλα όγκων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος.

Τα δεδομένα από *in vitro*, *ex-vivo* και ζωικά μοντέλα με βορτεζομίμη υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμη αυξάνει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση και δράση και αναστέλλει την οστεοκλαστική λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έχουν προσβληθεί από μια προχωρημένη οστεολυτική νόσο και ελάμβαναν θεραπεία με βορτεζομίμη.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα

Διενεργήθηκε μια προοπτική Φάσης ΙΙΙ, διεθνής, τυχαιοποιημένη (1:1), ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη (MMY-3002 VISTA) σε 682 ασθενείς για να καθορίσει εάν η βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενη με ενδοφλέβια ένεση) σε συνδυασμό με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) οδηγούσε σε βελτίωση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου (time to progression -TTP) σε σχέση με μελφαλάνη (9 mg/m²) και πρεδνιζόνη (60 mg/m²) σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα. Η θεραπεία χορηγήθηκε για ένα μέγιστο 9 κύκλων (περίπου 54 εβδομάδες) και διεκόπη έγκαιρα σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν 71 έτη, 50% ήταν άνδρες, 88% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και ο διάμεσος βαθμός κατάστασης ικανότητας κατά Karnofsky για τους ασθενείς ήταν 80. Οι ασθενείς είχαν μυέλωμα IgG/IgA/ελαφράς αλύσου σε ποσοστά 63%/25%/8%, διάμεση αιμοσφαιρίνη 105 g/l, και διάμεσο αριθμό αιμοπεταλίων 221,5 x 10⁹/l. Παρόμοια ποσοστά ασθενών είχαν κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min (3% σε κάθε σκέλος).

Τη στιγμή της προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, ο πρωταρχικός στόχος, ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, είχε επιτευχθεί και προσφέρθηκε στους ασθενείς της ομάδας M+P η θεραπεία Bz+M+P. Η μέση παρακολούθηση ήταν 16,3 μήνες. Πραγματοποιήθηκε η τελική αναθεώρηση της επιβίωσης με μέση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μήνες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση υπέρ της ομάδας θεραπείας Bz+M+P (HR=0,695, p=0,00043) παρά τις θεραπείες που ακολούθησαν και περιέλαβαν σχήματα βασισμένα σε βορτεζομίμη. Η μέση επιβίωση στην ομάδα θεραπείας Bz+M+P ήταν 56,4 μήνες σε σύγκριση με 43,1 μήνες στην ομάδα θεραπείας M+P. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 11:

Πίνακας 11: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα μετά από την τελική αναθεώρηση της επιβίωσης στη μελέτη VISTA

Στόχος αποτελεσματικότητας	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου – Περιστατικά n (%)	101 (29)	152 (45)
Διάμεση τιμή ^a (95% CI)	20,7 μήνες (17,6, 24,7)	15,0 μήνες (14,1, 17,9)
Λόγος κινδύνου ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
Τιμή -p ^γ	0,000002	
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης Περιστατικά n (%)	135 (39)	190 (56)
Διάμεση τιμή ^a (95% CI)	18,3 μήνες (16,6, 21,7)	14,0 μήνες (11,1, 15,0)
Λόγος κινδύνου ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
Τιμή -p ^γ	0,00001	
Συνολική επιβίωση* Περιστατικά (θάνατοι) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)

Διάμεση τιμή ^α (95% CI)	56,4 μήνες (52,8, 60,9)	43,1 μήνες (35,3, 48,3)
Λόγος κινδύνου ^β (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
Τιμή -p ^γ	0,00043	
Στόχος αποτελεσματικότητας	Bz+M+P n=344	M+P n=338
Ποσοστό ανταπόκρισης Πληθυσμός ^ε n = 668	n=337	n=331
CR ^ζ n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^ζ n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^ζ n (%)	238 (71)	115 (35)
Τιμή -p ^δ	<10 ⁻¹⁰	
Μείωση της M-πρωτεΐνης στον ορό Πληθυσμός ^η n=667	n=336	n=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Χρόνος πρώτης ανταπόκρισης σε CR + PR		
Διάμεση τιμή	1,4 μήνες	4,2 μήνες
Μέση^α διάρκεια ανταπόκρισης		
CR ^ζ	24,0 μήνες	12,8 μήνες
CR + PR ^ζ	19,9 μήνες	13,1 μήνες
Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία Περιστατικά n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Διάμεση τιμή ^α (95% CI)	27,0 μήνες (24,7, 31,1)	19,2 μήνες (17,0, 21,0)
Λόγος κινδύνου ^β (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
Τιμή -p ^γ	<0,000001	

^α Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα Cox αναλογικό μοντέλο κινδύνου προσαρμοσμένο για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή. Λόγος κινδύνου μικρότερος από 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την VMP.

^γ Η ονομαστική τιμή-p βασίζεται στη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης: β2-μικροσφαιρίνη, λευκωματίνη και περιοχή.

^δ Η τιμή-p για το Ποσοστό Ανταπόκρισης (CR + PR) από τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωματοποίησης.

^ε Ο πληθυσμός ανταπόκρισης περιλαμβάνει τους ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη.

^ζ CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση. Κριτήρια EBMT.

^η Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς με εκκριτική νόσο.

* Επικαιροποίηση της επιβίωσης βασισμένη σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 60,1 μηνών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

Δύο τυχαιοποιημένες, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (IFM-2005-01, MMY-3010) διεξήχθησαν για να καταδείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης σε διπλούς και τριπλούς συνδυασμούς με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ως εισαγωγική θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μυέλωμα.

Στη μελέτη IFM-2005-01 η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη [BzDx, n=240] συγκρίθηκε με βινκριστίνη-δοξορουβικίνη-δεξαμεθαζόνη [VDDx, n=242]. Οι ασθενείς στην ομάδα BzDx έλαβαν τέσσερις κύκλους των 21 ημερών, όπου ο καθένας αποτελούνταν από βορτεζομίμη (1.3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11) και από του στόματος δεξαμεθαζόνη (40 mg/ημέρα τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 9 έως 12, στους Κύκλους 1 και 2 και τις ημέρες 1 έως 4 στους Κύκλους 3 και 4). Αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκαν σε 198 (82%) ασθενείς και 208 (87%) ασθενείς στις ομάδες VDDx και BzDx αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκε σε

μία μόνο διαδικασία μεταμόσχευσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ήταν τα 57 έτη, το 55% ήταν άνδρες και το 48% είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 13 εβδομάδες για την ομάδα VDDx και 11 εβδομάδες για την ομάδα BzDx. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ελήφθησαν και από τις δύο ομάδες ήταν 4 κύκλοι.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμη με δεξαμεθαζόνη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν ποσοστά ανταπόκρισης μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IFM-2005-01

Καταληκτικά σημεία	BzDx	VDDx	OR, 95% CI, τιμή-p^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT πληθυσμός)	N=242 (ITT πληθυσμός)	
<i>RR (μετά την εισαγωγική θεραπεία)</i> *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
<i>RR (μετά την μεταμόσχευση)^β</i> 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=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ανταπόκριση, nCR=σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT=με πρόθεση θεραπείας, RR =ποσοστό ανταπόκρισης, Bz=βορτεζομίμη, BzDx=βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, VDDx=βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη, VGPR=πολύ καλή μερική ανταπόκριση PR=μερική ανταπόκριση, OR=Λόγος πιθανοτήτων

* Κύριο καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel.

^β Αναφέρεται στο ποσοστό ανταπόκρισης μετά τη δεύτερη μεταμόσχευση για άτομα που έλαβαν δεύτερη μεταμόσχευση (42/240 [18%] στη BzDx ομάδα και 52/242 [21%] στη VDDx ομάδα).

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει Bz.

Στη μελέτη MMY-3010 η εισαγωγική θεραπεία με βορτεζομίμη σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη [BzTDx, n=130] συγκρίθηκε με θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη [TDx, n=127]. Οι ασθενείς στην ομάδα BzTDx έλαβαν 6 κύκλους των 4 εβδομάδων, όπου ο καθένας αποτελούνταν από βορτεζομίμη (1,3 mg/m² χορηγούμενα ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 ακολουθούμενα από μία περίοδο ανάπαυλας δεκαεπτά ημερών, από την ημέρα 12 έως την ημέρα 28), δεξαμεθαζόνη (40 mg χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 4 και τις ημέρες 8 έως 11) και θαλιδομίδη (50 mg ημερησίως χορηγούμενα από του στόματος τις ημέρες 1 έως 14, τα οποία αυξάνονται τις ημέρες 15 έως 28 στα 100 mg και στη συνέχεια στα 200 mg ημερησίως). Μία μεμονωμένη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιήθηκε σε 105 (81%) ασθενείς και 78 (61%) ασθενείς στις ομάδες BzTDx και TDx, αντίστοιχα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Οι ασθενείς στις ομάδες BzTDx και TDx είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη έναντι 56 ετών, το 99% έναντι του 98% ήταν Καυκάσιοι και το 58% έναντι του 54% ήταν άνδρες. Στην ομάδα BzTDx το 12% των ασθενών είχαν κυταρρογενετικά καταταχτεί ως υψηλού κινδύνου έναντι του 16% των ασθενών στην ομάδα TDx. Στις δύο ομάδες θεραπείας, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 24,0 εβδομάδες και ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που ελήφθησαν ήταν 6,0 κύκλοι.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης μετά την εισαγωγική θεραπεία και μετά τη μεταμόσχευση (CR+nCR). Μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη CR+nCR παρατηρήθηκε υπέρ της ομάδας συνδυασμού βορτεζομίμη με δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη και Συνολική Επιβίωση. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MMY-3010

Καταληκτικά σημεία	BzTDx	TDx	OR, 95% CI, τιμή-p ^a
MMY-3010	N=130 (ITT πληθυσμός)	N=127 (ITT πληθυσμός)	
*RR (μετά την εισαγωγή) 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 (μετά τη μεταμόσχευση) 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= διάστημα εμπιστοσύνης, CR= πλήρης ανταπόκριση, nCR= σχεδόν πλήρης ανταπόκριση, ITT= με πρόθεση θεραπείας, RR= Ποσοστό ανταπόκρισης, Bz=βορτεζομίμη, BzTDx=βορτεζομίμη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, TDx= θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη, PR= μερική ανταπόκριση, OR= λόγος πιθανοτήτων,

* Κύριο καταληκτικό σημείο

^a Ο λόγος των πιθανοτήτων για τα ποσοστά ανταπόκρισης βασίζεται στην εκτίμηση Mantel-Haenszel των κοινών λόγων πιθανοτήτων για στρωματοποιημένους πίνακες: τιμές-p σύμφωνα με τους ελέγχους Cochran Mantel-Haenszel.

Σημείωση: Λόγος πιθανοτήτων > 1 υποδηλώνει ένα πλεονέκτημα για την εισαγωγική θεραπεία που περιέχει Bz.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης (χορηγούμενης με ενδοφλέβια ένεση) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 1,3 mg/m²: μία τυχαιοποιημένη, συγκριτική μελέτη Φάσης III (APEX), έναντι δεξαμεθαζόνης (Dex) 669 ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί 1-3 σειρές θεραπείας και μια μελέτη ενός σκέλους Φάσης II, 202 ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα για τους οποίους είχαν προηγηθεί τουλάχιστον 2 σειρές θεραπείας και οι οποίοι παρουσίασαν επιδείνωση κατά την πιο πρόσφατη θεραπεία.

Στη μελέτη Φάσης III, η θεραπεία με βορτεζομίμη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, σημαντικά παρατεταμένη επιβίωση και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης, σε σχέση με τη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (βλέπε Πίνακα 14), σε όλους τους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς για τους οποίους είχε προηγηθεί 1 σειρά θεραπείας. Ως αποτέλεσμα μιας προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης, η ομάδα της δεξαμεθαζόνης διακόπηκε ύστερα από σύσταση της επιτροπής ελέγχου δεδομένων και σε όλους τους ασθενείς που ήταν τυχαιοποιημένοι στη δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στη συνέχεια βορτεζομίμη, ανεξάρτητα από την κατάσταση της ασθένειας. Εξαιτίας αυτής της πρώιμης αλλαγής στη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των επιζήσαντων ασθενών ήταν 8,3 μήνες. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της βορτεζομίμης τόσο για τους ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία όσο και για αυτούς που δεν ήταν ανθεκτικοί.

Από τους 669 ασθενείς που συμμετείχαν, οι 245 (37%) ήταν 65 ετών και άνω. Οι παράμετροι ανταπόκρισης όπως και ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου παρέμειναν σημαντικά καλύτεροι για τη βορτεζομίμη ανεξάρτητα από την ηλικία. Ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης όλες οι παράμετροι αποτελεσματικότητας (χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση καθώς και ποσοστό ανταπόκρισης) ήταν σημαντικά βελτιωμένοι στην ομάδα της βορτεζομίμης.

Στην ομάδα των ανθεκτικών ασθενών στη μελέτη Φάσης II, οι ανταποκρίσεις καθορίστηκαν από μία ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης και τα κριτήρια ανταπόκρισης ήταν αυτά της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν ήταν 17 μήνες (εύρος <1 έως 36+ μήνες). Η τιμή αυτή της επιβίωσης ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους 6 ως 9 μήνες διάμεσου χρόνου επιβίωσης που υπολόγιζαν οι κλινικοί σύμβουλοι-ερευνητές για ένα παρόμοιο πληθυσμό ασθενών. Σύμφωνα με την ανάλυση πολυμεταβλητών, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν ανεξάρτητο από τον τύπο του μυελώματος, την κατάσταση απόδοσης, το καθεστώς εξάλειψης του χρωμοσώματος 13, ή του αριθμού ή του τύπου των προηγούμενων

θεραπειών. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε 2 με 3 θεραπευτικές αγωγές σημείωσαν ποσοστό ανταπόκρισης 32% (10/32) και οι ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη λάβει περισσότερα από 7 θεραπευτικά σχήματα παρουσίασαν ποσοστό ανταπόκρισης 31% (21/67).

Πίνακας 14: Συνοπτικά αποτελέσματα έκβασης της νόσου από τις μελέτες Φάσης III (APEX) και Φάσης II

	Φάση III		Φάση III		Φάση III		Φάση II
	Όλοι οι ασθενείς		1 προηγούμενη θεραπεία		>1 προηγούμενη θεραπεία		≥ 2 προηγούμενες θεραπείες
Συμβάντα που σχετίζονται με το χρόνο	Bz n =333 ^a	Dex n =336 ^a	Bz n =132 ^a	Dex n =119 ^a	Bz n =200 ^a	Dex n =217 ^a	Bz n =202 ^a
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, ημέρες [95% CI]	189 ^β [148, 211]	106 ^β [86, 128]	212 ^δ [188, 267]	169 ^δ [105, 191]	148 ^β [129, 192]	87 ^β [84, 107]	210 [154, 281]
Επιβίωση 1 έτους, % [95% CI]	80 ^δ [74,85]	66 ^δ [59,72]	89 ^δ [82,95]	72 ^δ [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Βέλτιστη ανταπόκριση (%)	Bz n =315^γ	Dex n =312^γ	Bz n =128	Dex n =110	Bz n =187	Dex n =202	Bz n =193
CR	20 (6) ^β	2 (<1) ^β	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^β	5 (2) ^β	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^β	56 (18) ^β	57 (45) ^δ	29 (26) ^δ	64 (34) ^β	27 (13) ^β	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Διάρκεια διάρκειας Ημέρες (μήνες)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Χρόνος έως την ανταπόκριση CR + PR (ημέρες)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Πληθυσμός προς θεραπεία [Intent to Treat (ITT) population].

^β Τιμή-p από τη δοκιμή στρωμάτωσης log-rank. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγηθειών θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας, p < 0,0001

^γ Ο πληθυσμός που ανταποκρίθηκε περιλαμβάνει ασθενείς που είχαν μετρήσιμη νόσο πριν την έναρξη της θεραπείας και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

^δ Τιμή-p από τη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel χ-τετράγωνο προσαρμοσμένη για τους παράγοντες στρωμάτωσης. Η ανάλυση ανά αριθμό προηγηθειών θεραπειών αποκλείει στρωμάτωση για το ιστορικό θεραπείας.

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

CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Bz = βορτεζομίπη, Dex = δεξαμεθαζόνη

CR = πλήρης ανταπόκριση, nCR=σχεδόν πλήρης ανταπόκριση

PR = μερική ανταπόκριση, MR=ελάχιστη ανταπόκριση

Στη μελέτη Φάσης II, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν βέλτιστη ανταπόκριση στη θεραπεία με βορτεζομίπη σε μονοθεραπεία, μπορούσαν να λάβουν υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης σε συνδυασμό με βορτεζομίπη. Το πρωτόκολλο επέτρεπε σε ασθενείς να λάβουν δεξαμεθαζόνη αν είχαν μικρότερη από τη βέλτιστη ανταπόκριση στη χορήγηση βορτεζομίπης σε μονοθεραπεία. Ένας συνολικός αριθμός από 74 αξιολογήσιμους ασθενείς έλαβαν δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με βορτεζομίπη. Το 18% των ασθενών παρουσίασε ή είχε μια βελτιωμένη ανταπόκριση [MR (11%) ή PR (7%)] με τη συνδυαστική θεραπεία.

Κλινική αποτελεσματικότητα με υποδόρια χορήγηση της βορτεζομίμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα

Μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης III συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης της βορτεζομίμπης έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η μελέτη αυτή περιέλαβε 222 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν 1,3 mg/m² βορτεζομίμπης είτε μέσω υποδόριας είτε μέσω ενδοφλέβιας οδού για 8 κύκλους. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν μία βέλτιστη ανταπόκριση (λιγότερο από πλήρη ανταπόκριση – complete response [CR]) στη θεραπεία μόνο με βορτεζομίμπη μετά από 4 κύκλους, επετράπη να λάβουν 20 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως την ημέρα της χορήγησης της βορτεζομίμπης και την επόμενη ημέρα. Οι ασθενείς με αρχική περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2 ή με αριθμούς αιμοπεταλίων $<50.000/\mu\text{l}$ εξαιρέθηκαν. Συνολικά 218 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση.

Η μελέτη αυτή εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της μη κατωτερότητας για το ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR) μετά από 4 κύκλους με μόνο παράγοντα τη βορτεζομίμπη τόσο για την υποδόρια όσο και για την ενδοφλέβια χορήγηση, 42% και στις δύο ομάδες. Επιπλέον, τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που σχετίζονται με τη δευτερεύουσα ανταπόκριση και το χρόνο έως το συμβάν έδειξαν συνεπή αποτελέσματα για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Σύνοψη των αναλύσεων αποτελεσματικότητας που συνέκριναν την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση της βορτεζομίμπης

	Βορτεζομίμπη σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης		Βορτεζομίμπη σκέλος υποδόριας χορήγησης
Πληθυσμός υπό αξιολόγηση για την ανταπόκριση	n=73		n=145
Ποσοστό ανταπόκρισης σε 4 κύκλους n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)	0,00201	61 (42)
Τιμή-p ^a			
CR n (%)	6 (8)		9 (6)
PR n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR n (%)	4 (5)		9 (6)
Ποσοστό ανταπόκρισης σε 8 κύκλους n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)	0,0001	76 (52)
τιμή-p ^a			
CR n (%)	9 (12)		15 (10)
PR n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR n (%)	7 (10)		14 (10)
Πληθυσμός προς θεραπεία (ITT)^β	n=74		n=148
TTP, μήνες	9,4		10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)		(8,5, 11,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^γ		0,839 (0,564, 1,249)	
τιμή-p ^δ		0,38657	
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης, μήνες	8,0		10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)		(8,1, 10,8)
Λόγος κινδύνου(95% CI) ^γ		0,824 (0,574, 1,183)	
τιμή-p ^δ		0,295	
Συνολική επιβίωση στο 1 έτος (%)^ε	76,7		72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)		(63,1, 80,0)

^α Η τιμή-p είναι για την υπόθεση μη κατωτερότητας ότι το σκέλος της υποδόριας χορήγησης διατηρεί τουλάχιστον 60% του ποσοστού ανταπόκρισης στο βραχίονα της ενδοφλέβιας χορήγησης.

^β 222 άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη, 221 άτομα έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμη.

^γ Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox που προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^δ Η δοκιμασία log rank προσαρμόστηκε για παράγοντες διαστρωμάτωσης: σταδιοποίηση ISS και έναν αριθμό προηγούμενων γραμμών.

^ε Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης είναι 11,8 μήνες.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη (μελέτη DOXIL-MMY-3001)

Μία τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική μελέτη διενεργήθηκε σε 646 ασθενείς συγκρίνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν προηγούμενα λάβει τουλάχιστον 1 θεραπεία και που δεν υποτροπίασαν ενώ λάμβαναν θεραπεία με βάση τις ανθρακυκλίνες. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το TTP ενώ τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα OS και ORR (CR+PR), χρησιμοποιώντας τα κριτήρια Ευρωπαϊκής Ομάδας για το Αίμα και τη Μεταμόσχευση Μυελού (EBMT).

Μία ενδιάμεση ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου (βασισμένη στα 249 TTP γεγονότα) οδήγησε στην πρόωρη λήξη της μελέτης για την αποτελεσματικότητα. Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση έδειξε μία μείωση του κινδύνου TTP της τάξης του 45% (95 % CI: 29-57 %, $p < 0,0001$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Το διάμεσο TTP ήταν 6,5 μήνες για ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορτεζομίμη συγκριτικά με 9,3 μήνες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη. Τα αποτελέσματα αυτά, αν και δεν είναι τα οριστικά, αποτέλεσαν την τελική ανάλυση βάσει πρωτοκόλλου.

Η τελική ανάλυση για OS που πραγματοποιήθηκε μετά από παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 8,6 ετών δεν κατέδειξε σημαντική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση OS ήταν 30,8 μήνες (95% CI, 25,2-36,5 μήνες) για τους ασθενείς σε μονοθεραπεία με βορτεζομίμη και 33,0 μήνες (95% CI, 28,9-37,1 μήνες) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη.

Θεραπεία συνδυασμού βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη

Απουσία οποιασδήποτε απευθείας σύγκρισης βορτεζομίμης και βορτεζομίμης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με εξελισσόμενο πολλαπλούν μυέλωμα, διεξήχθη μία στατιστική ανάλυση κατά ζεύγη για να συγκρίνει τα αποτελέσματα από τον μη τυχαιοποιημένο σχεδιασμό συνδυασμού της βορτεζομίμης με δεξαμεθαζόνη (Φάσης II μελέτη ανοικτής ετικέτας MMY-2045), με αποτελέσματα που προέκυψαν έπειτα από σχεδιασμό μονοθεραπείας με βορτεζομίμη από διαφορετικές τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III (M34101-039 [APEX] και DOXIL MMY-3001) στην ίδια ένδειξη.

Η ανάλυση κατά ζεύγη είναι μία στατιστική μέθοδος στην οποία ασθενείς της θεραπευτικής ομάδας (π.χ. βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη) και ασθενείς της ομάδας σύγκρισης (π.χ. βορτεζομίμη) συγκρίνονται σε σχέση με συγχυτικούς παράγοντες που αντιστοιχούν σε μεμονωμένους ασθενείς. Κάτι τέτοιο ελαχιστοποιεί τις δράσεις των παρατηρούμενων συγχυτικών παραγόντων κατά τον υπολογισμό των θεραπευτικών δράσεων με χρήση μη τυχαιοποιημένων δεδομένων.

Ταυτοποιήθηκαν εκατόν είκοσι επτά ζεύγη ασθενών. Η ανάλυση έδειξε βελτιωμένο ORR (CR+PR) (λόγος πιθανοτήτων 3,769: 95% CI 2,045-6,947, $p < 0,001$), PFS (αναλογία κινδύνου 0,511: 95% CI 0,309-0,845, $p=0,008$), TTP (αναλογία κινδύνου 0,385: 95% CI 0,212-0,698: $p=0,001$) για τη βορτεζομίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βορτεζομίμη.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επανάληψη θεραπείας με βορτεζομίμη σε υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα.

Η μελέτη Φάσης II MMY-2036 (RETRIEVE) ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού, ενός σκέλους μελέτη που διεξήχθη για να προσδιορίσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της επανάληψης της θεραπείας με βορτεζομίμη. Εκατόν τριάντα ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών), με πολλαπλούν μυέλωμα

οι οποίοι είχαν στο παρελθόν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σ' ένα σχήμα που περιείχε βορτεζομίμη έλαβαν εκ νέου θεραπεία κατόπιν εξέλιξης της νόσου. Τουλάχιστον 6 μήνες μετά την προηγούμενη θεραπεία, η βορτεζομίμη ξεκίνησε με την τελευταία ανεκτή δόση των 1,3 mg/m² (n=93) ή ≤ 1,0 mg/m² (n=37) και χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε 3 εβδομάδες για μέγιστο διάστημα 8 κύκλων, είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, σύμφωνα με τη συνήθη φροντίδα. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βορτεζομίμη σε 83 ασθενείς στον Κύκλο 1 με επιπλέον 11 ασθενείς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη κατά την πορεία των κύκλων της εκ νέου θεραπείας με βορτεζομίμη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβεβαιωμένη καλύτερη ανταπόκριση στην επανάληψη της θεραπείας, όπως εκτιμάται από τα κριτήρια EBMΤ. Το συνολικά καλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (CR + PR), στην επανάληψη της θεραπείας σε 130 ασθενείς ήταν 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (MCL)

Η μελέτη LYM-3002 ήταν μία τυχαιοποιημένη, Φάσης III, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού βορτεζομίμης, ριτουξιμάμης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης (BzR-CAP, n=243) με εκείνες του συνδυασμού ριτουξιμάμης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (R-CHOP, n=244) σε ενήλικες ασθενείς με μη προθεραπευμένο MCL (Στάδιο II, III ή IV). Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας BzR-CAP έλαβαν βορτεζομίμη (1,3 mg/m², τις ημέρες 1, 4, 8, 11, περίοδος ανάπαυλας: ημέρες 12-21), ριτουξιμάμη 375 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1, κυκλοφωσφαμίδα 750 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1, δοξορουβικίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1 και πρεδνιζόνη 100 mg/m² από στόματος την ημέρα 1 έως την ημέρα 5 του κύκλου θεραπείας 21 ημερών με βορτεζομίμη. Για ασθενείς που εμφάνισαν τεκμηριωμένη ανταπόκριση για πρώτη φορά κατά τον κύκλο 6, χορηγήθηκαν δύο επιπρόσθετοι κύκλοι θεραπείας.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (TTP), τον χρόνο έως την επόμενη θεραπεία κατά του λεμφώματος (TNT), τη διάρκεια του διαστήματος χωρίς θεραπεία (TFI), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR/CRu), τη συνολική επιβίωση (OS) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά αναφοράς της νόσου ήταν γενικά καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 66 έτη, 74% ήταν άνδρες, 66% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και 32% ανήκαν στην Ασιατική φυλή, 69% των ασθενών είχαν θετική αναρρόφηση μυελού των οστών ή/και θετική βιοψία μυελού των οστών για MCL, 54% των ασθενών είχαν βαθμολογία Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (IPI) ≥ 3 και 76% είχαν νόσο Σταδίου IV. Η διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή = 17 εβδομάδες) και η διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση τιμή = 40 μήνες) ήταν συγκρίσιμες στα δύο σκέλη θεραπείας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 6 και στα δύο σκέλη θεραπείας, με 14% των ασθενών στην ομάδα BzR-CAP και 17% των ασθενών στην ομάδα R-CHOP να λαμβάνουν 2 επιπρόσθετους κύκλους. Η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες ολοκλήρωσαν τη θεραπεία, 80% στην ομάδα BzR-CAP και 82% στην ομάδα R-CHOP. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15:

Πίνακας 16: Αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη LYM-3002

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας	BzR-CAP	R-CHOP		
n: ασθενείς ITT	243	244		
Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (IRC) ^a				
Περιστατικά n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI) = 0,63 (0,50, 0,79)	
Διάμεση τιμή ^c (95% CI) (μήνες)	24,7 (19,8, 31,8)	14,4 (12, 16,9)	Τιμή-p ^d < 0,001	
Ποσοστό Ανταπόκρισης				
n: αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς	229	228		
Συνολική πλήρης ανταπόκριση (CR+CRu) ^{στ} , n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148, 2,481) Τιμή-p ^ς = 0,007	

Συνολική ακτινολογική ανταπόκριση (CR+CRu+PR) ^η , n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^ε (95% CI) = 1,428 (0,749, 2,722) Τιμή-p ^ς = 0,275
---	-------------	-------------	--

^α Με βάση την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Επιθεώρησης (IRC) (μόνο ακτινολογικά δεδομένα).

^β Η εκτίμηση του λόγου κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο Cox, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου. Λόγος κινδύνου < 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BzR-CAP.

^γ Με βάση τις εκτιμήσεις ορίου γινομένων των Kaplan-Meier.

^δ Με βάση τον έλεγχο λογαριθμικής σειράς, διαστρωματωμένο σύμφωνα με τον κίνδυνο IPI και το στάδιο της νόσου.

^ε Χρησιμοποιείται η εκτίμηση Mantel-Haenszel για τον συνήθη λόγο πιθανοτήτων για διαστρωματωμένους πίνακες, με τον κίνδυνο IPI και το Στάδιο της Νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης. Λόγος πιθανοτήτων (OR) > 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για την ομάδα BzR-CAP.

^{στ} Περιλαμβάνονται όλες οι CR+CRu, με βάση την IRC, τον μυελό των οστών και την LDH.

^ς Τιμή P από τον έλεγχο χ^2 των Cochran Mantel-Haenszel, με την IPI και το στάδιο της νόσου ως παράγοντες διαστρωμάτωσης.

^η Περιλαμβάνονται όλες οι ακτινολογικές CR+CRu+PR με βάση την IRC, ανεξάρτητα από την επικύρωση με βάση τον μυελό των οστών και την LDH

CR = Πλήρης Ανταπόκριση, CRu = μη επιβεβαιωμένη Πλήρης Ανταπόκριση, PR = Μερική Ανταπόκριση, CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, HR = Λόγος Κινδύνου, OR = Λόγος Πιθανοτήτων, ITT = Πρόθεση Για τη Θεραπεία

Η διάμεση PFS από την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 30,7 μήνες στην ομάδα BzR-CAP και 16,1 μήνες στην ομάδα R-CHOP (Λόγος Κινδύνου [HR] = 0,51, $p < 0,001$). Στατιστικά σημαντικό όφελος ($p < 0,001$) υπέρ της ομάδας θεραπείας BzR-CAP έναντι της ομάδας R-CHOP παρατηρήθηκε για τον TTP (διάμεση τιμή 30,5 έναντι 16,1 μηνών), τον TNT (διάμεση τιμή 44,5 έναντι 24,8 μηνών) και την TFI (διάμεση τιμή 40,6 έναντι 20,5 μηνών). Η διάμεση διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης ήταν 42,1 μήνες στην ομάδα BzR-CAP σε σύγκριση με τους 18 μήνες στην ομάδα R-CHOP. Η διάρκεια της συνολικής ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη κατά 21,4 μήνες στην ομάδα BzR-CAP (διάμεση τιμή 36,5 μήνες έναντι 15,1 μηνών στην ομάδα R-CHOP). Η τελική ανάλυση για την OS πραγματοποιήθηκε μετά από μία διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 82 μηνών. Η διάμεση OS ήταν 90,7 μήνες για την ομάδα BzR-CAP συγκριτικά με 55,7 μήνες στην ομάδα R-CHOP (HR=0,66; $p=0,001$). Η παρατηρηθείσα τελική διάμεση διαφορά στη OS μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας ήταν 35 μήνες.

Ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL)

Πραγματοποιήθηκε μία ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης I/II ώστε να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βορτεζομίμπης σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για Αμυλοείδωση ελαφράς αλύσου (AL). Δεν παρατηρήθηκαν νέα θέματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ειδικότερα η βορτεζομίμπη δεν επιδείνωσε τη βλάβη του οργάνου στόχου (καρδιά, νεφρός και ήπαρ). Σε μία διερευνητική ανάλυση για την αποτελεσματικότητα, αναφέρθηκε ποσοστό ανταπόκρισης 67,3% (συμπεριλαμβανομένου ποσοστού CR 28,6%) όπως μετρήθηκε με βάση την αιματολογική ανταπόκριση (M-πρωτεΐνη) σε 49 αξιολογήσιμους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τις μέγιστες επιτρεπτές δόσεις των 1,6 mg/m² μία φορά την εβδομάδα και 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα. Για αυτές τις κοορτές δόσεων, το συνδυασμένο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 88,1%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βορτεζομίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλούν μνέλωμα και το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μία Φάσης II, μονού σκέλους μελέτη της δραστηριότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής που πραγματοποιήθηκε από την Ογκολογική Ομάδα Παίδων (Children's Oncology Group) αξιολόγησε τη δράση της προσθήκης βορτεζομίμπης σε εκ νέου εισαγωγική χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με λεμφοειδείς κακοήθειες (με πρόδρομη B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία [ΟΛΛ] T-ΟΛΛ και με T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα [ΛΛ]). Ένα αποτελεσματικό εκ νέου εισαγωγικό χημειοθεραπευτικό σχήμα πολλαπλών παραγόντων χορηγήθηκε σε 3 μέρη. Το Bortezomib Accord χορηγήθηκε μόνο στα Μέρη 1 και 2 για την αποφυγή πιθανής αλληλεπικαλυπτόμενης τοξικότητας με τα συγχωρηγούμενα φάρμακα στο Μέρος 3.

Η πλήρης ανταπόκριση (CR) αξιολογήθηκε στο τέλος του Μέρους 1. Στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής εντός διαστήματος 18 μηνών από τη διάγνωση ($n = 27$) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 67% (95% CI: 46, 84) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 44% (95% CI: 26, 62). Στους ασθενείς με Β-ΟΛΛ με εμφάνιση της υποτροπής 18-36 μήνες από τη διάγνωση ($n = 33$) το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 79% (95% CI: 61, 91) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 73% (95% CI: 54, 85). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στους ασθενείς με Τ-ΟΛΛ με πρώτη υποτροπή ($n = 22$) ήταν 68% (95% CI: 45, 86) και το ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβάντων στους 4 μήνες ήταν 67% (95% CI: 42, 83). Τα αναφερόμενα δεδομένα αποτελεσματικότητας θεωρούνται αμφίβολα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη εντάχθηκαν 140 ασθενείς με ΟΛΛ ή ΛΛ, οι οποίοι αξιολογήθηκαν ως προς την ασφάλεια και η διάμεση ηλικία ήταν τα 10 έτη (εύρος 1 έως 26). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ανησυχητικά ευρήματα ως προς την ασφάλεια όταν το Bortezomib Accord προστέθηκε στο καθιερωμένο παιδιατρικό βασικό χημειοθεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης της πρόδρομης Β-ΟΛΛ. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (Βαθμός ≥ 3) παρατηρήθηκαν με υψηλότερη επίπτωση στο θεραπευτικό σχήμα που περιείχε Bortezomib Accord σε σύγκριση με μία ιστορική μελέτη ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε μόνο το βασικό σχήμα: στο Μέρος 1 περιφερική αισθητική νευροπάθεια (3% έναντι 0%), ειλεός (2,1% έναντι 0%) και υποξία (8% έναντι 2%). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με πιθανά επακόλουθα συμβάντα ή σχετικά με τα ποσοστά αποδρομής της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας σε αυτή τη μελέτη. Υψηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν, επίσης, για τις λοιμώξεις με Βαθμού ≥ 3 ουδετεροπενία (24% έναντι 19% στο Μέρος 1 και 22% έναντι 11% στο Μέρος 2), αυξημένη ALT (17% έναντι 8% στο Μέρος 2), υποκαλαιμία (18% έναντι 6% στο Μέρος 1 και 21% έναντι 12% στο Μέρος 2) και υπονατρίαμία (12% έναντι 5% στο Μέρος 1 και 4% έναντι 0 στο Μέρος 2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση δόσης 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m² σε 11 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και τιμές κάθαρσης κρεατινίνης υψηλότερες από 50 ml/min, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πρώτης δόσης βορτεζομίμπης ήταν 57 και 112 ng/ml, αντίστοιχα. Στις επακόλουθες δόσεις, οι μέσες μέγιστες παρατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονταν από 67 έως 106 ng/ml για τη δόση του 1,0 mg/m² και από 89 έως 120 ng/ml για τη δόση των 1,3 mg/m².

Μετά από ενδοφλέβια bolus ή υποδόρια ένεση δόσης 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ($n=14$ στην ομάδα της ενδοφλέβιας χορήγησης, $n=17$ στην ομάδα της υποδόριας χορήγησης), η συνολική συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης (AUC_{last}) ήταν ισοδύναμη για την υποδόρια και την ενδοφλέβια χορήγηση. Η C_{max} μετά από υποδόρια χορήγηση (20,4 ng/ml) ήταν χαμηλότερη από την ενδοφλέβια χορήγηση (223 ng/ml). Η μέση γεωμετρική αναλογία AUC_{last} ήταν 0,99 και 90% και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν 80,18% - 122,80%.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της βορτεζομίμπης κυμαινόταν από 1.659 λίτρα έως 3.294 λίτρα μετά από μεμονωμένη ή επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση δόσης του 1,0 mg/m² ή 1,3 mg/m² σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Αυτό υποδεικνύει ότι η βορτεζομίμπη κατανέμεται εκτεταμένα στους περιφερικούς ιστούς. Σε συγκεντρώσεις βορτεζομίμπης που κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 1,0 μg/ml, η *in vitro* σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι κατά μέσο όρο 82,9%. Το κλάσμα σύνδεσης της βορτεζομίμπης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν ήταν εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανθρώπινα cDNA-εκφραζόμενα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 κατέδειξαν ότι η βορτεζομίμπη μεταβολίζεται μέσω οξειδωσης από τα ένζυμα 3A4, 2C19 και 1A2 του κυτοχρώματος P450. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η αποκοπή του βορονικού οξέος για το σχηματισμό δύο μεταβολιτών που δεν περιέχουν βορονικό οξύ οι οποίοι στη συνέχεια υδροξυλιώνονται προς αρκετούς μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες της βορτεζομίμπης που δεν περιέχουν βορονικό οξύ είναι ανενεργοί ως αναστολείς του 26S πρωτεασώματος.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της απομάκρυνσης για τη βορτεζομίμη σε πολλαπλή δοσολογία κυμαινόταν από 40-193 ώρες. Η βορτεζομίμη απομακρύνεται ταχύτερα μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε σύγκριση με τις επακόλουθες δόσεις. Οι μέσες συνολικές καθάρσεις από το σώμα ήταν 102 και 112 l/h μετά από την πρώτη δόση για τις δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα, και κυμαίνονταν από 15 έως 32 l/h και 18 έως 32 l/h μετά από τις επακόλουθες δόσεις του 1,0 mg/m² και 1,3 mg/m², αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης I κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας, που περιέλαβε 61 ασθενείς κυρίως με συμπαγείς όγκους και με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας, σε δόσεις βορτεζομίμης που κυμάνθηκαν από 0,5 έως 1,3 mg/m².

Σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν μετέβαλλε την ομαλοποιημένη ως προς τη δόση AUC της βορτεζομίμης. Ωστόσο, οι μέσες ομαλοποιημένες ως προς τη δόση τιμές AUC αυξήθηκαν κατά περίπου 60% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παράγραφο 4.2, Πίνακα 6).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη διενεργήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων σταδίων οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) στις ακόλουθες ομάδες: Κανονική (CrCL $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², n=12), Ήπια (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), Μέτρια (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9), και Σοβαρή (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Συμπεριλήφθηκε επίσης στη μελέτη μια ομάδα αιμοκαθαρόμενων ασθενών (n=8) στους οποίους χορηγήθηκε δόση μετά την αιμοκάθαρση. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις των 0,7 έως 1,3 mg/m² βορτεζομίμης δύο φορές την εβδομάδα. Η έκθεση της βορτεζομίμης (AUC και C_{max} κανονικοποιημένης δόσης) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ όλων των ομάδων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικία

Η φαρμακοκινητική της βορτεζομίμης προσδιορίστηκε μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση 1,3 mg/m² δύο φορές την εβδομάδα σε 104 παιδιατρικούς ασθενείς (2-16 ετών) με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Σύμφωνα με μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, η κάθαρση της βορτεζομίμης αυξανόταν με την αύξηση της επιφάνειας του σώματος (BSA). Η γεωμετρική μέση τιμή (%CV) της κάθαρσης ήταν 7,79 (25%) L/hr/m², ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 834 (39%) L/m² και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής 100 (44%) ώρες. Μετά από διόρθωση για την επίδραση της BSA, άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και το φύλο δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της βορτεζομίμης. Η ομαλοποιημένη ως προς την BSA κάθαρση της βορτεζομίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βορτεζομίμη κατέδειξε ενδεχόμενη γονοτοξική δράση. Η βορτεζομίμη ήταν θετική για κλαστογόνο δράση (ρήξη χρωμοσωμικής δομής) στην *in vitro* ανάλυση για τη χρωμοσωμική ρήξη ωοθηκικών κυττάρων Κινέζικων χάμστερ (Chinese hamster ovary, CHO), με χαμηλές συγκεντρώσεις της τάξης των 3,125 µg/ml, που ήταν η χαμηλότερη συγκέντρωση η οποία αξιολογήθηκε. Η βορτεζομίμη δεν ήταν θετική κατά την δοκιμή μεταλλαξιογόνου δράσης *in vitro* (ανάλυση Ames) και στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε ποντίκια.

Οι μελέτες για την τοξικότητα στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν εμβρυϊκή θνησιμότητα κατά τη χορήγηση μητρικά τοξικών δόσεων, αλλά όχι άμεση εμβρυϊκή τοξικότητα σε

δόσεις κάτω των μητρικά τοξικών. Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονιμότητας αλλά οι ιστοί για την αναπαραγωγή έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια των μελετών γενικής τοξικότητας. Σε μία εξάμηνη μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές επιδράσεις στους όρχεις και στις ωθήκες. Για το λόγο αυτό, είναι πιθανό η βορτεζομίμη να επιδρά τόσο στη γυναικεία όσο και στην ανδρική γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Στις μελέτες πολλαπλών κύκλων γενικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, τα βασικά όργανα –στόχος που εξετάστηκαν, συμπεριλάμβαναν τη γαστρεντερική οδό, όπου παρατηρήθηκε έμετος και/ή διάρροια, τους αιμοποιητικούς και λεμφικούς ιστούς όπου παρατηρήθηκε κυτταροπενία περιφερικού αίματος, ατροφία λεμφοειδούς ιστού και αιμοποιητική υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, περιφερική νευροπάθεια σχετιζόμενη με τους άξονες των αισθητήριων νευρών (παρατηρήθηκε στους πιθήκους, στα ποντίκια και στους σκύλους) και ήπιες αλλαγές στους νεφρούς. Όλα αυτά τα όργανα-στόχος παρουσίασαν από μερική ως πλήρη αποκατάσταση μετά από διακοπή της θεραπείας.

Βάσει μελετών σε πειραματόζωα, η διείσδυση της βορτεζομίμης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού φαίνεται να είναι περιορισμένη, αν υφίσταται, και η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Καρδιαγγειακές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας σε πιθήκους και σκύλους έδειξαν ότι ενδοφλέβιες δόσεις περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση, στη βάση των mg/m², σχετίζονται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού, μείωση της συσταλτικότητας, υπόταση και θάνατο. Σε σκύλους, η μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα και η υπόταση ανταποκρίθηκαν σε οξεία παρέμβαση με θετικούς ινοτρόπους παράγοντες ή παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος. Επιπρόσθετα, σε μελέτες σε σκύλους, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στο διορθωμένο διάστημα QT.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση

Ενδοφλέβια χορήγηση

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση του διαλύματος μετά την ανασύσταση σε συγκέντρωση 1 mg/ml για 3 ημέρες στους 20°C-25°C, διατηρούμενο στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Υποδόρια χορήγηση

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση του διαλύματος 2,5 mg/ml μετά την ανασύσταση για 8 ώρες στους 20°C-25°C διατηρούμενο στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 6 ml, με γκρίζο πώμα από χλωροβουτύλιο και ασφάλεια από αλουμίνιο, με μπλε καπάκι, που περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 10 ml, με γκρίζο ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και ασφάλεια από αλουμίνιο, με κόκκινο καπάκι, που περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμπης.

Η κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Η βορτεζομίμπη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του Bortezomib Accord. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα.

Η άσηπτη τεχνική πρέπει να ακολουθείται αυστηρώς καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού του Bortezomib Accord καθώς το φάρμακο δεν περιέχει συντηρητικά.

Έχουν υπάρξει θανατηφόρες περιπτώσεις εσφαλμένης ενδορραχιαίας χορήγησης βορτεζομίμπης. Το Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση, ενώ το Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα προορίζεται για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Το Bortezomib Accord δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαία.

Οδηγίες για την ανασύσταση

Η ανασύσταση του Bortezomib Accord πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας.

Ενδοφλέβια ένεση

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο των 6 ml του Bortezomib Accord πρέπει να ανασυσταθεί προσεκτικά με 1 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), με τη χρήση μίας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διαλυτοποίηση της λυόφιλης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης. Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και άχρωμο, με τελικό pH μεταξύ 4 έως 7.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml του Bortezomib Accord πρέπει να ανασυσταθεί με προσεκτικά 3,5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) , με τη χρήση μίας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διαλυτοποίηση της λυόφιλης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης. Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και άχρωμο, με τελικό pH μεταξύ 4 έως 7. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Υποδόρια ένεση

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml του Bortezomib Accord πρέπει να ανασυσταθεί προσεκτικά με 1,4 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με τη χρήση μίας σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διαλυτοποίηση της λυοφιλοποιημένης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης. Το ανασυσταθέν διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές και άχρωμο, με τελικό pH μεταξύ 4 έως 7. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικώς για την ύπαρξη σωματιδίων και για αποχρωματισμό, προτού χορηγηθεί. Αν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Απόρριψη

Το Bortezomib Accord προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona, Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1019/002

EU/1/15/1019/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουλίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Ενδέχεται 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστή που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Πολωνία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (E421) και ενέσιμο ύδωρ.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο 1 ml

4 φιαλίδια 1 ml

1 φιαλίδιο 1,4 ml

4 φιαλίδια 1,4 ml

2,5 mg/1 ml

3,5 mg/1,4 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση: Δεν χρειάζεται αραίωση.

Ενδοφλέβια χρήση μόνο μετά από αραίωση.

Μπορεί να αποβεί θανατηφόρο εάν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών.

Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2,5 mg/1 ml

EU/1/15/1019/003-004

3,5 mg/1,4 ml

EU/1/15/1019/005-006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο

βορτεζομίμη

Υποδόρια (χωρίς αραίωση) ή ενδοφλέβια (μετά από αραίωση)

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2,5 mg/1 ml

3,5 mg/1,4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 1 mg****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg βορτεζομίμης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (E421)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

1 mg/φιαλίδιο

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

Μόνο για μία χρήση.

Μπορεί να αποβεί θανατηφόρο εάν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών.

Ενδοφλέβια χρήση: Προσθέστε 1 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 1 mg/ml.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1019/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 1 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμη
Μόνο ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για μία μόνο χρήση.

Μπορεί να αποβεί θανατηφόρο εάν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών.

Ενδοφλέβια χρήση: Προσθέστε 1 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 1 mg/ml.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ, 3,5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (E421).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

3,5 mg/φιαλίδιο

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Μόνο για μία χρήση.

Μπορεί να αποβεί θανατηφόρο εάν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών.

Υποδόρια χρήση: Προσθέστε 1,4 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 2,5 mg/ml.

Ενδοφλέβια χρήση: Προσθέστε 3,5 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 1 mg/ml.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1019/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 3,5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμη
Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3,5 mg/φιαλίδιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για μία μόνο χρήση.
Μπορεί να αποβεί θανατηφόρο εάν χορηγηθεί μέσω άλλων οδών.

Υποδόρια χρήση: Προσθέστε 1,4 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 2,5 mg/ml.

Ενδοφλέβια χρήση: Προσθέστε 3,5 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 1 mg/ml.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα βορτεζομίμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bortezomib Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bortezomib Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bortezomib Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Bortezomib Accord περιέχει τη δραστική ουσία βορτεζομίμη, έναν ‘αναστολέα πρωτεοσωμάτων’. Τα πρωτεοσωμάτια παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της λειτουργίας και της ανάπτυξης των κυττάρων. Παρεμβαίνοντας στη λειτουργία τους, η βορτεζομίμη μπορεί να εξολοθρεύσει τα καρκινικά κύτταρα.

Το Bortezomib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ενός καρκίνου του μυελού των οστών) σε ασθενείς μεγαλύτερους των 18 ετών:

- μόνο του ή σε συνδυασμό με τα φάρμακα πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη, για ασθενείς που η κατάστασή τους επιδεινώθηκε (εξέλιξη της νόσου) μετά από τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία και για τους οποίους η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δεν ήταν επιτυχής ή δεν είναι κατάλληλη.
- σε συνδυασμό με τα φάρμακα μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη νόσο τους και δεν είναι κατάλληλοι για υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- σε συνδυασμό με τα φάρμακα δεξαμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη μαζί με θαλιδομίδη, για τους ασθενείς των οποίων η νόσος δεν έχει υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία και πριν από τη λήψη υψηλής δόσης χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εισαγωγική θεραπεία).

Το Bortezomib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (ένας τύπος καρκίνου που προσβάλλει τους λεμφαδένες) σε ασθενείς 18 ετών και άνω σε συνδυασμό με τα φάρμακα ριτουξιμάμη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη, για ασθενείς με μη προθεραπευμένη νόσο που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

Μη χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βορτεζομίμη, στο βόριο ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε ορισμένα σοβαρά πνευμονικά ή καρδιακά προβλήματα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που σας συμβαίνει κάποιο από τα ακόλουθα:

- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων ή λευκοκυττάρων
- προβλήματα αιμορραγίας και/ή χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας
- διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία ή έμετος
- λιποθυμία, ζάλη ή τάση για λιποθυμία στο παρελθόν
- προβλήματα με τους νεφρούς σας
- μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας
- μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή πόνους στα χέρια ή στα πόδια (νευροπάθεια) στο παρελθόν
- προβλήματα με την καρδιά ή την αρτηριακή σας πίεση
- δύσπνοια ή βήχας
- σπασμοί
- έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξαπλωμένος σε όλο το σώμα)
- συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου όπως επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, απώλεια ή διαταραχή της όρασης και βράχυνση της αναπνοής
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια της όρασης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου και ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση.

Πρέπει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord για να ελέγχετε τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας.

Εάν πάσχετε από λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα και σας χορηγείται το φάρμακο ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με Bortezomib Accord, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν πιστεύετε ότι έχετε τώρα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη ηπατίτιδας. Σε κάποιες περιπτώσεις, ασθενείς που είχαν στο παρελθόν ηπατίτιδα B μπορεί να επανεμφανίσουν ηπατίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Εάν έχετε ιστορικό λοίμωξης ηπατίτιδας B, θα εξεταστείτε προσεκτικά από τον γιατρό σας για σημεία ενεργού ηπατίτιδας B.

Πρέπει να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών για όλα τα φάρμακα που λαμβάνονται σε συνδυασμό με το Bortezomib Accord για πληροφορίες που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Bortezomib Accord. Όταν χρησιμοποιείται θαλιδομίδη, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους και τις προϋποθέσεις πρόληψης κύησης (βλέπε Κύηση και θηλασμός σε αυτή την παράγραφο).

Παιδιά και έφηβοι

Το Bortezomib Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τους επηρεάσει το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Bortezomib Accord

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- κετοконаζόλη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- ριτοναβίρη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη ή άλλες καταστάσεις
- από στόματος αντιδιαβητικά

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Bortezomib Accord αν είστε έγκυος, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θέλετε να καταψύξετε τα ωάρια σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οι άνδρες δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί κατά τη χρήση του Bortezomib Accord και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θέλετε να διατηρήσετε το σπέρμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά το διάστημα που χρησιμοποιείτε το Bortezomib Accord. Συζητήστε με το γιατρό σας τότε είναι ασφαλές να ξεκινήσετε το θηλασμό μετά το τέλος της θεραπείας σας.

Η θαλιδομίδη προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυϊκό θάνατο. Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη πρέπει να ακολουθήσετε το πρόγραμμα πρόληψης κύησης για τη θαλιδομίδη (βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για τη θαλιδομίδη).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Bortezomib Accord μπορεί να προκαλέσει κόπωση, ζάλη, λιποθυμία ή θαμπή όραση. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα αν έχετε τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να είστε προσεκτικοί ακόμη και αν δεν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση του Bortezomib Accord βάσει του ύψους και του σωματικού βάρους σας (επιφάνεια σώματος). Η συνήθης αρχική δόση του Bortezomib Accord είναι 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και το συνολικό αριθμό των κύκλων θεραπείας, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, την εμφάνιση συγκεκριμένων παρενεργειών και των καταστάσεων που συνυπάρχουν (π.χ. ηπατικά προβλήματα).

Εξελισσόμενο πολλαπλούν μνέλωμα

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μόνο του, θα λάβετε 4 δόσεις Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια τις ημέρες 1, 4, 8, και 11 και ακολουθείτε μία 10ήμερη «περίοδο ανάπαυσης» στην οποία διακόπτεται η θεραπεία. Αυτή η περίοδος 21 ημερών (3 εβδομάδες) αντιστοιχεί σε έναν θεραπευτικό κύκλο. Μπορεί να λάβετε μέχρι και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Πιθανά να σας δοθεί Bortezomib Accord μαζί με τα φάρμακα πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως κύκλο θεραπείας 21 ημερών και την πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη 30 mg/m² την ημέρα 4 του θεραπευτικού κύκλου διάρκειας 21 ημερών του Bortezomib Accord ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από την ένεση του Bortezomib Accord.

Μπορείτε να λάβετε έως και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με τη δεξαμεθαζόνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως ένα κύκλο θεραπείας των 21 ημερών και τη δεξαμεθαζόνη 20 mg που θα χορηγείται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 του κύκλου θεραπείας του Bortezomib Accord των 21 ημερών.

Μπορείτε να λάβετε έως και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μνέλωμα

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το πολλαπλούν μυέλωμα και **δεν είστε** κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θα λάβετε το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα: μελφαλάνη και πρεδνιζόνη.

Σε αυτήν την περίπτωση, η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 42 ημέρες (6 εβδομάδες). Θα λάβετε 9 κύκλους θεραπείας (54 εβδομάδες).

- Στους κύκλους 1 έως 4, το Bortezomib Accord χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32.
- Στους κύκλους 5 έως 9, το Bortezomib Accord χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 22 και 29.

Η μελφαλάνη (9 mg/m^2) και η πρεδνιζόνη (60 mg/m^2) χορηγούνται και οι δύο από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3 και 4 της πρώτης εβδομάδας του κάθε κύκλου.

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το πολλαπλούν μυέλωμα, και **είστε** κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια σε συνδυασμό με τα φάρμακα δεξαμεθαζόνη, ή δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη, ως εισαγωγική θεραπεία.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως κύκλο θεραπείας 21 ημερών και τη δεξαμεθαζόνη 40 mg από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας του Bortezomib Accord των 21 ημερών. Θα λάβετε 4 κύκλους (12 εβδομάδες).

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 28 ημέρες (4 εβδομάδες).

Η δεξαμεθαζόνη 40 mg χορηγείται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών με Bortezomib Accord. Η θαλιδομίδη χορηγείται από στόματος ημερησίως σε 50 mg έως την ημέρα 14 του πρώτου κύκλου και σε περίπτωση ανοχής η δόση της θαλιδομίδης αυξάνεται στα 100 mg τις ημέρες 15-28 και πιθανά να αυξηθεί περαιτέρω στα 200 mg ημερησίως από τον δεύτερο κύκλο και έπειτα.

Μπορεί να λάβετε μέχρι 6 κύκλους (24 εβδομάδες).

Μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια σε συνδυασμό με τα φάρμακα ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη.

Το Bortezomib Accord χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια τις ημέρες 1, 4, 8 και 11, ακολουθούμενο από μία «περίοδο ανάπαυσης» χωρίς θεραπεία. Η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 21 ημέρες (3 εβδομάδες). Μπορεί να λάβετε μέχρι 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Τα ακόλουθα φάρμακα χορηγούνται την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 21 ημερών με Bortezomib Accord ως ενδοφλέβιες εγχύσεις:

Ριτουξιμάμπη σε δόση 375 mg/m^2 , κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 750 mg/m^2 και δοξορουβικίνη σε δόση 50 mg/m^2 .

Η πρεδνιζόνη χορηγείται από στόματος σε δόση 100 mg/m^2 τις ημέρες 1, 2, 3, 4 και 5 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Πώς χορηγείται το Bortezomib Accord

Το Bortezomib Accord θα χορηγηθεί από έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για υποδόρια χρήση (με ένεση κάτω από το δέρμα) και, μετά την αραίωση, επίσης για ενδοφλέβια χρήση (με ένεση εντός φλέβας). Η ένεση σε φλέβα είναι γρήγορη και

διαρκεί 3 έως 5 δευτερόλεπτα. Η ένεση κάτω από το δέρμα γίνεται είτε στους μηρούς είτε στην κοιλιά.

Εάν σας χορηγηθεί περισσότερο Bortezomib Accord

Καθώς αυτό το φάρμακο σας έχει δοθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί περισσότερο από όσο πρέπει. Στο απίθανο ενδεχόμενο της υπερδοσολογίας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord για πολλαπλούν μυέλωμα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή αδυναμία
- σύγχυση, απώλεια ή διαταραχή της όρασης, τύφλωση, σπασμούς, κεφαλαλγία
- βράχυνση της αναπνοής, οίδημα των κάτω άκρων ή αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, υψηλή αρτηριακή πίεση, κόπωση, λιποθυμία
- βήχα και δυσκολία στην αναπνοή ή αίσθημα σύσφιξης του θώρακα

Η θεραπεία με το Bortezomib Accord μπορεί πολύ συχνά να προκαλέσει μείωση των αριθμών των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων, καθώς και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Συνεπώς, πρέπει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord για να ελέγχετε τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας. Μπορεί να παρουσιάσετε μείωση στον αριθμό των:

- αιμοπεταλίων, το οποίο μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς στις μελανιές ή σε αιμορραγία χωρίς εμφανή τραυματισμό (π.χ., αιμορραγία από το έντερο, το στομάχι, το στόμα και τα ούλα σας ή αιμορραγία στον εγκέφαλο ή αιμορραγία από το ήπαρ).
- ερυθροκυττάρων, που μπορεί να προκαλέσει αναιμία, με συμπτώματα όπως κόπωση και χλωμάδα
- λευκοκυττάρων, που μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη.

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε αναφέρονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ευαισθησία, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στο δέρμα ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια λόγω βλάβης των νεύρων
- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων ή των λευκοκυττάρων (βλέπε παραπάνω)
- Πυρετός
- Αδιαθεσία (ναυτία) ή έμετος, απώλεια όρεξης
- Δυσκοιλιότητα με ή χωρίς μετεωρισμό (μπορεί να είναι σοβαρή)
- Διάρροια: εάν παρουσιαστεί, είναι σημαντικό να πιείτε περισσότερο νερό από αυτό που πίνετε συνήθως. Ο γιατρός μπορεί να σας δώσει κάποιο άλλο φάρμακο για να ελέγξει τη διάρροια
- Κόπωση, αίσθηση αδυναμίας
- Μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλή πίεση αίματος, ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος σε όρθια θέση που μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία
- Υψηλή πίεση αίματος
- Μειωμένη λειτουργία των νεφρών σας

- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα γενικής αδιαθεσίας, πόνος, ίλιγγος, τάση λιποθυμίας, αίσθημα αδυναμίας ή απώλεια αισθήσεων
- Ρίγος
- Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας, λοιμώξεων του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις από μύκητες, βήχας με φλέγμα, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- Έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξαπλωμένος σε όλο το σώμα)
- Πόνοι στο θώρακα ή βραχύτητα της αναπνοής κατά την άσκηση
- Διάφορες μορφές εξανθήματος
- Κνησμός (φαγούρα) του δέρματος, εξογκώματα στο δέρμα ή ξηροδερμία
- Κοκκίνισμα του προσώπου ή μικρά σπασμένα τριχοειδή αγγεία
- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Αφυδάτωση
- Αίσθημα καύσου στο πίσω μέρος του στέρνου, μετεωρισμός, ρέψιμο, τυμπανισμός, πόνος στο στομάχι, αιμορραγία από το έντερό σας ή από το στομάχι
- Μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας
- Ερεθισμός στο στόμα ή στα χείλη, ξηροστομία, έλκη στο στόμα ή πόνος στο λαιμό
- Απώλεια βάρους, απώλεια γεύσης
- Μυϊκές συσπάσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα
- Θαμπή όραση
- Λοίμωξη του εξωτερικού στρώματος του ματιού και της εσωτερικής επιφάνειας των βλεφάρων (επιπεφυκίτιδα)
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Δυσκολία ή προβλήματα στον ύπνο, εφίδρωση, άγχος, αλλαγές της διάθεσης, καταθλιπτική διάθεση, ανησυχία ή διέγερση, μεταβολές της ψυχικής σας κατάστασης, αποπροσανατολισμός
- Οίδημα στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου γύρω από τα μάτια και άλλα μέρη του σώματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή, πόνος στο στήθος, δυσφορία στο στήθος, αυξημένος ή μειωμένος καρδιακός ρυθμός
- Δυσλειτουργία των νεφρών σας
- Φλεγμονή σε φλέβα, θρόμβοι αίματος στις φλέβες και τους πνεύμονές σας
- Προβλήματα με την πήξη του αίματος
- Ανεπαρκής κυκλοφορία
- Φλεγμονή του τοιχώματος γύρω από την καρδιά σας ή υγρό γύρω από την καρδιά σας
- Λοιμώξεις που περιλαμβάνουν ουρολοίμωξη, γρίπη, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα, λοίμωξη των αυτιών και κυτταρίτιδα
- Αίμα στα κόπρανα, ή αιμορραγία από βλεννογόνους, π.χ. το στόμα, τον κόλπο
- Διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου
- Παράλυση, επιληπτικές κρίσεις, πτώση, διαταραχές της κίνησης, μη φυσιολογική αίσθηση ή μεταβολή σε αίσθηση ή μειωμένη αίσθηση (αφή, ακοή, γεύση, όσφρηση), διαταραχή της προσοχής, τρέμουλο, δεσμιδώσεις
- Αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής των αρθρώσεων στα δάκτυλα των χεριών, των ποδιών και τη σιαγόνα
- Διαταραχές που επηρεάζουν τους πνεύμονές σας, εμποδίζοντας το σώμα σας να πάρει αρκετό οξυγόνο. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα, λαχάνιασμα χωρίς άσκηση, αναπνοή που γίνεται ρηχή, δύσκολη ή σταματά, συριγμό (σφύριγμα)
- Λόξιγγας, διαταραχές του λόγου
- Παραγωγή αυξημένης ή μειωμένης ποσότητας ούρων (λόγω βλάβης στους νεφρούς), επώδυνη διέλευση των ούρων ή αίμα/πρωτεΐνες στα ούρα, κατακράτηση υγρών
- Μεταβολή των επιπέδων συνείδησης, σύγχυση, διαταραχή ή απώλεια μνήμης
- Υπερευαισθησία
- Απώλεια ακοής, κώφωση ή εμβόες στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Ορμονική ανωμαλία που πιθανά να επηρεάσει την απορρόφηση άλατος και νερού

- Υπερδραστήριος θυρεοειδής αδένας
- Ανικανότητα να παραχθεί επαρκής ινσουλίνη ή αντίσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της ινσουλίνης
- Ερεθισμός ή φλεγμονή των ματιών, υπερβολικά υγρά μάτια, πόνος στα μάτια, ξηρότητα στα μάτια, λοιμώξεις των ματιών, οξίδιο στο βλέφαρο (χαλάζιο), κόκκινα και πρησμένα βλέφαρα, έκκριμα από τα μάτια, μη φυσιολογική όραση, αιμορραγία των ματιών
- Διόγκωση των λεμφαδένων σας
- Δυσκαμψία άρθρωσης ή των μυών, αίσθηση βάρους, πόνος στη βουβωνική σας χώρα.
- Απώλεια τριχών και μη φυσιολογική υφή τριχών
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Ερυθρότητα ή πόνος στην θέση ένεσης
- Πόνος στο στόμα
- Λοιμώξεις ή φλεγμονές του στόματος, έλκη στο στόμα, τον οισοφάγο, το στομάχι και τα έντερα, μερικές φορές σχετιζόμενα με πόνο ή αιμορραγία, κακή λειτουργία του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης), δυσφορία στην κοιλιά ή τον οισοφάγο, δυσκολία στην κατάποση, αίμα στον έμετο
- Δερματικές λοιμώξεις
- Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις
- Οδοντική λοίμωξη
- Φλεγμονή του παγκρέατος, απόφραξη του χοληδόχου πόρου
- Πόνος στα γεννητικά όργανα, πρόβλημα στην επίτευξη στύσης
- Αυξημένο σωματικό βάρος
- Δίψα
- Ηπατίτιδα
- Διαταραχές που σχετίζονται με το σημείο της ένεσης ή τη συσκευή της ένεσης
- Δερματικές αντιδράσεις και διαταραχές (οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή), έλκη του δέρματος
- Μελανιές, πτώσεις και τραυματισμοί
- Φλεγμονή ή αιμορραγία των αιμοφόρων αγγείων που μπορεί να εμφανιστεί ως μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες (συνήθως στα πόδια) έως μεγάλες περιοχές που μοιάζουν με μελανιές κάτω από το δέρμα ή τους ιστούς
- Καλοήθειες κύστες
- Μια σοβαρή, αναστρέψιμη εγκεφαλική κατάσταση που περιλαμβάνει επιληπτικές κρίσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση, πονοκεφάλους, κόπωση, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Καρδιακά προβλήματα που περιλαμβάνουν καρδιακή προσβολή, στηθάγχη
- Σοβαρή φλεγμονή των νεύρων, η οποία μπορεί να προκαλέσει παράλυση και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο Guillain-Barré)
- Έξαψη
- Δυσχρωμία των φλεβών
- Φλεγμονή του νωτιαίου μυελού
- Προβλήματα με το αυτί σας, αιμορραγία από το αυτί σας
- Υποδραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένος σας
- Σύνδρομο Budd–Chiari (τα κλινικά συμπτώματα που προκαλούνται από την απόφραξη των ηπατικών φλεβών)
- Μεταβολές ή μη φυσιολογική εντερική λειτουργία
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο
- Κίτρινος χρωματισμός των ματιών και του δέρματος (ίκτερος)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ) σημεία της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή σφίξιμο στο στήθος, και/ή αίσθηση ζάλης/λιποθυμίας, σοβαρή φαγούρα στο δέρμα ή διογκωμένες προεξοχές στο δέρμα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του φάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση, κατάρρευση

- Διαταραχές του μαστού
- Κολπικές εκκρίσεις
- Διόγκωση των γεννητικών οργάνων
- Μειωμένη ανοχή στην κατανάλωση οινοπνεύματος
- Απίσχυανση, απώλεια σωματικού βάρους
- Αυξημένη όρεξη
- Συρίγγιο
- Υγρό σε άρθρωση
- Κύστεις στο περίβλημα των αρθρώσεων (κύστεις του αρθρικού υμένα)
- Κάταγμα
- Διάσπαση των μυϊκών ινών που οδηγεί σε άλλες επιπλοκές
- Διόγκωση του ήπατος, αιμορραγία από το ήπαρ
- Καρκίνος των νεφρών
- Δερματική κατάσταση που μοιάζει με ψωρίαση
- Καρκίνος του δέρματος
- Ωχρότητα του δέρματος
- Αύξηση των αιμοπεταλίων ή των πλασματοκυττάρων (ένα είδος λευκοκυττάρων) στο αίμα
- Θρόμβος αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)
- Μη φυσιολογική αντίδραση σε μεταγγίσεις αίματος
- Μερική ή ολική απώλεια της όρασης
- Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία
- Εκροή σάλιου από το στόμα
- Μάτια που προεξέχουν
- Ευαισθησία στο φως
- Γρήγορη αναπνοή
- Πόνος στο ορθό
- Πέτρες στη χολή
- Κήλη
- Τραυματισμοί
- Εύθραυστα ή αδύναμα νύχια
- Μη φυσιολογικά αποθέματα πρωτεΐνης σε ζωτικά όργανά σας
- Κώμα
- Εντερικά έλκη
- Πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων
- Θάνατος

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε αναφέρονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πνευμονία
- Απώλεια όρεξης
- Ευαισθησία, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στο δέρμα ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια λόγω βλάβης των νεύρων
- Ναυτία και έμετος
- Διάρροια
- Έλκη στο στόμα
- Δυσκοιλιότητα
- Μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά
- Απώλεια τριχών και μη φυσιολογική υφή τριχών
- Κόπωση, αίσθηση αδυναμίας
- Πυρετός

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξαπλωμένος σε όλο το σώμα)
- Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα
- Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις
- Λοιμώξεις του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, βήχας με φλέγμα, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη
- Λοιμώξεις από μύκητες
- Υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- Ανικανότητα να παραχθεί επαρκής ινσουλίνη ή αντίσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της ινσουλίνης
- Κατακράτηση υγρών
- Δυσκολία ή προβλήματα στον ύπνο
- Απώλεια συνείδησης
- Μεταβολή των επιπέδων συνείδησης, σύγχυση
- Αίσθηση ζάλης
- Αυξημένος καρδιακός ρυθμός, υψηλή αρτηριακή πίεση, εφίδρωση
- Μη φυσιολογική όραση, θαμπή όραση
- Καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή, πόνος στο στήθος, δυσφορία στο στήθος, αυξημένος ή μειωμένος καρδιακός ρυθμός
- Υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος σε όρθια θέση που μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία
- Δύσπνοια κατά την άσκηση
- Βήχας
- Λόξυγκας
- Εμβοές στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Αιμορραγία από το έντερό σας ή από το στομάχι
- Αίσθημα καύσου
- Πόνος στο στομάχι, μετεωρισμός
- Δυσκολία στην κατάποση
- Λοίμωξη ή φλεγμονή στο στομάχι και τα έντερα
- Πόνος στο στομάχι
- Ερεθισμός στο στόμα ή στα χείλη, πόνος στο λαιμό
- Μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας
- Κνησμός (φαγούρα) του δέρματος
- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Εξάνθημα
- Μυϊκοί σπασμοί
- Ουρολοίμωξη
- Πόνος στα άκρα
- Οίδημα στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου γύρω από τα μάτια και άλλα μέρη του σώματος
- Ρίγος
- Ερυθρότητα και πόνος στη θέση ένεσης
- Αίσθημα γενικής αδιαθεσίας
- Απώλεια βάρους
- Αύξηση βάρους

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Ηπατίτιδα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση) σημεία της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή σφίξιμο στο στήθος, και/ή αίσθηση ζάλης/λιποθυμίας, σοβαρή φαγούρα στο δέρμα ή διογκωμένες προεξοχές στο δέρμα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση, κατάρρευση
- Διαταραχές της κίνησης, παράλυση, δεσμιδώσεις

- Τλιγγος
- Απώλεια ακοής, κώφωση
- Διαταραχές που επηρεάζουν τους πνεύμονές σας, εμποδίζοντας το σώμα σας να πάρει αρκετό οξυγόνο. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα, λαχάνιασμα χωρίς άσκηση, αναπνοή που γίνεται ρηχή, δύσκολη ή σταματά, συριγμός
- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας
- Κίτρινος χρωματισμός των ματιών και του δέρματος (ίκτερος)
- Οξίδιο στο βλέφαρο (χαλάζιο), κόκκινα και πρησμένα βλέφαρα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Θρόμβος αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)
- Σοβαρή φλεγμονή των νευρών, η οποία μπορεί να προκαλέσει παράλυση και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο Guillain-Barre)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Bortezomib Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη λήξη ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος σε συγκέντρωση 1 mg/ml έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 20°C-25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Το Bortezomib Accord προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bortezomib Accord

- η δραστική ουσία είναι η βορτεζομίμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml ή 1,4 ml ενέσιμου διαλύματος το οποίο περιέχει 2,5 mg ανά ml βορτεζομίμης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).
- τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη (E421) και το ενέσιμο ύδωρ.

Ενδοφλέβια χρήση:

μετά την αραίωση, 1 ml ενέσιμου διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 1 mg βορτεζομίμης.

Υποδόρια χρήση:

1 ml ενέσιμου διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης.

Εμφάνιση του Bortezomib Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Bortezomib Accord ενέσιμο διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο με γκρι καπάκι από καουτσούκ και ασφάλεια από αλουμίνιο, που περιέχει 1 ml διαλύματος.

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο με κόκκινο καπάκι από καουτσούκ και ασφάλεια από αλουμίνιο, που περιέχει 1,4 ml διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας

1 φιαλίδιο του 1 ml

4 φιαλίδια του 1 ml

1 φιαλίδιο των 1,4 ml

4 φιαλίδια των 1,4 ml

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona

s/n, Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Ισπανία

Παρασκευαστής:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice

Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <ημερομηνία>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημείωση: Το Bortezomib Accord είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του φαρμάκου. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα. Έγκυες γυναίκες μέλη του προσωπικού δεν θα πρέπει να χειρίζονται αυτό το φάρμακο.

Η ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΩΣ ΚΑΘ' ΟΛΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΤΟΥ BORTEZOMIB ACCORD ΚΑΘΩΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ.

Το Bortezomib 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ Ή ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ. Μη χορηγείτε μέσω άλλων οδών. Η ενδορραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει σε θάνατο.

1. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ

- 1.1 **Προετοιμασία του φιαλιδίου των 2,5 mg/1 ml: προσθέστε 1,6 ml** ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο που περιέχει το Bortezomib Accord.
Προετοιμασία του φιαλιδίου των 3,5 mg/1,4 ml: προσθέστε 2,2 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο που περιέχει το Bortezomib Accord.
Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος θα είναι 1 mg/ml. Το διάλυμα θα είναι διαυγές και άχρωμο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα επιπλέον 0,1 ml. Κατά συνέπεια, κάθε φιαλίδιο 1 ml και 1,4 ml περιέχει 2,75 mg και 3,75 mg βορτεζομίμης αντίστοιχα.

- 1.2 Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί. Βεβαιωθείτε ότι η σωστή δόση χορηγείται για την ενδοφλέβια οδό χορήγησης (1 mg/ml).

Το αραιωμένο διάλυμα δεν περιέχει συντηρητικά και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 20°C-25°C. Ο συνολικός χρόνος φύλαξης για το αραιωμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες πριν από τη χορήγηση. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Δεν είναι απαραίτητη η προστασία από το φως για το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ

- 2.1 Αφού γίνει η αραιώση, αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα του αραιωμένου διαλύματος σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση, με βάση την Περιοχή Επιφάνειας Σώματος του ασθενούς.
- 2.2 Επιβεβαιώστε τη δόση και τη συγκέντρωση στη σύριγγα πριν από τη χρήση (ελέγξτε ότι η σύριγγα φέρει την επισήμανση για ενδοφλέβια χορήγηση).
- 2.3 Χορηγήστε το διάλυμα με ενδοφλέβια bolus ένεση 3-5 δευτερολέπτων μέσω ενός περιφερικού ή κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα σε μία φλέβα.
- 2.4 Γεμίστε για έκπλυση τον περιφερικό ή ενδοφλέβιο καθετήρα με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

3. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ

- 3.1 Το ενέσιμο διάλυμα Bortezomib Accord είναι έτοιμο για χρήση όταν χορηγείται υποδόρια. Η συγκέντρωση του διαλύματος είναι 2,5 mg/ml. Το διάλυμα είναι άχρωμο διαυγές.
- 3.2 Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί. Βεβαιωθείτε ότι η σωστή δόση χορηγείται για την ενδοφλέβια οδό χορήγησης (2,5 mg/ml).
- 3.3 Το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αναρρόφηση της κατάλληλης ποσότητας διαλύματος.
- 3.4 Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και κατά τη διάρκεια της χορήγησης δεν είναι απαραίτητο να προστατεύεται το προϊόν από το φως.

4. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ

- 4.1 Αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση, με βάση την Περιοχή Επιφάνειας Σώματος του ασθενούς.
- 4.2 Επιβεβαιώστε τη δόση και τη συγκέντρωση στη σύριγγα πριν από τη χρήση (ελέγξτε ότι η σύριγγα φέρει την επισήμανση για υποδόρια χορήγηση).
- 4.3 Χορηγήστε το διάλυμα υποδόρια, υπό γωνία 45-90°.
- 4.4 Το ανασυσταθέν διάλυμα χορηγείται υποδόρια μέσω των μηρών (αριστερού ή δεξιού) ή της κοιλιάς (αριστερά ή δεξιά).
- 4.5 Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται για τις διαδοχικές ενέσεις.
- 4.6 Εάν συμβούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την υποδόρια χορήγηση του Bortezomib Accord, είτε μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα Bortezomib Accord (1 mg/ml αντί για 2,5 mg/ml), είτε συστήνεται αλλαγή σε ενδοφλέβια ένεση.

5. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και το υπόλειμμα του διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
βορτεζομίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bortezomib Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Bortezomib Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bortezomib Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Bortezomib Accord περιέχει τη δραστική ουσία βορτεζομίμπη, έναν ‘αναστολέα πρωτεοσωμάτων’. Τα πρωτεοσωμάτια παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της λειτουργίας και της ανάπτυξης των κυττάρων. Παρεμβαίνοντας στη λειτουργία τους, η βορτεζομίμπη μπορεί να εξολοθρεύσει τα καρκινικά κύτταρα.

Το Bortezomib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος (ενός καρκίνου του μυελού των οστών) σε ασθενείς μεγαλύτερους των 18 ετών:

- μόνο του ή σε συνδυασμό με τα φάρμακα πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη, για ασθενείς που η κατάστασή τους επιδεινώθηκε (εξέλιξη της νόσου) μετά από τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία και για τους οποίους η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων δεν ήταν επιτυχής ή δεν είναι κατάλληλη.
- σε συνδυασμό με τα φάρμακα μελφαλάνη και πρεδνιζόνη για ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη νόσο τους και δεν είναι κατάλληλοι για υψηλή δόση χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- σε συνδυασμό με τα φάρμακα δεξαμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη μαζί με θαλιδομίδη, για τους ασθενείς των οποίων η νόσος δεν έχει υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία και πριν από τη λήψη υψηλής δόσης χημειοθεραπείας με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εισαγωγική θεραπεία).

Το Bortezomib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (ένας τύπος καρκίνου που προσβάλλει τους λεμφαδένες) σε ασθενείς 18 ετών και άνω σε συνδυασμό με τα φάρμακα ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη, για ασθενείς με μη προθεραπευμένη νόσο που δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

Μη χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βορτεζομίμπη, στο βόριο ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε ορισμένα σοβαρά πνευμονικά ή καρδιακά προβλήματα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που σας συμβαίνει κάποιο από τα ακόλουθα:

- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων ή λευκοκυττάρων
- προβλήματα αιμορραγίας και/ή χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα σας
- διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία ή έμετος
- λιποθυμία, ζάλη ή τάση για λιποθυμία στο παρελθόν
- προβλήματα με τους νεφρούς σας
- μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας
- μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή πόνους στα χέρια ή στα πόδια (νευροπάθεια) στο παρελθόν
- προβλήματα με την καρδιά ή την αρτηριακή σας πίεση
- δύσπνοια ή βήχας
- σπασμοί
- έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξασπλωμένος σε όλο το σώμα)
- συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου όπως επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, απώλεια ή διαταραχή της όρασης και βράχυνση της αναπνοής
- απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια της όρασης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας σοβαρής λοίμωξης του εγκεφάλου και ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση.

Πρέπει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord για να ελέγχετε τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας.

Εάν πάσχετε από λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα και σας χορηγείται το φάρμακο ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με Bortezomib Accord, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν πιστεύετε ότι έχετε τώρα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη ηπατίτιδας. Σε κάποιες περιπτώσεις, ασθενείς που είχαν στο παρελθόν ηπατίτιδα B μπορεί να επανεμφανίσουν ηπατίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Εάν έχετε ιστορικό λοίμωξης ηπατίτιδας B, θα εξεταστείτε προσεκτικά από τον γιατρό σας για σημεία ενεργού ηπατίτιδας B.

Πρέπει να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνονται σε συνδυασμό με το Bortezomib Accord για πληροφορίες που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Bortezomib Accord. Όταν χρησιμοποιείται θαλιδομίδη, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ελέγχους και τις προϋποθέσεις πρόληψης κύησης (βλέπε Κύηση και θηλασμός σε αυτή την παράγραφο).

Παιδιά και έφηβοι

Το Bortezomib Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους, επειδή δεν είναι γνωστό πώς θα τους επηρεάσει το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Bortezomib Accord

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- κετοконаζόλη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- ριτοναβίρη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*), που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη ή άλλες καταστάσεις
- από στόματος αντιδιαβητικά

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Bortezomib Accord αν είστε έγκυος, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 8 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θέλετε να καταψύξετε τα ωάρια σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οι άνδρες δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί κατά τη χρήση του Bortezomib Accord και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν θέλετε να διατηρήσετε το σπέρμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά το διάστημα που χρησιμοποιείτε το Bortezomib Accord. Συζητήστε με το γιατρό σας τότε είναι ασφαλές να ξεκινήσετε το θηλασμό μετά το τέλος της θεραπείας σας.

Η θαλιδομίδη προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυϊκό θάνατο. Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη πρέπει να ακολουθήσετε το πρόγραμμα πρόληψης κύησης για τη θαλιδομίδη (βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για τη θαλιδομίδη).

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Bortezomib Accord μπορεί να προκαλέσει κόπωση, ζάλη, λιποθυμία ή θαμπή όραση. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα αν έχετε τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να είστε προσεκτικοί ακόμη και αν δεν έχετε αυτά τα συμπτώματα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Bortezomib Accord

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση του Bortezomib Accord βάσει του ύψους και του σωματικού βάρους σας (επιφάνεια σώματος). Η συνήθης αρχική δόση του Bortezomib Accord είναι 1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος δύο φορές την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση και το συνολικό αριθμό των κύκλων θεραπείας, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία, την εμφάνιση συγκεκριμένων παρενεργειών και των καταστάσεων που συνυπάρχουν (π.χ. ηπατικά προβλήματα).

Εξελισσόμενο πολλαπλούν μνέλωμα

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μόνο του, θα λάβετε 4 δόσεις Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια τις ημέρες 1, 4, 8, και 11 και ακολουθείτε μία 10ήμερη «περίοδο ανάπαυσης» στην οποία διακόπτεται η θεραπεία. Αυτή η περίοδος 21 ημερών (3 εβδομάδες) αντιστοιχεί σε έναν θεραπευτικό κύκλο. Μπορεί να λάβετε μέχρι και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Πιθανά να σας δοθεί Bortezomib Accord μαζί με τα φάρμακα πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη ή δεξαμεθαζόνη.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως κύκλο θεραπείας 21 ημερών και την πεγκυλιωμένη λιποσωμακή δοξορουβικίνη 30 mg/m² την ημέρα 4 του θεραπευτικού κύκλου διάρκειας 21 ημερών του Bortezomib Accord ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από την ένεση του Bortezomib Accord.

Μπορείτε να λάβετε έως και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με τη δεξαμεθαζόνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως ένα κύκλο θεραπείας των 21 ημερών και τη δεξαμεθαζόνη 20 mg που θα χορηγείται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 του κύκλου θεραπείας του Bortezomib Accord των 21 ημερών.

Μπορείτε να λάβετε έως και 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Μη προθεραπευμένο πολλαπλούν μνέλωμα

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το πολλαπλούν μυέλωμα και **δεν είστε** κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θα λάβετε το Bortezomib Accord σε συνδυασμό με δύο άλλα φάρμακα: μελφαλάνη και πρεδνιζόνη.

Σε αυτήν την περίπτωση, η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 42 ημέρες (6 εβδομάδες). Θα λάβετε 9 κύκλους θεραπείας (54 εβδομάδες).

- Στους κύκλους 1 έως 4, το Bortezomib Accord χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 και 32.
- Στους κύκλους 5 έως 9, το Bortezomib Accord χορηγείται μία φορά την εβδομάδα τις ημέρες 1, 8, 22 και 29.

Η μελφαλάνη (9 mg/m^2) και η πρεδνιζόνη (60 mg/m^2) χορηγούνται και οι δύο από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3 και 4 της πρώτης εβδομάδας του κάθε κύκλου.

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το πολλαπλούν μυέλωμα, και **είστε** κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια σε συνδυασμό με τα φάρμακα δεξαμεθαζόνη, ή δεξαμεθαζόνη και θαλιδομίδη, ως εισαγωγική θεραπεία.

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια ως κύκλο θεραπείας 21 ημερών και τη δεξαμεθαζόνη 40 mg από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας του Bortezomib Accord των 21 ημερών. Θα λάβετε 4 κύκλους (12 εβδομάδες).

Όταν το Bortezomib Accord χορηγείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 28 ημέρες (4 εβδομάδες).

Η δεξαμεθαζόνη 40 mg χορηγείται από στόματος τις ημέρες 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 και 11 του κύκλου θεραπείας διάρκειας 28 ημερών με Bortezomib Accord. Η θαλιδομίδη χορηγείται από στόματος ημερησίως σε 50 mg έως την ημέρα 14 του πρώτου κύκλου και σε περίπτωση ανοχής η δόση της θαλιδομίδης αυξάνεται στα 100 mg τις ημέρες 15-28 και πιθανά να αυξηθεί περαιτέρω στα 200 mg ημερησίως από τον δεύτερο κύκλο και έπειτα.

Μπορεί να λάβετε μέχρι 6 κύκλους (24 εβδομάδες).

Μη προθεραπευμένο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Εάν δεν έχετε ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία για το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, θα λάβετε το Bortezomib Accord ενδοφλέβια ή υποδόρια σε συνδυασμό με τα φάρμακα ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη.

Το Bortezomib Accord χορηγείται ενδοφλέβια ή υποδόρια τις ημέρες 1, 4, 8 και 11, ακολουθούμενο από μία «περίοδο ανάπαυσης» χωρίς θεραπεία. Η διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας είναι 21 ημέρες (3 εβδομάδες). Μπορεί να λάβετε μέχρι 8 κύκλους (24 εβδομάδες).

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται την ημέρα 1 κάθε κύκλου θεραπείας 21 ημερών με Bortezomib Accord ως ενδοφλέβιες εγχύσεις:

Ριτουξιμάμπη σε δόση 375 mg/m^2 , κυκλοφωσφαμίδη σε δόση 750 mg/m^2 και δοξορουβικίνη σε δόση 50 mg/m^2 .

Η πρεδνιζόνη χορηγείται από στόματος σε δόση 100 mg/m^2 τις ημέρες 1, 2, 3, 4 και 5 του κύκλου θεραπείας με Bortezomib Accord.

Πώς χορηγείται το Bortezomib Accord

Το φάρμακο αυτό προορίζεται για ενδοφλέβια ή υποδόρια χρήση. Το Bortezomib Accord θα χορηγηθεί από έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων. Η σκόνη Bortezomib Accord πρέπει να διαλυτοποιείται πριν τη χορήγηση. Αυτό θα γίνεται από έναν επαγγελματία υγείας. Το διάλυμα που προκύπτει χορηγείται με ένεση είτε εντός φλέβας είτε κάτω από το δέρμα. Η ένεση σε φλέβα είναι γρήγορη και διαρκεί 3 έως 5 δευτερόλεπτα. Η ένεση κάτω από το δέρμα γίνεται είτε στους μηρούς είτε στην κοιλιά.

Εάν σας χορηγηθεί περισσότερο Bortezomib Accord

Καθώς αυτό το φάρμακο σας έχει δοθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί περισσότερο από όσο πρέπει. Στο απίθανο ενδεχόμενο της υπερδοσολογίας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord για πολλαπλούν μυέλωμα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκή αδυναμία
- σύγχυση, απώλεια ή διαταραχή της όρασης, τύφλωση, σπασμούς, κεφαλαλγία
- βράχυνση της αναπνοής, οίδημα των κάτω άκρων ή αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό, υψηλή αρτηριακή πίεση, κόπωση, λιποθυμία
- βήχα και δυσκολία στην αναπνοή ή αίσθημα σύσφιξης του θώρακα

Η θεραπεία με το Bortezomib Accord μπορεί πολύ συχνά να προκαλέσει μείωση των αριθμών των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων, καθώς και των αιμοπεταλίων στο αίμα. Συνεπώς, πρέπει να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bortezomib Accord για να ελέγχετε τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας. Μπορεί να παρουσιάσετε μείωση στον αριθμό των:

- αιμοπεταλίων, το οποίο μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς στις μελανιές ή σε αιμορραγία χωρίς εμφανή τραυματισμό (π.χ., αιμορραγία από το έντερο, το στομάχι, το στόμα και τα ούλα σας ή αιμορραγία στον εγκέφαλο ή αιμορραγία από το ήπαρ).
- ερυθροκυττάρων, που μπορεί να προκαλέσει αναιμία, με συμπτώματα όπως κόπωση και χλωμάδα
- λευκοκυττάρων, που μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη.

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε αναφέρονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ευαισθησία, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στο δέρμα ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια λόγω βλάβης των νεύρων
- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων ή των λευκοκυττάρων (βλέπε παραπάνω)
- Πυρετός
- Αδιαθεσία (ναυτία) ή έμετος, απώλεια όρεξης
- Δυσκοιλιότητα με ή χωρίς μετεωρισμό (μπορεί να είναι σοβαρή)
- Διάρροια: εάν παρουσιαστεί, είναι σημαντικό να πιείτε περισσότερο νερό από αυτό που πίνετε συνήθως. Ο γιατρός μπορεί να σας δώσει κάποιο άλλο φάρμακο για να ελέγξει τη διάρροια
- Κόπωση, αίσθηση αδυναμίας
- Μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλή πίεση αίματος, ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος σε όρθια θέση που μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία
- Υψηλή πίεση αίματος
- Μειωμένη λειτουργία των νεφρών σας
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα γενικής αδιαθεσίας, πόνος, ίλιγγος, τάση λιποθυμίας, αίσθημα αδυναμίας ή απώλεια αισθήσεων
- Ρίγος
- Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας, λοιμώξεων του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις από μύκητες, βήχας με φλέγμα, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη

- Έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξαπλωμένος σε όλο το σώμα)
- Πόνοι στο θώρακα ή βραχύτητα της αναπνοής κατά την άσκηση
- Διάφορες μορφές εξανθήματος
- Κνησμός (φαγούρα) του δέρματος, εξογκώματα στο δέρμα ή ξηροδερμία
- Κοκκίνισμα του προσώπου ή μικρά σπασμένα τριχοειδή αγγεία
- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Αφυδάτωση
- Αίσθημα καύσου στο πίσω μέρος του στέρνου, μετεωρισμός, ρέψιμο, τυμπανισμός, πόνος στο στομάχι, αιμορραγία από το έντερό σας ή από το στομάχι
- Μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας
- Ερεθισμός στο στόμα ή στα χείλη, ξηροστομία, έλκη στο στόμα ή πόνος στο λαιμό
- Απώλεια βάρους, απώλεια γεύσης
- Μυϊκές συσπάσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, πόνος στα άκρα
- Θαμπή όραση
- Λοίμωξη του εξωτερικού στρώματος του ματιού και της εσωτερικής επιφάνειας των βλεφάρων (επιπεφυκίτιδα)
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Δυσκολία ή προβλήματα στον ύπνο, εφίδρωση, άγχος, αλλαγές της διάθεσης, καταθλιπτική διάθεση, ανησυχία ή διέγερση, μεταβολές της ψυχικής σας κατάστασης, αποπροσανατολισμός
- Οίδημα στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου γύρω από τα μάτια και άλλα μέρη του σώματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή, πόνος στο στήθος, δυσφορία στο στήθος, αυξημένος ή μειωμένος καρδιακός ρυθμός
- Δυσλειτουργία των νεφρών σας
- Φλεγμονή σε φλέβα, θρόμβοι αίματος στις φλέβες και τους πνεύμονές σας
- Προβλήματα με την πήξη του αίματος
- Ανεπαρκής κυκλοφορία
- Φλεγμονή του τοιχώματος γύρω από την καρδιά σας ή υγρό γύρω από την καρδιά σας
- Λοιμώξεις που περιλαμβάνουν ουρολοίμωξη, γρίπη, λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα, λοίμωξη των αυτιών και κυτταρίτιδα
- Αίμα στα κόπρανα, ή αιμορραγία από βλεννογόνους, π.χ. το στόμα, τον κόλπο
- Διαταραχές των αγγείων του εγκεφάλου
- Παράλυση, επιληπτικές κρίσεις, πτώση, διαταραχές της κίνησης, μη φυσιολογική αίσθηση ή μεταβολή σε αίσθηση ή μειωμένη αίσθηση (αφή, ακοή, γεύση, όσφρηση), διαταραχή της προσοχής, τρέμουλο, δεσμιδώσεις
- Αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής των αρθρώσεων στα δάκτυλα των χεριών, των ποδιών και τη σιαγόνα
- Διαταραχές που επηρεάζουν τους πνεύμονές σας, εμποδίζοντας το σώμα σας να πάρει αρκετό οξυγόνο. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα, λαχάνιασμα χωρίς άσκηση, αναπνοή που γίνεται ρηχή, δύσκολη ή σταματά, συριγμό (σφύριγμα)
- Λόξιγγας, διαταραχές του λόγου
- Παραγωγή αυξημένης ή μειωμένης ποσότητας ούρων (λόγω βλάβης στους νεφρούς), επώδυνη διέλευση των ούρων ή αίμα/πρωτεΐνες στα ούρα, κατακράτηση υγρών
- Μεταβολή των επιπέδων συνείδησης, σύγχυση, διαταραχή ή απώλεια μνήμης
- Υπερευαισθησία
- Απώλεια ακοής, κώφωση ή εμβοές στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Ορμονική ανωμαλία που πιθανά να επηρεάσει την απορρόφηση άλατος και νερού
- Υπερδραστήριο θυρεοειδής αδένας
- Ανικανότητα να παραχθεί επαρκής ινσουλίνη ή αντίσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της ινσουλίνης
- Ερεθισμός ή φλεγμονή των ματιών, υπερβολικά υγρά μάτια, πόνος στα μάτια, ξηρότητα στα μάτια, λοιμώξεις των ματιών, οζίδιο στο βλέφαρο (χαλάζιο), κόκκινα και πρησμένα βλέφαρα, έκκριμα από τα μάτια, μη φυσιολογική όραση, αιμορραγία των ματιών

- Διόγκωση των λεμφαδένων σας
- Δυσκαμψία άρθρωσης ή των μυών, αίσθηση βάρους, πόνος στη βουβωνική σας χώρα.
- Απώλεια τριχών και μη φυσιολογική υφή τριχών
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Ερυθρότητα ή πόνος στην θέση ένεσης
- Πόνος στο στόμα
- Λοιμώξεις ή φλεγμονές του στόματος, έλκη στο στόμα, τον οισοφάγο, το στομάχι και τα έντερα, μερικές φορές σχετιζόμενα με πόνο ή αιμορραγία, κακή λειτουργία του εντέρου (συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης), δυσφορία στην κοιλιά ή τον οισοφάγο, δυσκολία στην κατάποση, αίμα στον έμετο
- Δερματικές λοιμώξεις
- Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις
- Οδοντική λοίμωξη
- Φλεγμονή του παγκρέατος, απόφραξη του χοληδόχου πόρου
- Πόνος στα γεννητικά όργανα, πρόβλημα στην επίτευξη στύσης
- Αυξημένο σωματικό βάρος
- Δίψα
- Ηπατίτιδα
- Διαταραχές που σχετίζονται με το σημείο της ένεσης ή τη συσκευή της ένεσης
- Δερματικές αντιδράσεις και διαταραχές (οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή), έλκη του δέρματος
- Μελανιές, πτώσεις και τραυματισμοί
- Φλεγμονή ή αιμορραγία των αιμοφόρων αγγείων που μπορεί να εμφανιστεί ως μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες (συνήθως στα πόδια) έως μεγάλες περιοχές που μοιάζουν με μελανιές κάτω από το δέρμα ή τους ιστούς
- Καλοήθεις κύστες
- Μια σοβαρή, αναστρέψιμη εγκεφαλική κατάσταση που περιλαμβάνει επιληπτικές κρίσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση, πονοκεφάλους, κόπωση, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Καρδιακά προβλήματα που περιλαμβάνουν καρδιακή προσβολή, στηθάγχη
- Σοβαρή φλεγμονή των νεύρων, η οποία μπορεί να προκαλέσει παράλυση και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο Guillain-Barré)
- Έξαψη
- Δυσχρωμία των φλεβών
- Φλεγμονή του νωτιαίου μυελού
- Προβλήματα με το αυτί σας, αιμορραγία από το αυτί σας
- Υποδραστικότητα του θυρεοειδούς αδένος σας
- Σύνδρομο Budd–Chiari (τα κλινικά συμπτώματα που προκαλούνται από την απόφραξη των ηπατικών φλεβών)
- Μεταβολές ή μη φυσιολογική εντερική λειτουργία
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο
- Κίτρινος χρωματισμός των ματιών και του δέρματος (ίκτερος)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ) σημεία της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή σφίξιμο στο στήθος, και/ή αίσθηση ζάλης/λιποθυμίας, σοβαρή φαγούρα στο δέρμα ή διογκωμένες προεξοχές στο δέρμα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του φάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση, κατάρρευση
- Διαταραχές του μαστού
- Κολπικές εκκρίσεις
- Διόγκωση των γεννητικών οργάνων
- Μειωμένη ανοχή στην κατανάλωση οινόπνευματος
- Απίσχνανση, απώλεια σωματικού βάρους
- Αυξημένη όρεξη

- Συρίγγιο
- Υγρό σε άρθρωση
- Κύστες στο περίβλημα των αρθρώσεων (κύστες του αρθρικού υμένα)
- Κάταγμα
- Διάσπαση των μυϊκών ινών που οδηγεί σε άλλες επιπλοκές
- Διόγκωση του ήπατος, αιμορραγία από το ήπαρ
- Καρκίνος των νεφρών
- Δερματική κατάσταση που μοιάζει με ψωρίαση
- Καρκίνος του δέρματος
- Ωχρότητα του δέρματος
- Αύξηση των αιμοπεταλίων ή των πλασματοκυττάρων (ένα είδος λευκοκυττάρων) στο αίμα
- Θρόμβος αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)
- Μη φυσιολογική αντίδραση σε μεταγγίσεις αίματος
- Μερική ή ολική απώλεια της όρασης
- Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία
- Εκροή σάλιου από το στόμα
- Μάτια που προεξέχουν
- Ευαισθησία στο φως
- Γρήγορη αναπνοή
- Πόνος στο ορθό
- Πέτρες στη χολή
- Κήλη
- Τραυματισμοί
- Εύθραυστα ή αδύναμα νύχια
- Μη φυσιολογικά αποθέματα πρωτεΐνης σε ζωτικά όργανά σας
- Κώμα
- Εντερικά έλκη
- Πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων
- Θάνατος

Εάν σας χορηγείται Bortezomib Accord σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε αναφέρονται παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πνευμονία
- Απώλεια όρεξης
- Ευαισθησία, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στο δέρμα ή πόνο στα χέρια ή στα πόδια λόγω βλάβης των νεύρων
- Ναυτία και έμετος
- Διάρροια
- Έλκη στο στόμα
- Δυσκοιλιότητα
- Μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά
- Απώλεια τριχών και μη φυσιολογική υφή τριχών
- Κόπωση, αίσθηση αδυναμίας
- Πυρετός

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Έρπης ζωστήρας (εντοπισμένος συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από τα μάτια ή εξαπλωμένος σε όλο το σώμα)
- Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα
- Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις
- Λοιμώξεις του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, βήχας με φλέγμα, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη

- Λοιμώξεις από μύκητες
- Υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση)
- Ανικανότητα να παραχθεί επαρκής ινσουλίνη ή αντίσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της ινσουλίνης
- Κατακράτηση υγρών
- Δυσκολία ή προβλήματα στον ύπνο
- Απώλεια συνείδησης
- Μεταβολή των επιπέδων συνείδησης, σύγχυση
- Αίσθηση ζάλης
- Αυξημένος καρδιακός ρυθμός, υψηλή αρτηριακή πίεση, εφίδρωση
- Μη φυσιολογική όραση, θαμπή όραση
- Καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή, πόνος στο στήθος, δυσφορία στο στήθος, αυξημένος ή μειωμένος καρδιακός ρυθμός
- Υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος σε όρθια θέση που μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία
- Δύσπνοια κατά την άσκηση
- Βήχας
- Λόξυγκας
- Εμβοές στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Αιμορραγία από το έντερό σας ή από το στομάχι
- Αίσθημα καύσου
- Πόνος στο στομάχι, μετεωρισμός
- Δυσκολία στην κατάποση
- Λοίμωξη ή φλεγμονή στο στομάχι και τα έντερα
- Πόνος στο στομάχι
- Ερεθισμός στο στόμα ή στα χείλη, πόνος στο λαιμό
- Μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας
- Κνησμός (φαγούρα) του δέρματος
- Ερυθρότητα στο δέρμα
- Εξάνθημα
- Μυϊκοί σπασμοί
- Ουρολοίμωξη
- Πόνος στα άκρα
- Οίδημα στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου γύρω από τα μάτια και άλλα μέρη του σώματος
- Ρίγος
- Ερυθρότητα και πόνος στη θέση ένεσης
- Αίσθημα γενικής αδιαθεσίας
- Απώλεια βάρους
- Αύξηση βάρους

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Ηπατίτιδα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση) σημεία της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο στήθος ή σφίξιμο στο στήθος, και/ή αίσθηση ζάλης/λιποθυμίας, σοβαρή φαγούρα στο δέρμα ή διογκωμένες προεξοχές στο δέρμα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση, κατάρρευση
- Διαταραχές της κίνησης, παράλυση, δεσμιδώσεις
- Τλιγγος
- Απώλεια ακοής, κώφωση
- Διαταραχές που επηρεάζουν τους πνεύμονές σας, εμποδίζοντας το σώμα σας να πάρει αρκετό οξυγόνο. Μερικές από αυτές περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, λαχάνιασμα, λαχάνιασμα χωρίς άσκηση, αναπνοή που γίνεται ρηχή, δύσκολη ή σταματά, συριγμός
- Θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας

- Κίτρινος χρωματισμός των ματιών και του δέρματος (ίκτερος)
- Οξίδιο στο βλέφαρο (χαλάζιο), κόκκινα και πρησμένα βλέφαρα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Θρόμβος αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)
- Σοβαρή φλεγμονή των νευρών, η οποία μπορεί να προκαλέσει παράλυση και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο Guillain-Barré)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Bortezomib Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ενδοφλέβια χορήγηση:

Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι σταθερό για 3 ημέρες στους 20°C-25°C όταν φυλάσσεται στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Υποδόρια χορήγηση:

Το διάλυμα μετά την ανασύσταση είναι σταθερό για 8 ώρες στους 20°C-25°C όταν φυλάσσεται στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Το Bortezomib Accord προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bortezomib Accord

Η δραστική ουσία είναι η βορτεζομίμη.

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg βορτεζομίμης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,5 mg βορτεζομίμπης (ως βορονικό εστέρα μαννιτόλης).

Ενδοφλέβια ανασύσταση:

Μετά από την ανασύσταση, το 1 ml του διαλύματος για ενδοφλέβια ένεση περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Υποδόρια ανασύσταση:

Μετά από την ανασύσταση, το 1 ml του διαλύματος για υποδόρια ένεση περιέχει 2,5 mg βορτεζομίμπης.

Το άλλο συστατικό είναι η μαννιτόλη (E421).

Εμφάνιση του Bortezomib Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Bortezomib Accord κόνις για ενέσιμο διάλυμα είναι λευκή προς υπόλευκη συμπαγής ουσία (κείμε) ή σκόνη.

Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε χάρτινο κουτί του Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με γκρι ελαστικό καπάκι από χλωροβουτύλιο και ασφάλεια από αλουμίνιο, με μπλε καπάκι και περιέχει 1 mg βορτεζομίμπης.

Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Κάθε χάρτινο κουτί του Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml με γκρι ελαστικό καπάκι από χλωροβουτύλιο και ασφάλεια από αλουμίνιο, με κόκκινο καπάκι.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice
Πολωνία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <ημερομηνία>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1. ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΝΕΣΗ

Σημείωση: Το Bortezomib Accord είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του φαρμάκου. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα.

Η ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΩΣ ΚΑΘ' ΟΛΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΤΟΥ BORTEZOMIB ACCORD ΚΑΘΩΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ.

- 1.2 **Προετοιμασία του φιαλιδίου του 1 mg: προσθέστε προσεκτικά 1,0 ml** στείρου, ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη Bortezomib Accord με τη χρήση σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διάλυση της λυοφιλοποιημένης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά.

Προετοιμασία του φιαλιδίου των 3,5 mg: προσθέστε προσεκτικά 3,5 ml στείρου, ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη Bortezomib Accord με τη χρήση σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διάλυση της λυοφιλοποιημένης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά.

Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος θα είναι 1 mg/ml. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, με τελικό pH 4 έως 7. Δεν είναι αναγκαίο να ελέγξετε το pH του διαλύματος.

- 1.2 Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί. Βεβαιωθείτε ότι η σωστή δόση χορηγείται για την ενδοφλέβια οδό χορήγησης (1 mg/ml).
- 1.3 Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν περιέχει συντηρητικά και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του. Έχει αποδειχθεί, παρ' όλα αυτά, χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 3 ημέρες στους 20°C-25°C, διατηρούμενο στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής διατήρησης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Δεν είναι απαραίτητη η προστασία από το φως για το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Μετά τη διαλυτοποίηση, αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταμένου διαλύματος σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση, με βάση την Περιοχή Επιφάνειας Σώματος του ασθενούς.
- Επιβεβαιώστε τη δόση και τη συγκέντρωση στη σύριγγα πριν από τη χρήση (ελέγξτε ότι η σύριγγα φέρει την επισήμανση για ενδοφλέβια χορήγηση).
- Χορηγήστε το διάλυμα με ενδοφλέβια bolus ένεση 3-5 δευτερολέπτων μέσω ενός περιφερικού ή κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα σε μία φλέβα.
- Γεμίστε για έκπλυση τον περιφερικό ή ενδοφλέβιο καθετήρα με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Το Bortezomib Accord 1 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ, ενώ το Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ Ή ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ. Μη χορηγείτε μέσω άλλων οδών. Η ενδορραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει σε θάνατο.

3. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και το υπόλειμμα του διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μόνο το φιαλίδιο των 3,5 mg μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια, όπως περιγράφεται στη συνέχεια

1. ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΝΕΣΗ

Σημείωση: Το Bortezomib Accord είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό και την προετοιμασία του φαρμάκου. Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή με το δέρμα.

Η ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΑΥΣΤΗΡΩΣ ΚΑΘ' ΟΛΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΤΟΥ BORTEZOMIB ACCORD ΚΑΘΩΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΔΕΝ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ.

- 1.1 **Προετοιμασία του φιαλιδίου των 3,5 mg: προσθέστε προσεκτικά 1,4 ml** στείρου, ενέσιμου διαλύματος γλυκονικού νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στο φιαλίδιο που περιέχει τη σκόνη Bortezomib Accord με τη χρήσης σύριγγας κατάλληλου μεγέθους, χωρίς την αφαίρεση του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Η διάλυση της λυοφιλοποιημένης κόνεως ολοκληρώνεται σε λιγότερο από 2 λεπτά.

Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος θα είναι 2,5 mg/ml. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο, με τελικό pH 4 έως 7. Δεν είναι αναγκαίο να ελέγξετε το pH του διαλύματος.

- 1.2 Πριν τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί τυχόν αποχρωματισμός ή ύπαρξη σωματιδίων, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί. Βεβαιωθείτε ότι η σωστή δόση χορηγείται για την **υποδόρια** οδό χορήγησης (2,5 mg/ml).
- 1.3 Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν περιέχει συντηρητικά και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την παρασκευή του. Έχει αποδειχθεί, παρ'όλα αυτά, χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 8 ώρες στους 20°C-25°C, διατηρούμενο στο αρχικό φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα. Από μικροβιολογικής άποψης, εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης δεν αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το διάλυμα μετά την ανασύσταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Δεν είναι απαραίτητη η προστασία από το φως για το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Μετά τη διαλυτοποίηση, αναρροφήστε την κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταμένου διαλύματος σύμφωνα με την υπολογισμένη δόση, με βάση την Περιοχή Επιφάνειας Σώματος του ασθενούς.
- Επιβεβαιώστε τη δόση και τη συγκέντρωση στη σύριγγα πριν από τη χρήση (ελέγξτε ότι η σύριγγα φέρει την επισήμανση για υποδόρια χορήγηση).
- Χορηγήστε το διάλυμα υποδόρια, υπό γωνία 45-90°.
- Το ανασυσταθέν διάλυμα χορηγείται υποδόρια μέσω των μηρών (αριστερού ή δεξιού) ή της κοιλιάς (αριστερά ή δεξιά).
- Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται για τις διαδοχικές ενέσεις.
- Εάν συμβούν τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την υποδόρια χορήγηση του Bortezomib Accord, είτε μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα Bortezomib Accord (1 mg/ml αντί για 2,5 mg/ml), είτε συστήνεται αλλαγή σε ενδοφλέβια ένεση.

Το Bortezomib Accord 3,5 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΓΙΑ ΥΠΟΔΟΡΙΑ Ή ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ. Μην χορηγείτε μέσω άλλων οδών. Η ενδορραχιαία χορήγηση έχει οδηγήσει σε θάνατο.

3. ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και το υπόλειμμα του διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.