

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 1 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto į veną leidžiamo injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai ar gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bortezomibas kaip monoterapija arba kombinuotas gydymas su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu yra skirtas gydyti progresuojančia daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie jau buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu ir kuriems jau buvo taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

Bortezomibas kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo dauginės mielomos ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

Bortezomibas kartu su deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu yra skirtas suaugusių pacientų, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo dauginės mielomos ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, indukciniam gydymui.

Bortezomibas kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu yra skirtas gydyti mantijos ląstelių limfoma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas bortezomibu turi būti pradėtas prižiūrint gydytojas, kuris turi patirties gydant vėžiu sergančius pacientus, tačiau gydymą bortezomibu gali taikyti ir sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties. Bortezomibą paruošti vartojimui turi sveikatos priežiūros specialistas (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas gydant progresuojančią dauginę mielomą (bent kartą anksčiau gydyti pacientai)

Monoterapija

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Pacientams rekomenduojama skirti dar du gydymo bortezomibu ciklus po to, kai yra patvirtinamas visiškas atsakas. Taip pat pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, bet nevisiška remisija, rekomenduojama skirti iš viso 8 gydymo bortezomibu ciklus. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti

mažiausiai 72 val. pertrauka.

Dozės koregavimas gydymo metu ir atnaujinant monoterapiją

Gydymą bortezomibu būtina sustabdyti prasidėjus bet kokiam 3-iojo laipsnio nehematologiniam ar bet kokiam 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją (tai aptariama toliau, taip pat žr. 4.4 skyrių). Kai toksinio poveikio simptomai išnyksta, gydymą bortezomibu galima atnaujinti 25 % mažesne doze (1,3 mg/m² dozę sumažinti iki 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² dozę – iki 0,7 mg/m²). Jei toksinis poveikis neišnyksta ar atsinaujina vartojant mažiausią dozę, gydymą bortezomibu reikia nutraukti, nebent jei gydymo nauda aiškiai nusveria riziką.

Neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija

Pacientus, kuriems atsiranda su bortezomibo vartojimu susijęs neuropatinis skausmas ir (ar) periferinė neuropatija, reikia gydyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kuriems prieš gydymą jau yra sunki neuropatija, bortezomibu galima gydyti tik kruopščiai įvertinus riziką ir naudą.

1 lentelė. Rekomenduojamas* dozavimo keitimas, pasireiškus su bortezomibo vartojimu susijusiai neuropatijai

Neuropatijos sunkumas	Dozavimo keitimas
1-ojo laipsnio (be simptomų; giliųjų saugyslinių refleksų netekimas ar parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo	Nereikia
1-ojo laipsnio su skausmu ar 2-ojo laipsnio (vidutiniškai išreikšti simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**)	Bortezomibo dozę sumažinti iki 1,0 mg/m ² arba pakeisti bortezomibo dozavimo schemą į 1,3 mg/m ² kartą per savaitę.
2-ojo laipsnio su skausmu ar 3-iojo laipsnio (sunkūs simptomai; ribojantys apsitarnavimo KV***)	Sustabdyti gydymą bortezomibu, kol išnyks toksinio poveikio simptomai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą bortezomibo sumažinus dozę iki 0,7 mg/m ² kartą per savaitę.
4-ojo laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; reikalinga neatidėliotina pagalba) ir (ar) sunki autonominė neuropatija	Nutraukti bortezomibo vartojimą.

*Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių dauginės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką sukaupta patirtimi.

Klasifikacija paremta NCI bendrojo toksiškumo kriterijais CTCAE 4.0 v.

** Instrumentinė KV apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, pinigų apskaitą ir t. t.

*** Apsitarnavimo KV apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, sugebėjimą pačiam maitintis, naudojimąsi tualetu, vaistinių preparatų vartojimą ir nebuvimą prikaustytu prie lovos.

Kombinuotasis gydymas kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicinas skiriamas vartoti po 30 mg/m² 4-ąją gydymo bortezomibu ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po bortezomibo injekcijos.

Tokiu deriniu galima gydyti iki 8 ciklų tol, kol pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas yra toleruojamas. Pacientams, kuriems pasireiškia visiškas atsakas, gydymą galima tęsti bent 2 ciklus po to, kai gaunami pirmieji visiško atsako įrodymai, net jeigu tenka gydyti ilgiau kaip 8 ciklus. Pacientams, kurių paraproteinų koncentracijos po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti tol, kol gydymas yra toleruojamas ir pasireiškia atsakas į gydymą.

Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant

rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių periodas yra gydymo ciklas. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg per burną 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą dieną gydymo bortezomibu ciklo metu.

Pacientams, kuriems pasiekiamas atsakas arba liga stabilizuojasi po 4 tokio kombinuotojo gydymo ciklą, galima ir toliau vartoti tą patį derinį ne ilgiau kaip 4 papildomus ciklus.

Daugiau informacijos apie deksametoną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozės koregavimas kombinuotojo gydymo atveju progresuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams

Keičiant bortezomibo dozavimą taikant kombinuotąjį gydymą, reikia laikytis anksčiau aprašytų dozavimo koregavimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

Dozavimas pacientams, kurie nebuvo gydyti nuo dauginės mielomos ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Kombinuotasis gydymas melfalanu ir prednizonu

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami leidžiant į veną kartu su per burną vartojamais melfalanu ir prednizonu, kaip parodyta 2 lentelėje. 6 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. 1-4-ojo ciklą metu bortezomibas skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dieną. 5-9 ciklą metu bortezomibas skiriamas kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dieną. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo pirmos savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 4-ą dienomis.

Skiriami devyni tokio kombinuotojo gydymo ciklai.

2 lentelė. *Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kai bortezomibas vartojamas kartu su melfalanu ir prednizonu*

Bortezomibas du kartus per savaitę (1–4 ciklai)												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1 diena	--	--	4 diena	8 diena	11 diena	Pertrauka	22 diena	25 diena	29 diena	32 diena	Pertrauka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	--	Pertrauka	--	--	--	--	Pertrauka
Bortezomibas kartą per savaitę (5–9 ciklai)												
Savaitė	1				2	3	4	5	6			
B (1,3 mg/m ²)	1 diena	--	--	--	8 diena	Pertrauka	22 diena	29 diena	Pertrauka			
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	Pertrauka	--	--	Pertrauka			

B = bortezomibas, M = melfalanas, P = prednizonas.

Dozės koregavimas kombinuotojo gydymo kartu su melfalanu ir prednizonu metu ir atnaujinant tokį gydymą

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti $\geq 70 \times 10^9/l$ ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozės koregavimas vėlesnių kombinuotojo gydymo bortezomibu kartu su melfalanu ir prednizonu ciklų metu

Toksinis poveikis	Dozavimo modifikavimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jei praėjusio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4-ojo laipsnio neutropenija ar trombocitopenija arba trombocitopenija su kraujavimu 	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % kitam ciklui.
<ul style="list-style-type: none"> • Jei trombocitų kiekis $\leq 30 \times 10^9/l$ arba ANK $\leq 0,75 \times 10^9/l$ bortezomibo vartojimo dieną (kitą nei 1 dieną) 	Gydymą bortezomibu reikia sustabdyti.
<ul style="list-style-type: none"> • Jei kelios bortezomibo dozės ciklo metu buvo sulaikytos (≥ 3 dozės, skiriant du kartus per savaitę, arba ≥ 2 dozės, vieną kartą per savaitę) 	Bortezomibo dozė turi būti sumažinta 1 dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$).
≥ 3 -iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą bortezomibu, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$). Esant su bortezomibu vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, bortezomibo vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) koreguoti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Daugiau informacijos apie melfalaną ir prednizoną žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Dozavimas anksčiau nuo dauginės mielomos negydytiems pacientams, kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (indukcinis gydymas)

Kombinuotasis gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą gydymo bortezomibu ciklo dienomis.

Yra skiriami keturi šio kombinuotojo gydymo ciklai.

Kombinuotasis gydymas kartu su deksametazonu ir talidomidu

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną, vartojant rekomenduojamą dozę $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Šis 4 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą gydymo bortezomibu ciklo dieną ciklo metu.

Talidomidas skiriamas vartoti per burną po 50 mg per parą 1-14 dienomis ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau dozė didinama iki 100 mg per parą 15-28 dienomis; vėliau nuo 2 ciklo dozė gali būti papildomai didinama iki 200 mg per parą (žr. 4 lentelę).

Yra skiriami keturi tokio kombinuotojo gydymo ciklai. Pacientams, kuriems buvo nustatytas bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama skirti dar 2 gydymo ciklus.

4 lentelė. Bortezomibo dozavimas kombinuotojo gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta daigine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

B+ Dx	1-4 ciklai				
	Savaitė	1	2	3	
B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka		
Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-		
B+Dx+T	1-as ciklas				
	Savaitė	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 50 mg	Per parą	Per parą	-	-
	T 100 mg ²	-	-	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3,4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-	-
	2-4 ^b ciklai				
	B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 200 mg ^a	Per parą	Per parą	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-	-

B = bortezomibas; Dx = deksametazonas; T = talidomidas

^a Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo 3-ios 1 ciklo savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo 2 ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

^b Pacientus, kuriems po 4 ciklų pasireiškia bent jau dalinis atsakas, galima skirti iki 6 ciklų.

Dozavimo koregavimas pacientams, kuriems tinka transplantacija

Keičiant bortezomibo dozavimą, reikia laikytis aprašytų dozavimo koregavimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

Be to, skiriant kombinuotąjį gydymą bortezomibu kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamą šių vaistinių preparatų dozių sumažinimą pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Kombinuotasis gydymas kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami injekcijos į veną būdu, rekomenduojama po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė leidžiant du kartus per savaitę dvi savaites 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to daroma 10 dienų pertrauka 12-21 dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo bortezomibu ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas 6-ąjį gydymo ciklą, galima skirti papildomus du gydymo bortezomibu ciklus. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo bortezomibu ciklo 1-ą dieną infuzijos į veną būdu skiriami toliau išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabas 375 mg/m² doze, ciklofosfamidas 750 mg/m² doze ir doksorubicinas 50 mg/m² doze.

Kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą ir 5-ą dienomis yra skiriamas per burną vartojamas prednizonas 100 mg/m² doze.

Dozės koregavimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma
Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti $\geq 100\ 000$ ląstelių/ μ l ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti $\geq 1\ 500$ ląstelių/ μ l;
- trombocitų kiekis turi būti $\geq 75\ 000$ ląstelių/ μ l pacientams, kuriems yra kaulų čiulpų infiltracija arba blužnies sekvestracija;
- hemoglobino rodmuo turi būti ≥ 8 g/dl;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti pasireiškus bet kokiam ≥ 3 laipsnio su bortezomibo vartojimu susijusiam nehematologiniam toksiniam poveikiui (išskyrus neuropatiją) arba ≥ 3 laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kaip keisti dozę, žr. toliau esančioje 5

lentelėje.

Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktinį granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių skyrimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedami gydymo ciklai. Trombocitų transfuzija trombocitopenijos gydymui turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui.

5 lentelė. *Dozės koregavimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

Toksinis poveikis	Dozavimo modifikavimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 dienas, trombocitų kiekis $< 10\,000$ ląstelių/μl 	<p>Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis taps $\geq 25\,000$ ląstelių/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeigu atidėjus bortezomibo vartojimą toksinis poveikis neišnyksta kaip aprašyta pirmiau, bortezomibo vartojimą reikia nutraukti. • Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis yra $\geq 25\,000$ ląstelių/μl, bortezomibo vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygiu mažesnę dozę (nuo $1,3\text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7\text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> • Jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\,000$ ląstelių/μl arba ANK yra < 750 ląstelių/μl bortezomibo dozės vartojimo dieną (kitą nei pirmąją kiekvieno ciklo dieną) 	Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti.
<i>≥ 3-iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis, laikomas susijusiu su bortezomibo vartojimu</i>	Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą bortezomibu, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3\text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7\text{ mg/m}^2$). Esant su bortezomibu vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, bortezomibo vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) koreguoti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Be to, skiriant kombinuotąjį gydymą bortezomibu kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamą šių vaistinių preparatų dozių sumažinimą pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems yra dauginė mieloma ar mantijos ląstelių limfoma, reikia koreguoti dozę, nėra.

Bortezomibo tyrimų su senyvais pacientais, kuriems yra anksčiau negydyta dauginė mieloma ir tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta. Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų tyrimo metu 42,9 % ir 10,4 % pacientų bortezomibo vartojusiųjų grupėje buvo atitinkamai 65-74 metų ir ≥ 75 metų. Pacientai, kurie buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo abi gydymo schemas (BR-CAP ir R-CHOP) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia ir juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu viena injekcija leidžiant sumažintą 0,7 mg/m² bortezomibo dozę, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m² reikalingumą (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. *Rekomenduojamas pradinės bortezomibo dozės keitimas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas*

Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino kiekis	SGOT (AST) aktyvumas	Pradinės dozės keitimas
Lengvas	≤ 1,0 x VNR	> VNR	Nereikia
	> 1,0-1,5 x VNR	Bet koks	Nereikia
Vidutinio sunkumo	> 1,5-3 x VNR	Bet koks	Bortezomibo dozę sumažinti iki 0,7 mg/m ² pirmojo gydymo ciklo metu.
Sunkus	> 3 x VNR	Bet koks	Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m ² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m ² reikalingumą.

Santrumpos: SGOT = serumo gliutamatoksaloacetattransaminazė; AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba.

* Remiantis JAV Nacionalinio vėžio tyrimo instituto (angl. *National Cancer Institute, NCI*) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės klasifikacija apibūdinant. kepenų veiklos sutrikimo laipsnį (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [CrCL] > 20 ml/min./1,73m²), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams vaistinio preparato dozės keisti nebūtina. Ar bortezomibo farmakokinetika pakinta pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (CrCL < 20 ml/min./1,73 m²) ir kuriems neatliekamos dializės, organizme, nežinoma. Dializė gali sumažinti bortezomibo koncentraciją, todėl bortezomibą reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bortezomibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda.

Bortezomibo negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

Injekcija į veną

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną. Paruoštas tirpalas turi būti sušvirkštas per 3-5 sekundes kaip smūginė dozė į periferinę ar centrinę veną per kateterį, kurį to reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Bortezomibą skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas žr. jų preparato charakteristikų santraukose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, borui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė difuzinė infiltracinė plaučių ir perikardo liga.

Bortezomibą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, apie papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bortezomibą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą bortezomibu, reikia perskaityti šių kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomidą, turi būti kreipiamas ypatingas dėmesys nėštumo testams ir prevencijos reikalavimams (žr. 4.6 skyrių).

Vartojimas į povoratinklinę ertmę

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus bortezomibą į povoratinklinę ertmę. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną, o Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. Bortezomibo negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Labai dažnai, vartojant bortezomibą, atsiranda toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Yra buvę nedažnų žarnų nepraeinamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientus, kuriems yra vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas bortezomibu labai dažnai yra susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija). Tyrimuose su pacientais, kurie dėl dauginės mielomos atkryčio buvo gydyti bortezomibu, ir su pacientais, kurie dėl anksčiau negydytos MLL buvo gydyti bortezomibu kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), vienas dažniausiai pasireiškusių hematologinio toksinio poveikio reiškinių buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą ciklą atsistatydavo iki pradinio rodmens. Požymių, kad vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, nenustatyta. Dauginės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis buvo apytikriai 40 % jų pradinio rodmens, o MLL tyrime – 50 %. Pacientams, kurie serga pažengusia daugine mieloma, trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % tiriamųjų iš 21 paciento, kurio pradinis trombocitų kiekis buvo < 75 000/μl, klinikinio tyrimo metu trombocitų kiekis buvo ≤ 25 000/μl, tarp jų 14 % – < 10 000/μl; priešingai, iš 309 pacientų, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo > 75 000/μl, tik 14 % trombocitų kiekis tyrimo metu buvo ≤ 25 000/μl.

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) ≥ 3 laipsnio trombocitopenija dažniau (56,7 %, palyginti su 5,8 %) pasireiškė gydymo bortezomibu grupėje (BR-CAP), palyginti su gydymo grupe, kurioje bortezomibas nevertotas (skirtas rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas [R-CHOP]). Abiejose gydymo grupėse buvo panašus bendrasis visų sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinių (6,3 % BR-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat ir 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinių dažnis (BR-CAP: 4 pacientams [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientams [1,2 %]). BR-CAP grupėje trombocitų buvo perpilta 22,5 % pacientų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimą iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusį su gydymu bortezomibu. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną bortezomibo dozę. Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra < 25 000/μl, arba, tuo atveju, jeigu kartu vartojama melfalano ir prednizono, trombocitų kiekis yra ≤ 30 000/μl (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai

palyginti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunki trombocitopenija ir kraujavimo rizikos veiksnių.

Viso gydymo bortezomibu metu būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su diferenciacija, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Trombocitų transfuzija turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri išnykdavo tarp ciklų ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą gydymo ciklą atsistatydavo iki pradinio rodmens. Tyrimo LYM-3002 metu gydymas kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi buvo skirtas 78 % pacientų BR-CAP grupėje ir 61 % pacientų R-CHOP grupėje. Kadangi pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija, yra didesnė infekcijos rizika, juos reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktinį granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių skyrimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedami gydymo ciklai (žr. 4.2 skyrių).

Herpes zoster viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems bortezomibu, rekomenduojama antivirusinė profilaktika.

III fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo dauginės mielomos anksčiau negydyti pacientai, herpes zoster infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems bortezomibą, melfalaną ir prednizoną (B+M+P), palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (M+P) (atitinkamai 14 %, palyginti su 4 %).

MLL sergantiems pacientams (tyrimas LYM-3002) juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų BR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B virusų (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su bortezomibu, prieš pradėdant gydymą pacientams su HBV infekcijos rizika visada reikia atlikti HBV patikrą. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuotojo gydymo rituksimabu kartu su bortezomibu metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinių ir laboratorinių požymių hepatito B virusų nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B. Reikia apsvarstyti antivirusinę profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos žr. rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo gauta pranešimų apie bortezomibu gydytiems pacientams pasireiškusius labai retus nežinomos priežasties sukeltus *John Cunningham (JC)* viruso infekcijos atvejus, kurie sukėlė PDL ir mirtį. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, anksčiau arba tuo metu buvo skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios bortezomibo dozės pavartojimo. Atliekant centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimų diferencinę diagnozę, pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar blogėjančių neurologinių simptomų ar požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimo. Jeigu įtariama PDL diagnozė, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, gydymą bortezomibu reikia nustraukti.

Periferinė neuropatija

Gydymas bortezomibu labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, kuri dažniausiai būna sensorinė, tačiau yra buvę pranešimų apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus su periferine sensorine neuropatija arba be jos. Periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir būna didžiausias 5 ciklo metu.

Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda neuropatijos požymių, pvz., deginimo jausmo, hiperestezijos, hipestezijos, parestezijos, diskomforto, neuropatinio skausmo ar silpnumo.

Pacientams, kuriems atsiranda ar paūmėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą ir gali prireikti keisti bortezomibo dozę arba dozavimo schemą (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems borteomibu kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomai susiję su neuropatija (pvz., talidomidu), reikia apsvarstyti anksti pradėti ir reguliariai stebėti, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų, ir atlikti neurologinės būklės įvertinimą; be to, reikia apsvarstyti tinkamo dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo reikalingumą.

Be periferinės neuropatijos, ir autonominė neuropatija gali turėti įtakos kai kurioms nepageidaujamoms reakcijoms, pvz., su kūno padėtimi susijusiai hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui su žarnų nepraeinamumu. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką tokiam nepageidaujamam poveikiui yra mažai.

Traukuliai

Nedažnai pacientams, kuriems anksčiau nebuvo traukulių ar nebuvo diagnozuota epilepsija, atsirado traukulių. Todėl pacientus, kuriems yra traukulių rizikos veiksnių, reikia gydyti labai atsargiai.

Hipotenzija

Gydymas borteomibu dažnai būna susijęs su ortostatine (padėties) hipotenzija. Dažniausiai nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios ar vidutinio sunkumo ir pasireiškia viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant borteomibą (leidžiamą į veną) pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos požymių prieš gydymą borteomibu nebuvo. Daugumai pacientų reikėjo ortostatinės hipotenzijos gydymo. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškiniai. Ortostatinė (padėties) hipotenzija nebuvo aiškiai susijusi su borteomibo smūginės dozės infuzija. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nežinomas, nors iš dalies gali būti dėl autonominės neuropatijos. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su borteomibo vartojimu arba borteomibas gali pabloginti jau esančią patologinę būklę, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Būtina laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė sinkopė ir kurie vartoja hipotenziją sukelti galinčių vaistinių preparatų, taip pat pacientus, kuriems yra dehidratacija dėl pasikartojančio viduriavimo ar vėmimo. Ortostatinei (padėties) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidrataciją ar skirti mineralokortikoidų ir (ar) simpatomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi į medikus pasireiškus svaigulio, galvos sukimosi ar trumpo alpimo epizodams.

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų, kad borteomibo vartojantiems pacientams pasireiškė ULES. ULES yra reta, dažnai grįžtama, greitai progresuojanti nervų sistemos būklė, kuri gali pasireikšti traukuliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, sumišimas, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia ULES, gydymas borteomibu turi būti nutrauktas.

Širdies nepakankamumas

Buvo atvejų, kai gydymo borteomibu metu pacientams ūmiai prasidėjo arba paūmėjo stazinis širdies nepakankamumas ir (arba) pirmą kartą sumažėjo širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Skysčių susilaikymas gali būti skatinančiu faktoriumi širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams atsirasti. Rizikos faktorių susirgti širdies liga turinčius ar ja sergančius pacientus būtina atidžiai stebėti.

Elektrokardiogramos tyrimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pavienių QT intervalo pailgėjimo atvejų, kurių priežastinis ryšys nustatytas nebuvo.

Plaučių sutrikimai

Gauta retų pranešimų apie nežinomos etiologijos ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) borteomibu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradėdant gydymą borteomibu, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems ar pasunkėjus jau esantiems plaučių klinikiniams simptomams (pvz., kosuliui, dusuliui), reikia nedelsiant atlikti diagnostinį ištyrimą ir tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą

bortezomibu, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime dėl recidyvuojančios ūminės mielogeninės leukemijos pradėjus gydymą didelės dozės citarabino (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija kartu su daunorubicinu ir bortezomibu, du pacientai (iš dviejų) mirė ankstyvoje gydymo stadijoje dėl ARDS ir tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to šis specifinis skyrimo būdas kartu su didele citarabino dozės (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija nerekomenduojamas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Daugine mieloma sergantiems pacientams dažnai būna inkstų komplikacijų. Pacientus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bortezomibą metabolizuoja kepenų fermentai. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme bortezomibo ekspozicija būna padidėjusi. Šiuos pacientus reikia gydyti sumažintomis bortezomibo dozėmis ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų reakcijos

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą pacientams, kurie kartu vartojo bortezomibą ir kitų vaistinių preparatų ir kurių sveikatos būklė buvo sunki. Buvo pranešimų ir apie kitas kepenų reakcijas, tokias kaip kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperbilirubinemija ir hepatitas. Tokie pakitimai gali išnykti nutraukus gydymą bortezomibu (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmines ląsteles ir MLL ląsteles, dėl to gali atsirasti naviko lizės sindromo komplikacijos. Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti ir taikyti tinkamas atsargumo priemones.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Pacientus, kurie bortezomibą vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti. Bortezomibą taip pat būtina atsargiai skirti kartu su CYP3A4 ar CYP2C19 substratais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia įsitikinti, kad geriamųjų glikemiją mažinančių vaistinių preparatų vartojančių pacientų kepenų funkcija yra normali. Tokius pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Reakcijos, kurios gali būti susijusios su imuniniais kompleksais

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos, tokios kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su išbėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pasitaikė nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkios reakcijos, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bortezomibas yra silpnas citochromo P450 (CYP) izofermentų 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 inhibitorius. Kadangi CYP2D6 įtaka bortezomibo metabolizmui yra maža (7 %), nesitikima, kad CYP2D6 fenotipas, kai paciento organizme jo metabolinis aktyvumas yra silpnas, veiktų bendrą bortezomibo dispoziją.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo AUC padidėjimą 35 % (PI₉₀ % [1,032-1,772]), remiantis 12 pacientų duomenimis. Todėl pacientus, kuriems bortezomibas yra skiriamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 17 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo farmakokinetiniams rodmenims nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės borteomibo AUC sumažėjimą 45 %, remiantis 6 pacientų duomenimis. Todėl borteomibą vartoti kartu su stipriausiais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonažolių preparatais) nerekomenduojama, nes gali sumažėti veiksmingumas.

Tame pačiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime vertinant silpnesnio CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetiniams rodmenims nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas melfalano ir prednizono poveikis borteomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį borteomibo AUC padidėjimą 17 %, remiantis 21 paciento duomenimis. Nėra manoma, kad tai kliniškai svarbu.

Klinikinių tyrimų metu cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamuosius gliukemiją mažinančius vaistinius preparatus, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija, todėl gali reikėti atidžiai stebėti geriamuosius antidiabetinius vaistinius preparatus vartojančių borteomibu gydomų pacientų gliukozės kiekį kraujyje ir prireikus koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po jo.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie borteomibo ekspoziciją nėštumo metu nėra. Teratogeninio borteomibo poveikio galimybė nebuvo pakankamai ištirta.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, borteomibas neveikė žiurkių ir triušių embriono bei vaisiaus raidos, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė. Tyrimų su gyvūnais borteomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų raidai iširti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Borteomibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti borteomibu.

Borteomibą vartojančią nėščią moterį ar moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma žmogui teratogeninė veiklioji medžiaga, kuri sukelia sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, išskyrus kai yra vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. Borteomibą kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos žr. talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

Žindymas

Nežinoma, ar borteomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos žindomiems kūdikiams gydymo borteomibu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su borteomibu neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Borteomibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Borteomibas labai dažnai gali sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai sinkopę ir dažnai ortostatinę (padėties) hipotenziją ar matomo vaizdo neryškumą. Todėl pacientai privalo būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus, ir jiems turi būti patarta nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireiškia tokių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo bortezomibu metu nedažnai buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: širdies nepakankamumą, naviko lizės sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus. Retais atvejais pasireiškė autonominė neuropatija.

Gydymo bortezomibu metu dažniausiai buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, vėmimą, nuovargį, karščiavimą, trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją, periferinę neuropatiją (įskaitant sensorinę), galvos skausmą, parestziją, apetito sumažėjimą, dusulį, išbėrimą, juostinę pūslelinę ir mialgiją.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dauginė mieloma

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos turėjo tyrėjų nurodytą mažiausiai galimą ar tikėtiną priežastinį ryšį su bortezomibo vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5 476 pacientus, iš kurių 3 996 buvo gydyti bortezomibo 1,3 mg/m² doze, ir išvardytos 7 lentelėje.

Bortezomibas dauginės mielomos gydymui buvo skirtas iš viso 3 974 pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant *MedDRA* žodyno 14.1 versiją. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu, taip pat yra įtrauktos.

7 lentelė. *Nepageidaujamos reakcijos daugine mieloma sergantiems pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems bortezomibu, ir visos nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo indikacijos), nustatytos po vaistinio preparato pateikimo į rinką[#]*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Juosiančioji pūslelinė (įskaitant diseminuotą ir akių), plaučių uždegimas*, paprastoji pūslelinė*, grybelinė infekcija*
	Nedažni	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, herpes viruso infekcija*, herpes virusų sukeltas meningoencefalitas [#] , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su priemone susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija*, danties infekcija*
	Reti	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, povirusinis nuovargio sindromas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Reti	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažni	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koagulopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija [#]

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Reti	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, trombocitozė*, padidėjusio kraujo klampumo sindromas, trombocitų sutrikimas (NK), trombozinė mikroangiopatija (įskaitant trombocitopeninę purpurą) [#] , kraujo sutrikimas (NK), hemoraginė diatezė, limfocitinė infiltracija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Angioneurozinė edema [#] , padidėjęs jautrumas*
	Reti	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Kušingo sindromas*, hipertirozė*, sutrikusi antidiurezinio hormono sekrecija
	Reti	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormalus gliukozės kiekis kraujyje*, hipokalcemija*, fermentų sutrikimas*
	Nedažni	Naviko lizės sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormalus šlapimo rūgšties kiekis*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Reti	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių perkrova, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų sudėtinė stoka, vitamino B12 stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažni	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozinis sutrikimas*, sumišimas*, neramumas
	Reti	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Motorinė neuropatija, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), svaigulys*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*
	Nedažni	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, su smegenėlėmis susiję koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus demenciją)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas [#] , neurotoksinis poveikis, traukulių sutrikimai*, poherpetinė neuralgija, kalbos sutrikimas*, neramių kojų sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės sutrikimas
	Reti	Kraujavimas į smegenis*, intrakranialinis kraujavimas (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvinių nervų paralyžius*, paralyžius*, parėzė*, presinkopė, smegenų kamieno sindromas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervo šaknelės pažeidimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nugaros smegenų suspaudimas, kognityvinis sutrikimas (NK), motorinės funkcijos sutrikimas, nervų sistemos sutrikimas (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija, Gijeno-Barre (<i>Guillan-Barre</i>) sindromas [#] , demielinizuojanti polineuropatija [#]
Akių sutrikimai	Dažni	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažni	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, chalazionas [#] , blefaritas [#] , akies uždegimas*, dvejinimasis (diplopija), sausa akis*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Reti	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voką) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija [#] , įvairaus laipsnio regėjimo pakenkimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)*
	Nedažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesius)*, pakenkta klausos (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Reti	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažni	Širdies tamponada [#] , širdies bei kvėpavimo sustojimas*, širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, aritmija*, tachikardija*, palpitacijos, krūtinės angina, perikarditas (įskaitant skystį perikardo ertmėje)*, kardiomiopatija*, skilvelio disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), paroksizminė polimorfine skilveinė tachikardija (<i>Torsade de pointes</i>), nestabilioji krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažni	Cerebrovaskulinis priepuolis [#] , giliųjų venų trombozė*, kraujavimas*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminį šoką), flebitas, veido ir kaklo paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenaline)*, prasta periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių)*
	Reti	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venos spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*
	Nedažni	Plaučių embolija, skystis pleuros ertmėje, plaučių edema (įskaitant ūminę), kraujavimas iš plaučių alveolių [#] , bronchų spazmas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga*, hipoksemija*, kvėpavimo takų paburkimas*, hipoksija, pleuritas*, žagsėjimas, rinorėja, disfonija, švokštimas
	Reti	Kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, apnėja, pneumotoraksas, atelektazė, plautinė hipertenzija, atsikosėjimas krauju, hiperventiliacija, ortopnėja, pneumonitas, respiracinė alkalozė, tachipnėja, plaučių fibrozė, bronchų sutrikimas*, hipokapnija*, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija, spaudimo jausmas gerklėje, sausa gerklė, sustiprėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinės)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo tempimas, burnos ir ryklės skausmas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, dujų kaupimasis žarnyne

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažni	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpos patinimas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant plonosios žarnos nepraeinamumą, žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantėnų, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*, išeminis kolitas#, virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
	Reti	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės rauko atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakurimas*, dantėnų hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpos skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Dažni	Kepenų fermentų pakitimai*
	Nedažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Reti	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Chiari sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas*, niežulys*, eritema, sausa oda
	Nedažni	Daugiaformė eritema, dilgėlinė, ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė#, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas#, dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, psoriazė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos #, spuogai*, pūslės*, pigmentacijos sutrikimas*
	Reti	Odos reakcija, Jessnerio limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmuruota oda (<i>Livedo reticularis</i>), odos sukietėjimas, papulė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažni	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas
	Nedažni	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatijos*, sunkumo pojūtis
	Reti	Rabdomiolizė, smilkininio apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulo sutrikimas, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovijinė cista
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų funkcijos sutrikimas*
	Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas*, šlapimo takų infekcija*, šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai*, hematurija*, šlapimo susilaikymas, šlapinimosi sutrikimas*, proteinurija, azotemija, oligurija*, padažnėjęs šlapinimasis
	Reti	Šlapimo pūslės dirginimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažni	Kraujavimas iš makšties, lytinių organų skausmas*, erekcijos disfunkcija
	Reti	Sėklidžių sutrikimas*, prostatitas, krūties sutrikimas moterims, antiseklidžio skausmingumas, epididimitas, mažojo dubens skausmas, vulvos išopėjimas
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos	Reti	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi yda, ichtiozė

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), drebulys, skausmas*, bendrasis negalavimas*
	Nedažni	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, eisenos sutrikimas, šaltčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jautumas, injekcijos vietos skausmas*
	Reti	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, nekardialinis krūtinės skausmas, kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažni	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalus kraujo tyrimas*, padidėjęs C-reaktyvaus baltymo kiekis
	Reti	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormali elektrokardiograma (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjęs troponino I kiekis, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pargriuvimas, sumušimas
	Reti	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Reti	Makrofagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

*Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas

#Nepageidaujama reakcija, nepriklausomai nuo indikacijos, apie kurią sužinota po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Bortezomibo saugumo duomenys 240 MLL sergusių pacientų, gydytų bortezomibo 1,3 mg/m² doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu [R-CHOP], santykinai atitiko duomenis, stebėtus daugine mieloma sergantiems pacientams, o pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos kaip susijusios su kombinuotuoju gydymu (BR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinių dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą negalima priskirti vien tik bortezomibui, Pastebimi skirtumai MLL sergančių pacientų populiacijoje, palyginti su dauginės mielomos tyrimuose dalyvavusiais pacientais, buvo ≥ 5 % didesnis hematologinių nepageidaujamų reakcijų (neutropenijos, trombocitopenijos, leukopenijos, anemijos, limfopenijos), periferinės sensorinės neuropatijos, hipertenzijos, karščiavimo, plaučių uždegimo, stomatito ir plaukų pažeidimų dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos kaip pasireiškusios ≥ 1 % dažnumu, panašiu ar didesniu dažnumu BR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su BR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, yra išvardytos toliau esančioje 8 lentelėje. Be to, įtrauktos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos BR-CAP grupėje ir tyrėjo nuomone turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį su bortezomibu, remiantis istoriniais dauginės mielomos tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

8 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kurie klinikinio tyrimo metu buvo gydyti BR-CAP

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juosiančioji pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) (įskaitant diseminuotąją ir akių), <i>herpes</i> viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių/apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>)*
	Nedažni	Hepatitis B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas*
	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, nenormalus gliukozės kiekis kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Miego sutrikimai ir sutrikdymai*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Neuropatijos*, motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), encefalopatija*, periferinė sensomotorinė neuropatija, galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesį)*
	Nedažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)*, pakenkta klausia (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą)
Širdies sutrikimai	Dažni	Širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), aritmija*, širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, miokardo išemija, skilvelių disfunkcija*
	Nedažni	Širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kosulys*, žagsėjimas
	Nedažni	Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinių)*, pilvo tempimas, dispepsija, burnos ir ryklės skausmas*, gastritas*, burnos išopėjimas*, pilvo diskomfortas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*
	Dažni	Niežulys*, dermatitas*, išbėrimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Raumenų spazmai*, raumenų ir kaulų skausmas*, galūnės skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo takų infekcija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, reakcija injekcijos vietoje*, bendrasis negalavimas*
Tyrimai	Dažni	Hiperbilirubinemija*, pakitę baltymų analizės rodmenys*, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris

* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Herpes zoster viruso reaktyvacija

Dauginė mieloma

Antivirusinė profilaktika buvo skirta 26 % pacientų B+M+P grupėje. *Herpes zoster* pasireiškė 17 % B+M+P grupės pacientų, kuriems nebuvo profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai, palyginti su 3 % pacientų, kuriems profilaktiškai buvo skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai.

Mantijos ląstelių limfoma

Antivirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) BR-CAP grupėje. *Herpes zoster* BR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta antiirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta antivirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktivacija ir infekcija

Mantijos ląstelių limfoma

HBV infekcija su mirtina baigtimi pasireiškė 0,8 % (n = 2) gydymo ne bortezomibu grupės (kai skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; R-CHOP) pacientų ir 0,4 % (n = 1) pacientų, vartojusių bortezomibo kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP). Bendras hepatito B infekcijų dažnis pacientų, gydytų BR-CAP ar R-CHOP, grupėse buvo panašus (atitinkamai 0,8 %, palyginti su 1,2 %).

Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą

Dauginė mieloma

Tyrimų, kurių metu bortezomibas buvo skirtas indukciniam gydymui kartu su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) bei deksametazonu-talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis, periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą, dažnis yra nurodytas toliau esančioje lentelėje.

9 lentelė. *Periferinės neuropatijos dažnis indukcinio gydymo metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN dažnis (%)				
Visų laipsnių PN	3	15	12	45
≥ 2 laipsnio PN	1	10	2	31
≥3 laipsnio PN	< 1	5	0	5
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; BDx = bortezomibas, deksametazonas; TDx = talidomididas, deksametazonas; BTDx = bortezomibas, talidomididas, deksametazonas; PN = periferinė neuropatija.

Pastaba. Periferinė neuropatija apima pasirinktinas sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija ir polineuropatija.

Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimo LYM-3002 metu, kai bortezomibas buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą yra pateiktas toliau esančioje lentelėje.

10 lentelė. *Periferinės neuropatijos dažnis tyrimo LYM-3002 metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos*

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN dažnis (%)		
Visų laipsnių PN	30	29
≥ 2 laipsnio PN	18	9
≥3 laipsnio PN	8	4
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomibas, rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicininas ir prednizonas; R-CHOP = rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicininas, vinkristinas ir prednizonas; PN = periferinė neuropatija. Periferinė neuropatija apima pasirinktinas sąvokas: periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

Senyvi pacientai, sergantys MLL

BR-CAP grupėje 42,9 % ir 10,4 % pacientų buvo atitinkamai 65-74 metų ir ≥ 75 metų. Nors pacientai, kurie buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo BR-CAP ir R-CHOP, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis BR-CAP grupėje buvo 68 %, palyginti su 42 % R-CHOP grupėje.

Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė dauginės mielomos atkrytis, gydymas

Tyrimo, kurio metu bortezomibu pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal schemą, kurios sudėtyje buvo bortezomibas, duomenimis, dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ne mažiau kaip 25 % pacientų, buvo trombocitopenija (55 %), neuropatija (40 %), anemija (37 %), viduriavimas (35 %) ir vidurių užkietėjimas (28 %). Visų sunkumo laipsnių periferinė neuropatija ir ≥ 3 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė atitinkamai 40 % ir 8,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pavartojusiems pacientams staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimis. Apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus žr. 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio bortezomibui nėra. Įvykus perdozavimui, turi būti stebimi pagrindiniai paciento gyvybiniai rodmenys ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (skiriant skysčius, kraujospūdį didinančius vaistinius preparatus ir (arba) širdies raumens susitraukimą stiprinančius vaistinius preparatus) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XG01.

Veikimo mechanizmas

Bortezomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas tam, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino-proteosomos kelias yra pagrindinis reguliuojant specifinių baltymų apykaitą. Taip jie palaiko ląstelės homeostazę. 26S proteosomos slopinimas apsaugo nuo šios kryptingos proteolizės ir veikia daugybę signalinių kaskadų ląstelės viduje, kas galiausiai sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Bortezomibas yra labai selektyvus proteosomai. Esant 10 μ M koncentracijai bortezomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1 500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam iš eilės pagal selektyvumą jo veikiamam fermentui. Proteosomos slopinimo kinetika buvo tiriama *in vitro*. Nustatyta, kad bortezomibo pusinės disociacijos nuo proteosomos laikas ($t_{1/2}$) yra 20 min. Tai rodo, kad bortezomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamojo pobūdžio.

Bortezomibo skatinama proteosomos inhibicija vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais, vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliacinių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo seką ir branduolinio faktoriaus kapa B (NF- κ B) aktyvinimą, pokyčiai. Dėl proteosomos slopinimo sustoja ląstelės ciklas ir įvyksta apoptozė. NF- κ B yra transkripcijos faktorius, kurio aktyvinimas svarbus daugeliui tumorogenezės aspektų, iš jų ląstelės augimui ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai ir metastazavimui. Sergant mieloma, bortezomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpų mikroaplinka.

Eksperimentais nustatyta, kad bortezomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms, ir kad vėžinės ląstelės būna daug jautresnės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui negu normalios ląstelės. Bortezomibas *in vivo* slopina įvairių ikiklinikinių naviko modelių, tarp jų ir dauginės mielomos, naviko augimą.

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad bortezomibas didina osteoblastų diferenciaciją ir aktyvumą bei slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugine mieloma su progresavusia osteolizine liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti bortezomibu.

Klinikinis veiksmingumas anksčiau negydytos dauginės mielomos atveju

Buvo atliktas perspektyvinis III fazės, tarptautinis, atsitiktinių imčių (1:1), atviras klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai, siekiant nustatyti, ar vartojant bortezomibo (1,3 mg/m² leidžiamo į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m²) ir prednizonu (60 mg/m²) pailgėja laikas iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m²) ir prednizono (60 mg/m²) poveikiu pacientams, negydytiems nuo dauginės mielomos. Gydytas buvo taikomas daugiausia 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – europidai, o jų funkcinės būklės Karnofsky indekso mediana buvo 80. Pacientai sirgo IgG/IgA/lengvųjų grandinių mieloma 63 %/25 %/8 % atvejų, hemoglobino rodmens mediana buvo 105 g/l ir trombocitų kiekio mediana – 221,5 x 10⁹/l. Pacientų, kurių kreatinino klirensas \leq 30 ml/min., dalis grupėse buvo panaši (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis (laikas iki ligos progresavimo) yra pasiekta, ir pacientams, vartojusiems M+P, buvo pasiūlyta gydytis B+M+P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis.

B+M+P gydymo grupėje buvo nustatytas statistiskai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas (RS = 0,695, p = 0,00043), nepriklausomai nuo to, koks buvo tolesnis gydymas, įskaitant gydymo schemas, kurių

pagrindą sudarė bortezomibas. B+M+P gydymo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 56,4 mėnesio, palyginti su 43,1 mėnesio M+P gydymo grupėje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. VISTA tyrimo veiksmingumo rezultatai, galutinai atnaujinus išgyvenamumo duomenis

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Laikas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95 % PI)	20,7 mėn. (17,6; 24,7)	15,0 mėn. (14,1; 17,9)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p rodmuo ^c	0,000002	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95 % PI)	18,3 mėn. (16,6; 21,7)	14,0 mėn. (11,1; 15,0)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p rodmuo ^c	0,00001	
Bendras išgyvenamumas*		
Atvejų (mirties) skaičius (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95 % PI)	56,4 mėn. (52,8, 60,9)	43,1 mėn. (35,3, 48,3)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p rodmuo ^c	0,00043	
Atsako dažnis	n = 337	n = 331
Populiacijos ^e dydis = 668		
VR ^f skaičius (%)	102 (30)	12 (4)
DA ^f skaičius (%)	136 (40)	103 (31)
nVR skaičius (%)	5 (1)	0
VR+DA ^f skaičius (%)	238 (71)	115 (35)
P reikšmė ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Serumo M baltymo sumažėjimas	n = 336	n = 331
Populiacijos ^g dydis = 667		
≥ 90 % skaičius (%)	151 (45)	34 (10)
Laikas iki pirmojo atsako VR + DA grupėje		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
Atsako trukmės mediana^a		
VR ^f	24,0 mėn.	12,8 mėn.
VR+DA ^f	19,9 mėn.	13,1 mėn.
Laikas iki kito gydymo		
Atvejų skaičius (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95 % PI)	27,0 mėn. (24,7; 31,1)	19,2 mėn. (17,0; 21,05)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,557 (0,462; 0,671)	
P reikšmė ^c	< 0,000001	

^aĮvertinta Kaplano ir Mejerio metodu.

^bRizikos santykis įvertintas remiantis Cox proporcinę rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriais: β2- mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo B+M+P pranašumą.

^cNominali p reikšmė paremta stratifikuotos log rank analizės kriterijumi (angl. *stratified log-rank test*), pritaikytu stratifikavimo faktoriais: β2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

^dAtsako dažnio p rodmuo (VR+DA) pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadratinį kriterijų (angl. *Cochran-Mantel- Haenszel chi-square test*), pritaikytą stratifikavimo faktoriais.

^eAtsako populiacija apima pacientus, kurių ligą buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu.

^fVR = visiška remisija; DA = dalinis atsakas. EBMT kriterijai.

^gVisi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, sergantys sekretuojančia liga.

*Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. mėn. – mėnesiai.

PI = pasikliautinis intervalas.

Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija

Du atsitiktinių imčių, atviri daugiacentriai III fazės tyrimai (IFM-2005-01, MMY-3010) buvo atlikti siekiant įrodyti bortezomibo saugumą ir veiksmingumą, skiriant kombinuotąjį gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais indukciniam gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją pacientams, sergantiems anksčiau neįgydyta daugine mieloma.

Tyrimo IFM-2005-01 metu bortezomibo vartojimas kartu su deksametazonu [BDx, n = 240] buvo palygintas su gydymu vinkristinu – doksorubicinu - deksametazonu [VDDx, n = 242]. BDx grupės pacientai buvo gydyti keturis 21-os dienos ciklus, kiekvieno jų metu jie vartojo bortezomibą (1,3 mg/m² į veną du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) ir geriamąjį deksametazoną (40 mg per parą nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 9-os iki 12-os dienos 1 ir 2 gydymo ciklų metu bei nuo 1-os iki 4-os dienos 3 ir 4 gydymo ciklų metu).

Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos atitinkamai 198 (82 %) ir 208 (87 %) VDDx ir BDx grupių pacientams. Daugumai pacientų buvo atlikta viena persodinimo procedūra. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 48 % pacientų buvo didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių BDx grupėje. Gydymo ciklų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis (VR+nVR) po indukcinio gydymo. Buvo stebėtas statistškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu grupės naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė atsako po persodinimo dažnį (VR+nVR, VR+nVR+VGPR+DA), laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. IFM -2005-01 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	BDx	VDDx	ŠS; 95 % PI; p reikšmė^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populiacija)	N = 242 (ITT populiacija)	
AD (po indukcinio gydymo)	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
*VR+nVR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
VR+nVR+ LGDA +DA % (95 % PI)			
AD (po transplantacijos) ^b	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
VR+nVR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
VR+nVR+ LGDA +DA % (95 % PI)			

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; ITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*); AD = atsako dažnis; B = bortezomibas; BDx = bortezomibas, deksametazonas;

VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; ŠS = šansų santykis.

*Pirminė vertinamoji baigtis

^aAtsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio stratifikuotų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

^bNurodo atsako dažnį po antrojo persodinimo tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas antrasis persodinimas (42 iš 240 [18 %] BDx grupėje ir 52 iš 242 [21 %] VDDx grupėje).

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra B, pranašumą.

Tyrimo MMY-3010 indukcinis gydymas bortezomibu kartu su talidomidu ir deksametazonu [BTDx, n =

130] buvo palygintas su gydymu talidomidu-deksametazonu [TDx, n = 127]. BTDx grupės pacientai buvo gydyti šešis 4 savaitių ciklus, kurių kiekvieno metu vartojo bortezumibą (1,3 mg/m² dozė buvo skirta du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-os iki 28-os dienos), deksametazoną (40 mg dozė per burną buvo skirta nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 8-os iki 11-os dienos) ir talidomidą (50 mg paros dozė per burną buvo skirta 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau skirta 200 mg paros dozė).

Viena autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta atitinkamai 105 (81 %) ir 78 (61 %) BTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. BTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai, palyginti su 56 metais, 99 % pacientų, palyginti su 98 %, buvo baltųjų rasės, ir 58 % pacientų, palyginti su 54 %, buvo vyrai. 12 % BTDx grupės pacientų buvo citogenetiškai klasifikuoti kaip didelės rizikos, palyginti su 16 % pacientų TDx grupėje. Gydymo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės, o gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 6,0 ir buvo pastovi tarp gydymo grupių. Pagrindinės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VR+nVR). Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo bortezumibu kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, per kurį liga neprogresavo, ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. MMY-3010 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	BTDx	TDx	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populiacija)	N = 127 (ITT populiacija)	
* AD (po indukcinio gydymo)			
VR+nVR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
VR+nVR +DA % (95 % PI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
* AD (po transplantacijos)			
VR+nVR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
VR+nVR +DA % (95 % PI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; ITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*); AD = atsako dažnis; B = bortezumibas; BDx = bortezumibas, talidomidas, deksametazonas; TDx = talidomidas, deksametazonas; DA = dalinis atsakas, ŠS = šansų santykis.

*Pirminė vertinamoji baigtis.

^aAtsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra bortezumibas, pranašumą.

Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar atsparios dauginės mielomos atveju

Bortezumibo (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose pacientams skiriant 1,3 mg/m² dozę. Viename iš jų (III fazės atsitiktinių imčių palyginamasis klinikinis tyrimas (APEX)) 669 pacientams, kurie sirgo atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugine mieloma ir jau anksčiau buvo gydyti 1-3 gydymo metodais, bortezumibo poveikis buvo palygintas su deksametazono (Dex) poveikiu. Kitame II fazės vienos imties klinikiniame tyrime bortezumibo poveikis buvo analizuojamas 202 atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugine mieloma sirgusiems pacientams, kurie anksčiau jau buvo gydyti mažiausiai 2 gydymo būdais ir kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu.

III fazės klinikinio tyrimo metu bortezumibu gydytiems pacientams, palyginti su deksametazonu gydytų tiriamųjų grupe, buvo stebimas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki ligos progresavimo, reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas ir reikšmingai didesnis nustatyto atsako į gydymą dažnis. Toks dėsningumas nustatytas visiems pacientams, įskaitant tuos, kurie anksčiau jau buvo gydyti 1 gydymo metodu (žr. 14 lentelę). Suplanuotos tarpinės analizės metu gautų rezultatų pagrindu pacientų įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems į deksametazono gydymo imtį priskirtiems pacientams nepriklausomai nuo ligos būklės buvo siūlomas gydymas bortezumibu. Dėl tokio ankstyvo perėjimo išgyvenusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Tiek tarp paskutiniam anksčiau taikytam gydymui atsparia liga sirgusių pacientų, tiek ir tarp pacientų, kurių liga nebuvo atspari gydymui, bortezumibu gydytiems pacientams nustatytas bendrasis išgyvenamumas ir

atsako į gydymą dažnis buvo reikšmingai didesni.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų pacientų 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų ar vyresni. Nepriklausomai nuo amžiaus, atsako į gydymą parametrai kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP) buvo reikšmingai geresni bortezomibo gydymo grupėje. Nepriklausomai nuo $\beta 2$ -mikroglobulino kiekio pradinio įvertinimo metu visi veiksmingumo rodmenys (laikas iki ligos progresavimo (LIP), bendrasis išgyvenamumas ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni bortezomibu gydytų pacientų grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant gydymui atsparia liga sergančius pacientus, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės nurodytus kriterijus. Visų įtrauktų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 17 mėnesių (nuo < 1 iki 36+ mėnesių). Šis išgyvenamumas buvo ilgesnis už 6-9 mėnesių išgyvenamumo medianą, konsultuojančių klinikinių tyrėjų numatomą panašioms pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendrosios būklės, 13-osios chromosomos išnykimo, ankstesnių gydymo schemų skaičiaus ir tipo. Atsakas pasireiškė 32 % (10 iš 32) pacientų, anksčiau gydytų 2 ar 3 gydymo schemomis, ir 31 % (21 iš 67) pacientų, anksčiau gydytų daugiau kaip 7 gydymo schemomis.

14 lentelė. III fazės (APEX) ir II fazės klinikinio tyrimų ligos baigčių santrauka

	III fazė		III fazė		III fazė		II fazė
	Visi ligoniai		1 ankstesnė gydymo schema		> 1 ankstesnė gydymo schema		≥ 2 ankstesnės schemas
Su laiku susiję reiškiniai	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
LIP, dienos [95 % PI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 m. išgyvenamumas, % [95 % PI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Geriausias atsakas (%)	B n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
VR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VR + nVR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
VR+ nVR + DA	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
VR + nVR+ DA+MA	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Trukmės mediana Dienos (mėnesiai)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laikas iki atsako VR + DA (dienos)	43	43	44	46	41	27	38*

^aITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*).

^bp reikšmė pagal stratifikuotos *log rank* analizės kriterijų (angl. *stratified log-rank test*); analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą; p < 0,0001.

^cPacientų su pasiektu atsaku į gydymą populiacijoje buvo pacientai, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie gydymo tikslais gavo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

^dp reikšmė pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą.

VR+DA+MA **VR = VR (IF-); nVR = VR (IF+).

NA = neaktualu, NV = nebuvo vertinama LIP = laikas iki progresavimo.

PI = pasikliautinis intervalas.

B = bortezomibas; Dex = deksametazonas.

VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija. DA = dalinis atsakas; MA = minimalus atsakas.

II fazės klinikinio tyrimo protokolas pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik bortezomibu buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, leido gydymui kartu su bortezomibu skirti dideles deksametazono dozes. Gydymas bortezomibu ir deksametazono kombinacija buvo taikytas iš viso 74 pacientams. Taikant kombinuotą gydymą, 18 % pacientų atsakas į gydymą buvo gautas arba pagerėjo [MA (11 %) arba DA (7 %)].

Kombinuotasis gydymas, bortezomibo vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu (tyrimas DOXIL-MMY-3001)

Buvo atliktas III fazės, atviras, daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo bortezomibu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas bei liga neprogresavo, taikant gydymo schemą, kurios pagrindą sudarė antraciklinai, palyginti su bortezomibo monoterapija. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo LIP, o antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VR + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl., *the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) kriterijus.

Pagal protokolą suplanuoti tarpinė analizė (pagrįsta 249 LIP atvejais) paskatino nutraukti tyrimą anksčiau numatyto laiko dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotasis gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. LIP mediana buvo 6,5 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija bortezomibu, palyginti su 9,3 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotasis gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. Šie duomenys, nors ir nėra galutiniai, įtraukti į pagal protokolą apibrėžtą galutinę analizę.

Galutinė BI duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija bortezomibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; 25,2-36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; 28,9-37,1 mėnesio).

Kombinuotasis gydymas, bortezomibą vartojant kartu su deksametazonu

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota progresavusi dauginė mieloma, gydymo bortezomibu ir bortezomibu kartu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė suderintų porų duomenų analizė, kuria norėta palyginti bortezomibo vartojimo neatsitiktiniu būdu kartu su deksametazonu grupės duomenis (II fazės nekoduotas tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos bortezomibu grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu (M34101-039 [APEX] ir DOXIL MMY-3001), esant tokiai pat indikacijai.

Suderintų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo kartu su deksametazonu) pacientų ir palyginimo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į iškraipančiuosius veiksnius, individualiai suporuojant tiriamųjų duomenis. Tai sumažina klaidas dėl iškraipančiųjų veiksnių įtakos, kai gydymasis poveikis įvertinamas naudojant neatsitiktiniu būdu gautus duomenis.

Buvo nustatytos 127 suderintos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VR + DA) (šansų santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947; $p < 0,001$), išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845; $p = 0,008$), LIP pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698; $p = 0,001$) bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su bortezomibo monoterapija.

Duomenys apie dauginės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą bortezomibu yra riboti.

II fazės atviras vienos grupės tyrimas MMY-2036 (RETRIEVE) buvo atliktas siekiant nustatyti pakartotinio gydymo bortezomibo veiksmingumą ir saugumą. 130 dauginė mieloma sergančių pacientų (≥ 18 metų), kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal schemą, kurios sudėtyje buvo bortezomibas, buvo pakartotinai gydyti, nustačius ligos progresavimą. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, bortezomibas buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą 1,3 mg/m² dozę (n = 93) arba $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) dozę, kuri buvo vartota 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą kiekvienos iš 3 savaitių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas arba kartu su deksametazonu, atsižvelgiant į įprastą priežiūrą. Deksametazonas buvo skiriamas kartu su bortezomibu

83 pacientams 1-ojo ciklo metu, o pakartotinio gydymo bortezomibu ciklą metu deksametazonas buvo skirtas vartoti papildomiems 11 pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo geriausiai patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą, įvertinus pagal *EBMT* kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VR + DR) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

Klinikinis veiksmingumas gydant anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL) sergančius pacientus

Tyrimas LYM-3002 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas kombinuoto gydymo bortezomibu, rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP; n = 243) veiksmingumas ir saugumas su gydymo rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP; n = 244) veiksmingumu ir saugumu suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta MLL (II, III ar IV stadijos). BR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo bortezomibą (1,3 mg/m²; 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m² rituksimabo į veną 1-ą dieną, 750 mg/m² ciklofosfamido į veną 1-ą dieną, 50 mg/m² doksorubicino į veną 1-ą dieną ir 100 mg/m² prednizono per burną nuo pirmosios iki 5-os dienos 21 dienos trukmės gydymo bortezomibu ciklo metu. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas 6-ąjį ciklą, buvo skirti du papildomi gydymo ciklai.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP), remiantis nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį iki ligos progresavimo (LIP), laikotarpį iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmę (LBG), bendrojo atsako dažnį (BAD) ir visiškos remisijos (VR/nVR) dažnį, bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir atsako trukmę.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abiejose gydymo grupėse iš esmės buvo panašūs: pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 74 % tiriamųjų buvo vyrai, 66 % buvo baltųjų rasės ir 32 % – azijiečiai, 69 % pacientų buvo MLL aptikta kaulų čiulpų aspirate ir (arba) kaulų čiulpų biopsijos medžiagoje, 54 % pacientų buvo įvertinti ≥ 3 Tarptautinio prognostinio indekso (TPI) balais ir 76 % buvo diagnozuota IV stadijos liga. Gydymo trukmė (mediana = 17 savaičių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % BR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų BR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys yra pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Tyrimo LYM-3002 veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
Išgyvenimumas ligai neprogresuojant (NPK)^a			
Reiškiniai n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	RS ^b (95 % PI) = 0,63 (0,50;0,79)
Mediana ^c (95 % PI) (mėnesiais)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p rodmuo ^d < 0,001
Atsako dažnis			
n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
Bendra visiška remisija (VR+nVR) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	ŠS ^e (95 % PI) = 1,688 (1,148; 2,481) p rodmuo ^g = 0,007
Bendras atsakas (VR+nVR+DA) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	ŠS ^e (95 % PI) = 1,428 (0,749; 2,722) p rodmuo ^g = 0,275

^aRemiantis nepriklausomos peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu (tik radiologiniai duomenys).

^bRizikos santykio rodmuo pagrįstas Cox modeliu, duomenis stratifikuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo BR-CAP naudai.

^cRemiantis *Kaplan-Meier* ribiniais įverčiais.

^dRemiantis *log rank* testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.

^e*Mantel-Haenszel* bendrojo atsako šansų santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip stratifikavimo veiksnį naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Šansų santykis (ŠS) > 1 rodo

pranašumą gydymo BR-CAP naudai.

^fApima visus VR + nVR: pagal NPK, kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

^gp rodmuo, remiantis *Cochran Mantel-Haenszel chi* kvadrato testu, kaip stratifikavimo veiksniumi naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.

Apima visus radiologinius VR + nVR + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

VR = visiška remisija; nVR = nepatvirtinta visiška remisija; DA = dalinis atsakas; PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; ŠS = šansų santykis; *ITT* = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*).

ILNP mediana tyrėjo įvertinimu truko 30,7 mėnesio BR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika [SR] = 0,51; $p < 0,001$). Statistiškai reikšminga nauda ($p < 0,001$) gydymo BR-CAP grupėje, palyginti su R-CHOP grupe, buvo nustatyta vertinant LIP (mediana 30,5 mėnesio, palyginti su 16,1 mėnesio), LIKG (mediana 44,5 mėnesio, palyginti su 24,8 mėnesio) ir LBG (mediana 40,6 mėnesio, palyginti su 20,5 mėnesio). Visiškos remisijos trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio BR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė BR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Galutinė BI analizė buvo atlikta po 82 stebėjimo mėnesių (mediana). BI mediana buvo 90,7 mėnesio BR-CAP grupėje, palyginti su 55,7 mėnesio R-CHOP grupėje (RS = 0,66; $p = 0,001$). Nustatytas galutinis BI medianų skirtumas tarp 2 gydymo grupių buvo 35 mėnesiai.

Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo bortezomibu saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atviras neatsitiktinių imčių I/II fazės tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, nebuvo gauta, ir konkrečiai bortezomibas nesunkino organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažaidos. Žvalgomosios veiksmingumo analizės duomenimis, ištyrus 49 įvertinamus pacientus, kurie buvo gydyti didžiausiomis leidžiamomis 1,6 mg/m² kartą per savaitę ir 1,3 mg/m² du kartus per savaitę dozėmis, buvo nustatytas 67,3 % atsako, įvertinto pagal hematologinį (M-baltymo) atsaką, dažnis (įskaitant 28,6 % visiško atsako dažnį). Šių dozių kohortose nustatytas bendrojo išgyvenamumo vienerius metus dažnis buvo 88,1 %.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Bortezomib Fresenius Kabi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis daiginei mielomai ir mantijos ląstelių limfomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

II fazės vienos grupės aktyvumo, saugumo ir farmakokinetikos tyrimo, kurį atliko Vaikų onkologijos grupė, metu buvo įvertintas pakartotinai pradėtos chemoterapijos keliais vaistiniais preparatais papildymo bortezomibu aktyvumas vaikų ir jaunų suaugusiųjų populiacijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti limfinio audinio piktybiniai navikai (pre-B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija [ÜLL], T ląstelių ÜLL ir T ląstelių limfoblastinė limfoma [LL]). Veiksmingos iš naujo pradėtos chemoterapijos keliais vaistiniais preparatais schema buvo skiriama 3 etapais. Bortezomibas buvo vartotas tik pirmojo ir antrojo etapų metu, kad būtų išvengta galimo toksinio poveikio persidengimo su kartu vartojamais vaistiniais preparatais trečiojo etapo metu.

Visiška remisija (VR) buvo įvertinta pirmojo etapo pabaigoje. VR dažnis B-ÜLL sergančių pacientų, kuriems atkrytis pasireiškė per 18 mėnesių po diagnozės nustatymo, grupėje ($n = 27$) buvo 67 % (95 % PI: 46, 84), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 44 % (95 % PI: 26, 62). B-ÜLL sergantiems pacientams, kuriems atkrytis pasireiškė per 18-36 mėnesius po diagnozės nustatymo ($n = 33$), VR dažnis buvo 79 % (95 % PI: 61, 91), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 73 % (95 % PI: 54, 85). VR dažnis pirmą kartą atkrytį patyrusiems T ląstelių ÜLL sergantiems pacientams ($n = 22$) buvo 68 % (95 % PI: 45, 86), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 67 % (95 % PI: 42, 83). Pateikti veiksmingumo duomenys yra laikomi neišsamiais (žr. 4.2 skyrių).

140 pacientų, kuriems diagnozuota ÜLL arba LL, buvo įtrauktį tyrimą buvo ir jiems buvo įvertinti saugumo duomenys. Amžiaus mediana buvo 10 metų (ribos nuo 1 iki 26 metų). Bortezomibą pradėjus papildomai vartoti kartu su įprastine pagrindine vaikų pre-B ląstelių ÜLL chemoterapijos schema, naujų saugumo problemų nepastebėta. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 sunkumo laipsnio)

buvo stebėtos dažniau šio tyrimo metu gydant pagal schemą, kurios sudėtyje yra bortezomibo, palyginti vien su pagrindiniu gydymo planu istorinio kontrolinio tyrimo metu: periferinė sensorinė neuropatija (3 %, palyginti su 0 %), žarnų nepraeinamumas (2,1 %, palyginti su 0 %), hipoksija (8 %, palyginti su 2 %) stebėti pirmajame etape. Informacijos apie galimas periferinės neuropatijos pasekmes ar išnykimo dažnį šio tyrimo metu negauta. Buvo stebėtas didesnis infekcijos su ≥ 3 sunkumo laipsnio neutropenija dažnis (24 %, palyginti su 19 %, pirmajame etape ir 22 %, palyginti su 11 %, antrajame etape), suaktyvėjusi ALT (17 %, palyginti su 8 %, antrajame etape), hipokalemija (18 %, palyginti su 6 %, pirmajame etape ir 21 %, palyginti su 12 %, antrajame etape) ir hiponatremija (12 %, palyginti su 5 %, pirmajame etape ir 4 %, palyginti su 0, antrajame etape).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

11 daugine mieloma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis nei 50 ml/min., po 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozės smūginės dozės injekcijos į veną vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija kraujo plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija kraujo plazmoje svyravo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m² dozės ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m² dozės pavartojimo.

Pasiskirstymas

Vidutinis bortezomibo pasiskirstymo tūris (V_d) po vienkartinės ar kartotinių 1,0 mg/m² arba 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozių suleidimo į veną daugine mieloma sergantiems pacientams svyravo nuo 1 659 l iki 3 294 l. Tai reiškia, kad bortezomibas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose. Kai bortezomibo koncentracija yra 0,01-1,0 µg/ml, su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* susijungia vidutiniškai 82,9 % vaistinio preparato. Su plazmos baltymais susijungusio bortezomibo frakcija nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Tyrimuose *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir komplementarios DNR išreikštais citochromo P450 izofermentais nustatyta, kad bortezomibas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu, veikiant citochromo P450 izofermentams 3A4, 2C19 ir 1A2. Pagrindinis metabolizmo būdas yra deboronavimas, kurio metu atsiranda du deboronuoti metabolitai, kurie vėliau yra hidroksilinami ir virsta keliais metabolitais. Deboronuoti bortezomibo metabolitai nepasižymi 26S proteosomą slopinančiu poveikiu.

Eliminacija

Vidutinio bortezomibo pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) po kartotinių dozių ribos yra 40-193 val. Bortezomibas iš organizmo yra šalinamas greičiau po pirmos dozės, palyginti su kartotinėmis dozėmis. Vidutinis bendras klirensas iš organizmo po pirmos 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozių svyravo atitinkamai nuo 15 l/val. iki 32 l/val. ir nuo 18 l/val. iki 32 l/val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka bortezomibo farmakokinetikai buvo įvertinta I fazės tyrime per pirmąjį gydymo ciklą, kurio metu buvo gydytas 61 pacientas (daugiausia buvo diagnozuoti solidiniai navikai ir nustatytas įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas) ir buvo skirtos nuo 0,5 iki 1,3 mg/m² bortezomibo dozės.

Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos pagal dozę koreguotam bortezomibo AUC. Vis dėlto, pagal dozę koreguoto bortezomibo AUC vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi (žr. 4.2 skyrių, 6 lentelę).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos (CrCL \geq 60 ml/min./1,73 m², n = 12), lengvo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 40-59 ml/min./1,73 m², n = 10), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 20-39 ml/min./1,73 m², n = 9) ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL < 20 ml/min./1,73 m², n = 3). Tyrime dalyvavo ir pacientai (n = 8), kuriems buvo atliekamos dializės ir vaistinio preparato dozė vartota po dializės seanso. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiamos nuo 0,7 mg/m² iki 1,3 mg/m² bortezomibo dozės. Bortezomibo ekspozicija (pagal dozę koreguotas AUC ir C_{max}) visose grupėse buvo panaši (žr. 4.2 skyrių).

Amžius

Bortezomibo farmakokinetikos savybės buvo apibūdintos po 1,3 mg/m² smūginių dozių sulėidimo du kartus per savaitę į veną 104 vaikų populiacijos pacientams (2-16 metų), kuriems buvo diagnozuota ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ar ūminė mieloidinė leukemija (ŪML). Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, bortezomibo klirensas didėjo didėjant kūno paviršiaus plotui (KPP). Klirenso geometrinis vidurkis (%CV) buvo 7,79 (25 %) l/val./m², pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 834 (39 %) l/m², o pusinės eliminacijos laikas truko 100 (44 %) valandų. Koregavus duomenis pagal KPP poveikį, kiti demografiniai rodmenys, tokie kaip amžius, kūno svoris ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos bortezomibo klirensui neturėjo. Pagal KPP normalizuotas bortezomibo klirensas vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatytas teigiamas klastogeninis bortezomibo aktyvumas (struktūrinės chromosominės aberacijos) atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su kuniškųjų žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis, kai koncentracija buvo tik 3,125 µg/ml, kuri buvo mažiausia vertinta koncentracija. Atliekant *in vitro* mutageninio poveikio testą (*Ames* testą) ir *in vivo* mikrobranduolių testą pelėms, bortezomibo genotoksinio poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių raidai tyrimai parodė, kad vaistinis preparatas sukelia embriono ir vaisiaus žūtį, jei dozės buvo toksinės patelėi, tačiau tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nepastebėta, jei dozės buvo mažesnės negu toksinės patelėi dozės. Vaisingumo tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriami bendrojo toksinio poveikio tyrimų metu. 6 mėnesių žiurkių tyrimo metu nustatytas degeneracinis poveikis ir sėklidėms, ir kiaušidėms. Todėl tikėtina, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vaisingumui. Perinatalinės ir postnatalinės raidos tyrimų neatlikta.

Daugiacikliai bendrojo toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, parodė, kad labiausiai veikiami organai yra virškinimo traktas (toksinis poveikis pasireiškia vėmimu ir (arba) viduriavimu), hemopoezinis ir limfinis audinys (pasireiškia citopenija periferiniame kraujyje, limfinio audinio atrofija, sumažėja hemopoezinių kaulų čiulpų ląstelių skaičius), taip pat pasireiškia periferinė neuropatija (beždžionėms, pelėms ir šunims), apimanti sensorinių nervų aksonus, bei neryškūs inkstų pokyčiai. Nutraukus gydymą, visi šie paveikti organai iš dalies ar visiškai atsigavo.

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad bortezomibas, jei ir prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, tai labai mažai, ir šių duomenų reikšmė žmonėms nėra žinoma.

Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną sušvirkštus maždaug nuo dviejų iki trijų kartų didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje skaičiuojant mg/m² žmogaus kūno paviršiaus ploto, vaistinio preparato dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, kontraktilumo sumažėjimu, hipotenzija ir mirtimi. Šunų sumažėjęs širdies kontraktilumas ir hipotenzija reagavo, greitai paskyrus teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių ar kraujospūdį didinančių vaistinių preparatų. Be to, tyrimų su šunimis metu buvo stebimas nežymus koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Paruoštas tirpalas

Gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto 1 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas, užkimštas pilku chlorobutilo kamščiu su sandarinamuoju aliumininu žaliu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 1 mg bortezumibo.

Flakonas yra dėkle su dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės

Bortezumibas yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl tvarkyti ir ruošti bortezumibą reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

Bortezumib Fresenius Kabi sudėtyje nėra konservantų, todėl visos procedūros metu būtina griežtai laikytis **aseptikos reikalavimų**.

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus bortezumibą į povoratinklinę ertmę. Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną, o Bortezumib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezumib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. Bortezumibo negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Paruošimo instrukcija

Bortezumibą paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Kiekvieno 5 ml Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva yra bent kiek pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Bortezomibo turinys vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1397/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. lapkričio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 2,5 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 3,5 mg bortezomibo (*bortezomibum*) (manitolio boro esterio pavidalu).

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto po oda leidžiamo injekcinio tirpalo yra 2,5 mg bortezomibo.

Ištirpinus miltelius, 1 ml gauto į veną leidžiamo injekcinio tirpalo yra 1 mg bortezomibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai ar gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bortezomibas kaip monoterapija arba kombinuotas gydymas su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu yra skirtas gydyti progresuojančia daigine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kurie jau buvo gydyti mažiausiai vienu gydymo būdu ir kuriems jau buvo taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija arba šis gydymo metodas netinka.

Bortezomibas kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daiginės mielomos ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

Bortezomibas kartu su deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu yra skirtas suaugusių pacientų, kurie nebuvo anksčiau gydyti nuo daiginės mielomos ir kuriems tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, indukciniam gydymui.

Bortezomibas kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu yra skirtas gydyti mantijos ląstelių limfoma sergančius suaugusius pacientus, kurie nebuvo anksčiau gydyti ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas bortezomibu turi būti pradėtas prižiūrint gydytojas, kuris turi patirties gydant vėžiu sergančius pacientus, tačiau gydymą bortezomibu gali taikyti ir sveikatos priežiūros specialistas, turintis gydymo chemoterapiniais vaistinėmis preparatais patirties. Bortezomibą paruošti vartojimui turi sveikatos priežiūros specialistas (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas gydant progresuojančią daiginę mielomą (bent kartą anksčiau gydyti pacientai)

Monoterapija

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaitių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Pacientams rekomenduojama skirti dar du gydymo bortezomibu ciklus po to, kai yra patvirtinamas visiškas atsakas. Taip pat pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, bet nevysiška remisija, rekomenduojama skirti iš viso 8 gydymo bortezomibu ciklus. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Dozės koregavimas gydymo metu ir atnaujinant monoterapiją

Gydymą bortezomibu būtina sustabdyti prasidėjus bet kokiam 3-iojo laipsnio nehematologiniam ar bet kokiam 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui, išskyrus neuropatiją (tai aptariama toliau, taip pat žr. 4.4 skyrių). Kai toksinio poveikio simptomai išnyksta, gydymą bortezomibu galima atnaujinti 25 % mažesne doze (1,3 mg/m² dozę sumažinti iki 1,0 mg/m², 1,0 mg/m² dozę – iki 0,7 mg/m²). Jei toksinis poveikis neišnyksta ar atsinaujina vartojant mažiausią dozę, gydymą bortezomibu reikia nutraukti, nebent jei gydymo nauda aiškiai nusveria riziką.

Neuropatinis skausmas ir (arba) periferinė neuropatija

Pacientus, kuriems atsiranda su bortezomibu vartojimu susijęs neuropatinis skausmas ir (ar) periferinė neuropatija, reikia gydyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.4 skyrių). Pacientus, kuriems prieš gydymą jau yra sunki neuropatija, bortezomibu galima gydyti tik kruopščiai įvertinus riziką ir naudą.

1 lentelė. Rekomenduojamas* dozavimo keitimas, pasireiškus su bortezomibu vartojimu susijusiai neuropatijai

Neuropatijos sunkumas	Dozavimo keitimas
1-ojo laipsnio (be simptomų; giliųjų sausgyslinių refleksų netekimas ar parestezija) be skausmo ar funkcijos praradimo	Nereikia
1-ojo laipsnio su skausmu ar 2-ojo laipsnio (vidutiniškai išreikšti simptomai; ribota instrumentinė kasdienė veikla (KV)**)	Bortezomibo dozę sumažinti iki 1,0 mg/m ² arba pakeisti bortezomibo dozavimo schemą į 1,3 mg/m ² kartą per savaitę.
2-ojo laipsnio su skausmu ar 3-iojo laipsnio (sunkūs simptomai; ribojantys apsitarnavimo KV***)	Sustabdyti gydymą bortezomibu, kol išnyks toksinio poveikio simptomai. Kai toksinis poveikis išnyksta, atnaujinti gydymą bortezomibo sumažinus dozę iki 0,7 mg/m ² kartą per savaitę.
4-ojo laipsnio (gyvybei grėsmingos pasekmės; reikalinga neatidėliotina pagalba) ir (ar) sunki autonominė neuropatija	Nutraukti bortezomibo vartojimą.

*Remiantis dozavimo keitimo II ir III fazės klinikinių dauginės mielomos tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką sukaupta patirtimi.

Klasifikacija paremta NCI bendrojo toksiškumo kriterijais CTCAE 4.0 v.

** Instrumentinė KV apima maisto gaminimą, maisto produktų ar drabužių pirkimą, naudojimąsi telefonu, pinigų apskaitą ir t. t.

*** Apsitarnavimo KV apima prausimąsi, apsirengimą ir nusirengimą, sugebėjimą pačiam maitintis, naudojimąsi tualetu, vaistinių preparatų vartojimą ir nebuvimą prikaustytu prie lovos.

Kombinuotasis gydymas kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaitių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Pegiliuotos liposominės formos doksorubicinas skiriamas vartoti po 30 mg/m² 4-ąją gydymo bortezomibu ciklo parą 1 valandos infuzijos į veną būdu po bortezomibo injekcijos.

Tokiu deriniu galima gydyti iki 8 ciklų tol, kol pacientui nepasireiškia ligos progresavimas ir gydymas yra toleruojamas. Pacientams, kuriems pasireiškia visiškas atsakas, gydymą galima tęsti bent 2 ciklus po

to, kai gaunami pirmieji visiško atsako įrodymai, net jeigu tenka gydyti ilgiau kaip 8 ciklus. Pacientams, kurių paraproteinų koncentracijos po 8 ciklų ir toliau mažėja, galima gydyti tol, kol gydymas yra toleruojamas ir pasireiškia atsakas į gydymą.

Daugiau informacijos apie pegiliuotos liposominės formos doksorubiciną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Kombinuotas gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaitių periodas yra gydymo ciklas. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 20 mg per burną 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą dieną gydymo bortezomibu ciklo metu.

Pacientams, kuriems pasiekiamas atsakas arba liga stabilizuojasi po 4 tokio kombinuotojo gydymo ciklų, galima ir toliau vartoti tą patį derinį ne ilgiau kaip 4 papildomus ciklus.

Daugiau informacijos apie deksametazoną žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozės koregavimas kombinuotojo gydymo atveju progresuojančia daugine mieloma sergantiems pacientams

Keičiant bortezomibo dozavimą taikant kombinuotąjį gydymą, reikia laikytis anksčiau aprašytų dozavimo koregavimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

Dozavimas pacientams, kurie nebuvo gydyti nuo dauginės mielomos ir kuriems netinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

Kombinuotasis gydymas melfalanu ir prednizonu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami leidžiant į veną arba po oda kartu su per burną vartojamais melfalanu ir prednizonu, kaip parodyta 2 lentelėje. 6 savaitių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. 1-4-ojo ciklų metu bortezomibas skiriamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dieną. 5-9 ciklų metu bortezomibas skiriamas kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dieną. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Melfalaną ir prednizoną reikia vartoti per burną kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo pirmos savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ą ir 4-ą dienomis.

Skiriami devyni tokio kombinuotojo gydymo ciklai.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kai bortezomibas vartojamas kartu su melfalanu ir prednizonu

Bortezomibas du kartus per savaitę (1–4 ciklai)												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1 diena	--	--	4 diena	8 diena	11 diena	Pertrauka	22 diena	25 diena	29 diena	32 diena	Pertrauka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--	--	Pertrauka	--	--	--	--	Pertrauka
Bortezomibas kartą per savaitę (5–9 ciklai)												
Savaitė	1				2		3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	1 diena	--	--	--	8 diena		Pertrauka	22 diena		29 diena		Pertrauka
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena	--		Pertrauka	--		--		Pertrauka

B = bortezomibas, M = melfalanas, P = prednizonas.

Dozės koregavimas kombinuotojo gydymo kartu su melfalanu ir prednizonu metu ir atnaujinant tokį gydymą

Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti $\geq 70 \times 10^9/l$ ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1-ojo laipsnio arba pradinio lygmens.

3 lentelė. Dozės koregavimas vėlesnių kombinuotojo gydymo bortezomibu kartu su melfalanu ir prednizonu ciklų metu

Toksinis poveikis	Dozavimo modifikavimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis ciklo metu</i>	
• Jei praėjusio ciklo metu buvo pastebėta užsitęsusi 4-ojo laipsnio neutropenija ar trombocitopenija arba trombocitopenija su kraujavimu	Apsvarstyti melfalano dozės mažinimą 25 % kitam ciklui.
• Jei trombocitų kiekis $\leq 30 \times 10^9/l$ arba ANK $\leq 0,75 \times 10^9/l$ bortezomibo vartojimo dieną (kitą nei 1 dieną)	Gydymą bortezomibu reikia sustabdyti.
• Jei kelios bortezomibo dozės ciklo metu buvo sulaikytos (≥ 3 dozės, skiriant du kartus per savaitę, arba ≥ 2 dozės, vieną kartą per savaitę)	Bortezomibo dozė turi būti sumažinta 1 dozės lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$).
≥ 3 -iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą bortezomibu, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3 \text{ mg/m}^2$ iki 1 mg/m^2 arba nuo 1 mg/m^2 iki $0,7 \text{ mg/m}^2$). Esant su bortezomibu vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, bortezomibo vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) koreguoti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Daugiau informacijos apie melfalaną ir prednizoną žr. atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Dozavimas anksčiau nuo dauginės mielomos negydytiems pacientams, kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (indukcinis gydymas)

Kombinuotasis gydymas kartu su deksametazonu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę 2 savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 21 dienos trukmės gydymo ciklo metu. Šis 3 savaitių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą gydymo bortezomibu ciklo dienomis.

Yra skiriami keturi šio kombinuotojo gydymo ciklai.

Kombinuotasis gydymas kartu su deksametazonu ir talidomidu

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra leidžiami į veną arba po oda, vartojant rekomenduojamą dozę $1,3 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę dvi savaites, 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis 28 dienų trukmės gydymo ciklo metu. Šis 4 savaitių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Deksametazonas skiriamas vartoti po 40 mg per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą gydymo bortezomibu ciklo dieną ciklo metu.

Talidomidas skiriamas vartoti per burną po 50 mg per parą 1-14 dienomis ir, jeigu tokia dozė toleruojama, vėliau dozė didinama iki 100 mg per parą 15-28 dienomis; vėliau nuo 2 ciklo dozė gali būti papildomai didinama iki 200 mg per parą (žr. 4 lentelę).

Yra skiriami keturi tokio kombinuotojo gydymo ciklai. Pacientams, kuriems buvo nustatytas bent jau dalinis organizmo atsakas į gydymą, rekomenduojama skirti dar 2 gydymo ciklus.

4 lentelė. Bortezomibo dozavimas kombinuotojo gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta daigine mieloma ir kuriems tinka kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija

B+ Dx	1-4 ciklai				
	Savaitė	1	2	3	
B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka		
Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-		
B+Dx+T	1-as ciklas				
	Savaitė	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 50 mg	Per parą	Per parą	-	-
	T 100 mg ²	-	-	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3,4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-	-
	2-4 ^b ciklai				
	B (1,3 mg/m ²)	1, 4 diena	8, 11 diena	Pertrauka	Pertrauka
	T 200 mg ^a	Per parą	Per parą	Per parą	Per parą
	Dx 40 mg	1, 2, 3, 4 diena	8, 9, 10, 11 diena	-	-

B = bortezomibas; Dx = deksametazonas; T = talidomidas

^a Talidomido dozė didinama iki 100 mg nuo 3-ios 1 ciklo savaitės tik tuo atveju, jeigu toleruojama 50 mg dozė, ir iki 200 mg nuo 2 ciklo, jeigu toleruojama 100 mg dozė.

^b Pacientus, kuriems po 4 ciklų pasireiškia bent jau dalinis atsakas, galima skirti iki 6 ciklų.

Dozavimo koregavimas pacientams, kuriems tinka transplantacija

Keičiant bortezomibo dozavimą, reikia laikytis aprašytų dozavimo koregavimo rekomendacijų monoterapijos atveju.

Be to, skiriant kombinuotąjį gydymą bortezomibu kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamą šių vaistinių preparatų dozių sumažinimą pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Dozavimas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Kombinuotasis gydymas kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP) Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skiriami injekcijos į veną arba po oda būdais, rekomenduojama po 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė leidžiant du kartus per savaitę dvi savaites 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to daroma 10 dienų pertrauka 12-21 dienomis. Šis 3 savaičių laikotarpis yra laikomas gydymo ciklu. Rekomenduojami šeši gydymo bortezomibu ciklai, nors pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą dokumentuotas 6-ąjį gydymo ciklą, galima skirti papildomus du gydymo bortezomibu ciklus. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Kiekvieno 3 savaičių gydymo bortezomibu ciklo 1-ą dieną infuzijos į veną būdu skiriami toliau išvardyti vaistiniai preparatai: rituksimabas 375 mg/m² doze, ciklofosfamidus 750 mg/m² doze ir doksorubicinas 50 mg/m² doze.

Kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą ir 5-ą dienomis yra skiriamas per burną vartojamas prednizonas 100 mg/m² doze.

Dozės koregavimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma
Prieš pradėdant naują gydymo ciklą:

- trombocitų kiekis turi būti $\geq 100\ 000$ ląstelių/ μ l ir absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) turi būti $\geq 1\ 500$ ląstelių/ μ l;
- trombocitų kiekis turi būti $\geq 75\ 000$ ląstelių/ μ l pacientams, kuriems yra kaulų čiulpų infiltracija

- arba blužnies sekvestracija;
- hemoglobino rodmuo turi būti ≥ 8 g/dl;
- nehematologinis toksinis poveikis turi sumažėti iki 1 laipsnio arba pradinio lygmens.

Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti pasireiškus bet kokiam ≥ 3 laipsnio su bortezomibo vartojimu susijusiam nehematologiniam toksiniam poveikiui (išskyrus neuropatiją) arba ≥ 3 laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui (taip pat žr. 4.4 skyrių). Kaip keisti dozę, žr. toliau esančioje 5 lentelėje.

Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą gydymo praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktinį granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių skyrimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedami gydymo ciklai. Trombocitų transfuzija trombocitopenijos gydymui turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui.

5 lentelė. *Dozės koregavimas gydymo metu pacientams, kurie serga anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma*

Toksinis poveikis	Dozavimo modifikavimas arba gydymo atidėjimas
<i>Hematologinis toksinis poveikis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 laipsnio neutropenija, pasireiškianti su karščiavimu, 4 laipsnio neutropenija, trunkanti ilgiau kaip 7 dienas, trombocitų kiekis $< 10\,000$ ląstelių/μl 	<p>Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 2 savaitėms, kol paciento ANK taps ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis taps $\geq 25\,000$ ląstelių/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeigu atidėjus bortezomibo vartojimą toksinis poveikis neišnyksta kaip aprašyta pirmiau, bortezomibo vartojimą reikia nutraukti. • Jeigu toksinis poveikis išnyksta, t. y. paciento ANK yra ≥ 750 ląstelių/μl ir trombocitų kiekis yra $\geq 25\,000$ ląstelių/μl, bortezomibo vartojimą galima atnaujinti, skiriant vienu lygiu mažesnę dozę (nuo $1,3$ mg/m² iki 1 mg/m² arba nuo 1 mg/m² iki $0,7$ mg/m²).
<ul style="list-style-type: none"> • Jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\,000$ ląstelių/μl arba ANK yra < 750 ląstelių/μl bortezomibo dozės vartojimo dieną (kitą nei pirmąją kiekvieno ciklo dieną) 	Gydymą bortezomibu reikia laikinai nutraukti.
<i>≥ 3-iojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis, laikomas susijusiu su bortezomibo vartojimu</i>	Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, kol toksinio poveikio simptomai sumažės iki 2 laipsnio arba pradinio lygmens. Tada vėl galima atnaujinti gydymą bortezomibu, sumažinus dozę vienu lygiu (nuo $1,3$ mg/m ² iki 1 mg/m ² arba nuo 1 mg/m ² iki $0,7$ mg/m ²). Esant su bortezomibu vartojimu susijusiam neuropatiniam skausmui ir (arba) periferinei neuropatijai, bortezomibo vartojimą reikia sustabdyti ir (arba) koreguoti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Be to, skiriant kombinuotąjį gydymą bortezomibu kartu su kitais chemoterapiniais vaistinėmis preparatais, pasireiškus toksiniam poveikiui, reikia apsvarstyti tinkamą šių vaistinių preparatų dozių sumažinimą pagal preparato charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenų, rodančių, kad vyresniems kaip 65 metų pacientams, kuriems yra dauginė mieloma ar mantijos

ląstelių limfoma, reikia koreguoti dozę, nėra.

Bortezomibo tyrimų su senyvais pacientais, kuriems yra anksčiau negydyta dauginė mieloma ir tinka didelių dozių chemoterapija su kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, neatlikta. Todėl dozavimo rekomendacijų šiai populiacijai pateikti negalima.

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma sirgusių pacientų tyrimo metu 42,9 % ir 10,4 % pacientų bortezomibo vartojusių grupėje buvo atitinkamai 65-74 metų ir ≥ 75 metų. Pacientai, kurie buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo abi gydymo schemas (BR-CAP ir R-CHOP) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia ir juos reikia gydyti rekomenduojama doze. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą reikia pradėti pirmojo gydymo ciklo metu viena injekcija leidžiant sumažintą 0,7 mg/m² bortezomibo dozę, o vėliau, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, galima apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m² reikalingumą (žr. 6 lentelę bei 4.4 ir 5.2 skyrius).

6 lentelė. *Rekomenduojamas pradinės bortezomibo dozės keitimas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas*

Kepenų funkcijos sutrikimo laipsnis*	Bilirubino kiekis	SGOT (AST) aktyvumas	Pradinės dozės keitimas
Lengvas	$\leq 1,0 \times \text{VNR}$	$> \text{VNR}$	Nereikia
	$> 1,0-1,5 \times \text{VNR}$	Bet koks	Nereikia
Vidutinio sunkumo	$> 1,5-3 \times \text{VNR}$	Bet koks	Bortezomibo dozę sumažinti iki 0,7 mg/m ² pirmojo gydymo ciklo metu.
Sunkus	$> 3 \times \text{VNR}$	Bet koks	Tolesnių ciklų metu, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą, apsvarstyti dozės padidinimo iki 1,0 mg/m ² arba papildomo dozės sumažinimo iki 0,5 mg/m ² reikalingumą.

Santrumpos: SGOT = serumo gliutamatoksaloacetattransaminazė; AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba.

* Remiantis JAV Nacionalinio vėžio tyrimo instituto (angl. *National Cancer Institute, NCI*) organų funkcijos sutrikimo darbo grupės klasifikacija apibūdinant. kepenų veiklos sutrikimo laipsnį (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [CrCL] > 20 ml/min./1,73m²), organizme bortezomibo farmakokinetika nepakinta, todėl tokiems pacientams vaistinio preparato dozės keisti nebūtina. Ar bortezomibo farmakokinetika pakinta pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (CrCL < 20 ml/min./1,73 m²) ir kuriems neatliekamos dializės, organizme, nežinoma. Dializė gali sumažinti bortezomibo koncentraciją, todėl bortezomibą reikia vartoti po dializės procedūros (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bortezomibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui skirti leisti į veną arba po oda.

Bortezomibo negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

Injekcija į veną

Bortezomib Fresenius Kabi paruoštas tirpalas turi būti sušvirkštas per 3-5 sekundes kaip smūginė dozė į periferinę ar centrinę veną per kateterį, kurį po to reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tarp bortezomibo dozių vartojimo turi būti mažiausiai 72 val. pertrauka.

Injekcija po oda

Bortezomibo paruoštas tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (kairės arba dešinės) arba pilvo (kairės ar dešinės pusės) oda. Tirpalą reikia suleisti po oda 45-90 ° kampu. Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.

Jeigu po bortezomibo injekcijos po oda pasireiškė lokali reakcija injekcijos vietoje, rekomenduojama arba po oda suleisti mažesnės koncentracijos bortezomibo tirpalą (Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ar Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg praskiesti iki 1 mg/ml koncentracijos vietoj 2,5 mg/ml), arba pereiti prie injekcijos į veną.

Bortezomibą skiriant vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, šių vaistinių preparatų vartojimo instrukcijas žr. jų preparato charakteristikų santraukose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, borui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminė difuzinė infiltracinė plaučių ir perikardo liga.

Bortezomibą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, apie papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bortezomibą vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą bortezomibu, reikia perskaityti šių kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas. Vartojant talidomidą, turi būti kreipiamas ypatingas dėmesys nėštumo testams ir prevencijos reikalavimams (žr. 4.6 skyrių).

Vartojimas į povoratinklinę ertmę

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus bortezomibą į povoratinklinę ertmę. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną, o Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. Bortezomibo negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Labai dažnai, vartojant bortezomibą, atsiranda toksinis poveikis virškinimo traktui, pasireiškiantis pykinimu, viduriavimu, vėmimu ir vidurių užkietėjimu. Yra buvę nedažnų žarnų nepraeinamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientus, kuriems yra vidurių užkietėjimas, būtina atidžiai stebėti.

Hematologinis toksinis poveikis

Gydymas bortezomibu labai dažnai yra susijęs su hematologiniu toksiniu poveikiu (trombocitopenija, neutropenija ir anemija). Tyrimuose su pacientais, kurie dėl dauginės mielomos atkryčio buvo gydyti bortezomibu, ir su pacientais, kurie dėl anksčiau negydytos MLL buvo gydyti bortezomibu kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), vienas dažniausiai pasireiškusių hematologinio toksinio poveikio reiškinių buvo laikina trombocitopenija. Mažiausias trombocitų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą ciklą atsistatydavo iki pradinio rodmens. Požymių, kad vystytųsi kumuliacinė trombocitopenija, nenustatyta. Dauginės mielomos gydymo vienu vaistiniu preparatu tyrimuose vidutinis mažiausias trombocitų kiekis buvo apytikriai 40 % jų pradinio rodmens, o MLL tyrime – 50 %. Pacientams, kurie serga pažengusia daugine mieloma, trombocitopenijos sunkumas buvo susijęs su trombocitų kiekiu prieš gydymą: 90 % tiriamųjų iš 21 paciento, kurio pradinis trombocitų kiekis buvo < 75 000/μl, klinikinio tyrimo metu

trombocitų kiekis buvo $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$, tarp jų 14 % – $< 10\ 000/\mu\text{l}$; priešingai, iš 309 pacientų, kurių pradinis trombocitų kiekis buvo $> 75\ 000/\mu\text{l}$, tik 14 % trombocitų kiekis tyrimo metu buvo $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$.

Tarp MLL sergančių pacientų (tyrimas LYM-3002) ≥ 3 laipsnio trombocitopenija dažniau (56,7 %, palyginti su 5,8 %) pasireiškė gydymo bortezomibu grupėje (BR-CAP), palyginti su gydymo grupe, kurioje bortezomibas nevertotas (skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas [R-CHOP]). Abiejose gydymo grupėse buvo panašus bendrasis visų sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinų (6,3 % BR-CAP grupėje ir 5,0 % R-CHOP grupėje), taip pat ir 3 laipsnio ar sunkesnių kraujavimo reiškinų dažnis (BR-CAP: 4 pacientams [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientams [1,2 %]). BR-CAP grupėje trombocitų buvo perpilta 22,5 % pacientų, palyginti su 2,9 % pacientų R-CHOP grupėje.

Buvo pranešta apie kraujavimą iš virškinimo trakto ir į galvos smegenis, susijusį su gydymu bortezomibu. Todėl trombocitų kiekis turi būti tikrinamas prieš kiekvieną bortezomibo dozę. Gydymas bortezomibu turi būti sustabdytas, jeigu trombocitų kiekis yra $< 25\ 000/\mu\text{l}$, arba, tuo atveju, jeigu kartu vartojama melfalano ir prednizono, trombocitų kiekis yra $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ (žr. 4.2 skyrių). Reikia atidžiai palyginti galimą gydymo naudą ir riziką, ypač jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunki trombocitopenija ir kraujavimo rizikos veiksnių.

Viso gydymo bortezomibu metu būtina dažnai atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) su diferenciacija, kartu nustatant ir trombocitų kiekį. Trombocitų transfuzija turi būti apsvarstyta esant klinikiniam poreikiui (žr. 4.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad MLL sergantiems pacientams pasireiškia laikina neutropenija, kuri išnykdavo tarp ciklų ir neturėjo kumuliacinės neutropenijos požymių. Mažiausias neutrofilų kiekis buvo 11-ą kiekvieno gydymo bortezomibu ciklo dieną ir dažniausiai prieš pradėdant kitą gydymo ciklą atsistatydavo iki pradinio rodmens. Tyrimo LYM-3002 metu gydymas kolonijas stimuliuojančiuoju faktoriumi buvo skirtas 78 % pacientų BR-CAP grupėje ir 61 % pacientų R-CHOP grupėje. Kadangi pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija, yra didesnė infekcijos rizika, juos reikia stebėti, ar neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pasireiškus hematologiniam toksiniam poveikiui, pagal šalyje įprastą praktiką galima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių. Profilaktinį granulocitų kolonijas stimuliuojančiųjų faktorių skyrimą reikia apsvarstyti tuo atveju, jeigu pakartotinai atidedami gydymo ciklai (žr. 4.2 skyrių).

Herpes zoster viruso reaktyvacija

Pacientams, gydomiems bortezomibu, rekomenduojama antivirusinė profilaktika.

III fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo dauginės mielomos anksčiau negydyti pacientai, herpes zoster infekcija dažniau atsinaujino pacientams, vartojusiems bortezomibą, melfalaną ir prednizoną (B+M+P), palyginti su vartojusiais melfalaną ir prednizoną (M+P) (atitinkamai 14 %, palyginti su 4 %).

MLL sergantiems pacientams (tyrimas LYM-3002) juosiančiosios pūslelinės (*herpes zoster*) infekcija pasireiškė 6,7 % pacientų BR-CAP grupėje ir 1,2 % pacientų R-CHOP grupėje (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B virusų (HBV) reaktyvacija ir infekcija

Rituksimabą vartojant kartu su bortezomibu, prieš pradėdant gydymą pacientams su HBV infekcijos rizika visada reikia atlikti HBV patikrą. Reikia atidžiai stebėti, ar kombinuotojo gydymo rituksimabu kartu su bortezomibu metu arba po jo neatsiranda aktyvios HBV infekcijos klinikinių ir laboratorinių požymių hepatito B virusų nešiotojams ir pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas hepatitas B. Reikia apsvarstyti antivirusinę profilaktikos skyrimą. Daugiau informacijos žr. rituksimabo preparato charakteristikų santraukoje.

Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo gauta pranešimų apie bortezomibu gydytiems pacientams pasireiškusius labai retus nežinomos priežasties sukeltus *John Cunningham (JC)* viruso infekcijos atvejus, kurie sukėlė PDL ir mirtį. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota PDL, anksčiau arba tuo metu buvo skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Dauguma PDL atvejų buvo diagnozuoti per 12 mėnesių nuo pirmosios bortezomibo dozės pavartojimo. Atliekant centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimų diferencinę diagnozę, pacientus reikia reguliariais intervalais stebėti dėl bet kokių naujų ar blogėjančių neurologinių simptomų ar

požymių, kurie gali rodyti PDL, pasireiškimo. Jeigu įtariama PDL diagnozė, pacientus turi konsultuoti PDL specialistas ir reikia imtis tinkamų PDL diagnozavimo priemonių. Jeigu diagnozuojama PDL, gydymą bortezumibu reikia nustraukti.

Periferinė neuropatija

Gydymas bortezumibu labai dažnai būna susijęs su periferine neuropatija, kuri dažniausiai būna sensorinė, tačiau yra buvę pranešimų apie sunkios motorinės neuropatijos atvejus su periferine sensorine neuropatija arba be jos. Periferinės neuropatijos pasireiškimo dažnumas padidėja ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir būna didžiausias 5 ciklo metu.

Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda neuropatijos požymių, pvz., deginimo jausmo, hiperestezijos, hipestezijos, parestezijos, diskomforto, neuropatinio skausmo ar silpnumo.

III fazės klinikiniame tyrime lyginant į veną skiriamą bortezumibą su skiriamu po oda, ≥ 2 laipsnio periferinės neuropatijos reiškiniai pasitaikė 24 % tiriamųjų injekcijos po oda grupėje ir 41 % tiriamųjų injekcijos į veną grupėje ($p = 0,0124$). ≥ 3 laipsnio neuropatija atsirado 6 % pacientų injekcijos po oda grupėje ir 16 % pacientų injekcijos į veną grupėje ($p = 0,0264$). Visų laipsnių neuropatijos dažnumas bortezumibu skiriant į veną buvo mažesnis anksčiau atliktuose tyrimuose su į veną leidžiamu bortezumibu, palyginti su dažnumu tyrime MMY-3021.

Pacientams, kuriems atsiranda ar paūmėja periferinė neuropatija, reikia atlikti neurologinį įvertinimą ir gali prireikti keisti bortezumibo dozę arba dozavimo schemą arba vartojimo būdą į injekcijas po oda (žr. 4.2 skyrių). Neuropatija buvo gydoma pagalbinėmis priemonėmis ir kitais gydymo būdais.

Pacientams, gydomiems bortezumibu kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie žinomai susiję su neuropatija (pvz., talidomidu), reikia apsvarstyti anksti pradėti ir reguliariai stebėti, ar gydymo metu neatsiranda neuropatijos simptomų, ir atlikti neurologinės būklės įvertinimą; be to, reikia apsvarstyti tinkamo dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo reikalingumą.

Be periferinės neuropatijos, ir autonominė neuropatija gali turėti įtakos kai kurioms nepageidaujamos reakcijoms, pvz., su kūno padėtimi susijusiai hipotenzijai ir sunkiam vidurių užkietėjimui su žarnų nepraeinamumu. Duomenų apie autonominę neuropatiją ir jos įtaką tokiam nepageidaujamam poveikiui yra mažai.

Traukuliai

Nedažnai pacientams, kuriems anksčiau nebuvo traukulių ar nebuvo diagnozuota epilepsija, atsirado traukulių. Todėl pacientus, kuriems yra traukulių rizikos veiksnių, reikia gydyti labai atsargiai.

Hipotenzija

Gydymas bortezumibu dažnai būna susijęs su ortostatine (padėties) hipotenzija. Dažniausiai nepageidaujamos reakcijos būna nesunkios ar vidutinio sunkumo ir pasireiškia viso gydymo metu. Pacientams, kuriems vartojant bortezumibą (leidžiamą į veną) pasireiškė ortostatinė hipotenzija, jos požymių prieš gydymą bortezumibu nebuvo. Daugumai pacientų reikėjo ortostatinės hipotenzijos gydymo. Nedidelei daliai pacientų, kuriems buvo ortostatinė hipotenzija, pasireiškė sinkopės reiškiniai. Ortostatinė (padėties) hipotenzija nebuvo aiškiai susijusi su bortezumibo smūginės dozės infuzija. Šio reiškinio atsiradimo mechanizmas nežinomas, nors iš dalies gali būti dėl autonominės neuropatijos. Autonominė neuropatija gali būti susijusi su bortezumibo vartojimu arba bortezumibas gali pabloginti jau esančią patologinę būklę, pvz., diabetinę ar amiloidinę neuropatiją. Būtina laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems anksčiau pasireiškė sinkopė ir kurie vartoja hipotenziją sukelti galinčių vaistinių preparatų, taip pat pacientus, kuriems yra dehidratacija dėl pasikartojančio viduriavimo ar vėmimo. Ortostatinei (padėties) hipotenzijai gydyti galima koreguoti antihipertenzinį gydymą, atlikti rehidrataciją ar skirti mineralokortikoidų ir (ar) simpatomimetikų. Pacientams būtina nurodyti, kad jie kreiptųsi į medikus pasireiškus svaigulio, galvos sukimosi ar trumpo alpimo epizodams.

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES)

Gauta pranešimų, kad bortezumibo vartojantiems pacientams pasireiškė ULES. ULES yra reta, dažnai grįžtama, greitai progresuojanti nervų sistemos būklė, kuri gali pasireikšti traukuliais, hipertenzija, galvos skausmu, letargija, sumišimas, aklumu bei kitokiais regėjimo ir neurologiniais sutrikimais. Šiai diagnozei

patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia ULES, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

Širdies nepakankamumas

Buvo atvejų, kai gydymo bortezomibu metu pacientams ūmiai prasidėjo arba paūmėjo stazinis širdies nepakankamumas ir (arba) pirmą kartą sumažėjo širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Skysčių susilaikymas gali būti skatinančiu faktoriumi širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams atsirasti. Rizikos faktorių susirgti širdies liga turinčius ar ja sergančius pacientus būtina atidžiai stebėti.

Elektrokardiogramos tyrimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pavienių QT intervalo pailgėjimo atvejų, kurių priežastinis ryšys nustatytas nebuvo.

Plaučių sutrikimai

Gauta retų pranešimų apie nežinomos etiologijos ūminę difuzinę infiltracinę plaučių ligą, pvz., pneumonitą, intersticinę pneumoniją, plaučių infiltraciją ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) bortezomibu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų pasibaigė mirtimi. Prieš pradėdant gydymą bortezomibu, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, kad pagal ją būtų galima nustatyti galimus plaučių pakitimus, atsiradusius po gydymo.

Atsiradus naujiems ar pasunkėjus jau esantiems plaučių klinikiškiems simptomams (pvz., kosuliui, dusuliui), reikia nedelsiant atlikti diagnostinį ištyrimą ir tinkamai gydyti. Prieš tęsiant gydymą bortezomibu, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Klinikiniame tyrime dėl recidyvuojančios ūminės mielogeninės leukemijos pradėjus gydymą didelės dozės citarabino (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija kartu su daunorubicinu ir bortezomibu, du pacientai (iš dviejų) mirė ankstyvoje gydymo stadijoje dėl ARDS ir tyrimas buvo nutrauktas. Dėl to šis specifinis skyrimo būdas kartu su didele citarabino dozės (2 g/m² per parą) 24 valandų trukmės nepertraukiama infuzija nerekomenduojamas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Daugine mieloma sergantiems pacientams dažnai būna inkstų komplikacijų. Pacientus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bortezomibą metabolizuoja kepenų fermentai. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme bortezomibo ekspozicija būna padidėjusi. Šiuos pacientus reikia gydyti sumažintomis bortezomibo dozėmis ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų reakcijos

Gauta retų pranešimų apie kepenų nepakankamumą pacientams, kurie kartu vartojo bortezomibą ir kitų vaistinių preparatų ir kurių sveikatos būklė buvo sunki. Buvo pranešimų ir apie kitas kepenų reakcijas, tokias kaip kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, hiperbilirubinemija ir hepatitas. Tokie pakitimai gali išnykti nutraukus gydymą bortezomibu (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas ir gali greitai sunaikinti piktybines plazmines ląsteles ir MLL ląsteles, dėl to gali atsirasti naviko lizės sindromo komplikacijos. Naviko lizės sindromo rizikos grupei priklauso pacientai, kuriems prieš gydymą navikas buvo labai išvešėjęs. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti ir taikyti tinkamas atsargumo priemonės.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Pacientus, kurie bortezomibą vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina atidžiai stebėti. Bortezomibą taip pat būtina atsargiai skirti kartu su CYP3A4 ar CYP2C19 substratais (žr. 4.5 skyrių).

Reikia įsitikinti, kad geriamųjų glikemiją mažinančių vaistinių preparatų vartojančių pacientų kepenų

funkcija yra normali. Tokius pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Reakcijos, kurios gali būti susijusios su imuniniais kompleksais

Galimai su imuniniais kompleksais susijusios reakcijos, tokios kaip seruminės ligos tipo reakcija, poliartritas su išbėrimu ir proliferacinis glomerulonefritas, pasitaikė nedažnai. Jeigu pasireiškia sunkios reakcijos, gydymas bortezomibu turi būti nutrauktas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Tyrimai *in vitro* rodo, kad bortezomibas yra silpnas citochromo P450 (CYP) izofermentų 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 inhibitorius. Kadangi CYP2D6 įtaka bortezomibo metabolizmui yra maža (7 %), nesitikima, kad CYP2D6 fenotipas, kai paciento organizme jo metabolinis aktyvumas yra silpnas, veiktų bendrą bortezomibo dispoziciją.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo AUC padidėjimą 35 % (PI₉₀ % [1,032-1,772]), remiantis 12 pacientų duomenimis. Todėl pacientus, kuriems bortezomibas yra skiriamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru), reikia atidžiai stebėti.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrime, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP2C19 inhibitoriaus omeprazolo poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 17 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo farmakokinetiniams rodmenims nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinės bortezomibo AUC sumažėjimą 45 %, remiantis 6 pacientų duomenimis. Todėl bortezomibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu ir jonažolių preparatais) nerekomenduojama, nes gali sumažėti veiksmingumas.

Tame pačiame vaistinių preparatų sąveikos tyrime vertinant silpnesnio CYP3A4 induktoriaus deksametazono poveikį bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, remiantis 7 pacientų duomenimis, reikšmingo poveikio bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetiniams rodmenims nebuvo.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kuriuo buvo įvertintas melfalano ir prednizono poveikis bortezomibo (leidžiamo į veną) farmakokinetikai, parodė vidutinį bortezomibo AUC padidėjimą 17 %, remiantis 21 paciento duomenimis. Nėra manoma, kad tai kliniškai svarbu.

Klinikinių tyrimų metu cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartojo geriamuosius glikemiją mažinančius vaistinius preparatus, nedažnai ir dažnai pasireiškė hipoglikemija ir hiperglikemija, todėl gali reikėti atidžiai stebėti geriamuosius antidiabetinius vaistinius preparatus vartojančių bortezomibu gydomų pacientų gliukozės kiekį kraujyje ir prireikus koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po jo.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie bortezomibo ekspoziciją nėštumo metu nėra. Teratogeninio bortezomibo poveikio galimybė nebuvo pakankamai iširta.

Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, bortezomibas neveikė žiurkių ir triušių embriono bei vaisiaus raidos, kai patelėms buvo skiriama didžiausia toleruojama dozė. Tyrimų su gyvūnais bortezomibo įtakai jauniklių atsivedimui ir jų raidai iširti neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Bortezomibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti bortezomibu.

Bortezomibą vartojančią nėščią moterį ar moterį, pastojusią vartojant šį vaistinį preparatą, būtina informuoti apie galimą žalą vaisiui.

Talidomidas yra žinoma žmogui teratogeninė veiklioji medžiaga, kuri sukelia sunkius gyvybei pavojingus apsigimimus. Talidomido negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, išskyrus kai yra vykdomos visos talidomido nėštumo prevencijos programos sąlygos. Bortezomibą kartu su talidomidu vartojančios pacientės turi laikytis talidomido nėštumo prevencijos programos reikalavimų. Daugiau informacijos žr. talidomido preparato charakteristikų santraukoje.

Žindymas

Nežinoma, ar bortezomibas išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos žindomiems kūdikiams gydymo bortezomibu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su bortezomibu neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bortezomibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Bortezomibas labai dažnai gali sukelti nuovargį, dažnai svaigulį, nedažnai sinkopę ir dažnai ortostatinę (padėties) hipotenziją ar matomo vaizdo neryškumą. Todėl pacientai privalo būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus, ir jiems turi būti patarta nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu pasireiškia tokių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo bortezomibu metu nedažnai buvo pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: širdies nepakankamumą, naviko lizės sindromą, plautinę hipertenziją, užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromą, ūminius difuzinius infiltracinius plaučių sutrikimus. Retais atvejais pasireiškė autonominė neuropatija.

Gydymo bortezomibu metu dažniausiai buvo pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, vėmimą, nuovargį, karščiavimą, trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją, periferinę neuropatiją (įskaitant sensorinę), galvos skausmą, parestziją, apetito sumažėjimą, dusulį, išbėrimą, juostinę pūslelinę ir mialgiją.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dauginė mieloma

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos turėjo tyrėjų nurodytą mažiausiai galimą ar tikėtiną priežastinį ryšį su bortezomibo vartojimu. Šios nepageidaujamos reakcijos pagrįstos integruotais duomenimis apie 5 476 pacientus, iš kurių 3 996 buvo gydyti bortezomibo 1,3 mg/m² doze, ir išvardytos 7 lentelėje.

Bortezomibas dauginės mielomos gydymui buvo skirtas iš viso 3 974 pacientams.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant *MedDRA* žodyno 14.1 versiją. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu, taip pat yra įtrauktos.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos daugine mieloma sergantiems pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems bortezomibu, ir visos nepageidaujamos reakcijos (nepriklausomai nuo indikacijos), nustatytos po vaistinio preparato pateikimo į rinką[#]

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Juosiančioji pūslelinė (įskaitant diseminuotąją ir akių), plaučių uždegimas*, paprastoji pūslelinė*, grybelinė infekcija*
	Nedažni	Infekcija*, bakterinės infekcijos*, virusinės infekcijos*, sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, bronchopneumonija, herpes viruso infekcija*, herpes virusų sukeltas meningoencefalitas [#] , bakteriemija (įskaitant stafilokokinę), miežis, gripas, celiulitas, su priemone susijusi infekcija, odos infekcija*, ausies infekcija*, stafilokokinė infekcija*, danties infekcija*
	Reti	Meningitas (įskaitant bakterinį), Epšteino-Baro viruso infekcija, lyties organų pūslelinė, tonzilitas, mastoiditas, povirusinis nuovargio sindromas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Reti	Piktybinis navikas, plazmocitinė leukemija, inkstų ląstelių vėžys, darinys, grybiškoji granuloma, gerybinis navikas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, neutropenija*, anemija*
	Dažni	Leukopenija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*, febrilinė neutropenija, koaguliopatija*, leukocitozė*, limfadenopatija, hemolizinė anemija [#]
	Reti	Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, trombocitozė*, padidėjusio kraujo klampumo sindromas, trombocitų sutrikimas (NK), trombozinė mikroangiopatija (įskaitant trombocitopeninę purpurą) [#] , kraujo sutrikimas (NK), hemoraginė diatezė, limfocitinė infiltracija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažni	Angioneurozinė edema [#] , padidėjęs jautrumas*
	Reti	Anafilaksinis šokas, amiloidozė, imuninių kompleksų sukelta III tipo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Kušingo sindromas*, hipertirozė*, sutrikusi antidiurezinio hormono sekrecija
	Reti	Hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Dehidratacija, hipokalemija*, hiponatremija*, nenormalus gliukozės kiekis kraujyje*, hipokalcemija*, fermentų sutrikimas*
	Nedažni	Naviko lizės sindromas, augimo sulėtėjimas*, hipomagnezemija*, hipofosfatemija*, hiperkalemija*, hiperkalcemija*, hipernatremija*, nenormalus šlapimo rūgšties kiekis*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Reti	Hipermagnezemija*, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*, skysčių perkrova, hipochloremija*, hipovolemija, hiperchloremija*, hiperfosfatemija*, metabolinis sutrikimas, B grupės vitaminų sudėtinė stoka, vitamino B12 stoka, podagra, padidėjęs apetitas, alkoholio netoleravimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nuotaikos sutrikimai ir sutrikdymai*, nerimo sutrikimas*, miego sutrikimai ir sutrikdymai*
	Nedažni	Psichikos sutrikimas*, haliucinacijos*, psichozinis sutrikimas*, sumišimas*, neramumas
	Reti	Mintys apie savižudybę*, adaptacijos sutrikimas, delyras, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Neuropatijos*, periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Motorinė neuropatija, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), svaigulys*, skonio pojūčio sutrikimas*, letargija, galvos skausmas*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
	Nedažni	Tremoras, periferinė sensomotorinė neuropatija, diskinezija*, su smegenėlėmis susiję koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai*, atminties netekimas (išskyrus demenciją)*, encefalopatija*, užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas#, neurotoksinis poveikis, traukulių sutrikimai*, poherpetinė neuralgija, kalbos sutrikimas*, neramių kojų sindromas, migrena, išialgija, dėmesio sutrikimas, nenormalūs refleksai*, uoslės sutrikimas
	Reti	Kraujavimas į smegenis*, intrakranialinis kraujavimas (įskaitant subarachnoidinį)*, smegenų edema, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, koma, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas, autonominė neuropatija, galvinių nervų paralyžius*, paralyžius*, parėzė*, presinkopė, smegenų kamieno sindromas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervo šaknelės pažeidimas, psichomotorinis hiperaktyvumas, nugaros smegenų suspaudimas, kognityvinis sutrikimas (NK), motorinės funkcijos sutrikimas, nervų sistemos sutrikimas (NK), radikulitas, seilėtekis, hipotonija, Gijeno-Bare (<i>Guillan-Barre</i>) sindromas#, demielinizuojanti polineuropatija#
Akių sutrikimai	Dažni	Akies patinimas*, regėjimo sutrikimas*, konjunktyvitas*
	Nedažni	Akies kraujosruva*, akies voko infekcija*, chalazionas#, blefaritas#, akies uždegimas*, dvejinimasis (diplopija), sausa akis*, akies sudirginimas*, akies skausmas, sustiprėjęs ašarojimas, išskyros iš akies
	Reti	Ragenos pažeidimas*, išverstakumas, retinitas, skotoma, akies (įskaitant akies voką) sutrikimas (NK), įgytas dakrioadenitas, fotofobija, fotopsija, regos nervo neuropatija#, įvairaus laipsnio regėjimo pakenkimas (iki aklumo)*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)*
	Nedažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesius)*, pakenkta klausos (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą), ausies diskomfortas*
	Reti	Kraujavimas iš ausies, vestibulinis neuronitas, ausies sutrikimas (NK)
Širdies sutrikimai	Nedažni	Širdies tamponada#, širdies bei kvėpavimo sustojimas*, širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, aritmija*, tachikardija*, palpitacijos, krūtinės angina, perikarditas (įskaitant skystį perikardo ertmėje)*, kardiomiopatija*, skilvelio disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Prieširdžių plazdėjimas, miokardo infarktas*, atrioventrikulinė blokada*, širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką), paroksizminė polimorfine skilveinė tachikardija (<i>Torsade de pointes</i>), nestabilioji krūtinės angina, širdies vožtuvų sutrikimai*, vainikinės arterijos kraujotakos nepakankamumas, sinusinio ritmo išnykimas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija*
	Nedažni	Cerebrovaskulinis priepuolis #, giliųjų venų trombozė*, kraujavimas*, tromboflebitas (įskaitant paviršinį), kraujotakos kolapsas (įskaitant hipovoleminį šoką), flebitas, veido ir kaklo paraudimas*, hematoma (įskaitant perirenaline)*, prasta periferinė kraujotaka*, vaskulitas, hiperemija (įskaitant akių) *
	Reti	Periferinė embolija, limfedema, blyškumas, eritromelalgija, kraujagyslių išsiplėtimas, venos spalvos pokyčiai, venų nepakankamumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės	Dažni	Dusulys*, kraujavimas iš nosies, viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija*, kosulys*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Plaučių embolija, skystis pleuros ertmėje, plaučių edema (įskaitant ūminę), kraujavimas iš plaučių alveolių [#] , bronchų spazmas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga*, hipoksemija*, kvėpavimo takų paburkimas*, hipoksija, pleuritas*, žagsėjimas, rinorėja, disfonija, švokštimas
	Reti	Kvėpavimo nepakankamumas, ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, apnėja, pneumotoraksas, atelektazė, plautinė hipertenzija, atsikosėjimas krauju, hiperventiliacija, ortopnėja, pneumonitas, respiracinė alkalozė, tachipnėja, plaučių fibrozė, bronchų sutrikimas*, hipokapnija*, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija, spaudimo jausmas gerklėje, sausa gerklė, sustiprėjusi sekrecija viršutiniuose kvėpavimo takuose, gerklės dirginimas, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinės)*, dispepsija, stomatitas*, pilvo tempimas, burnos ir ryklės skausmas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*, dujų kaupimasis žarnyne
	Nedažni	Pankreatitas (įskaitant lėtinį)*, vėmimas krauju, lūpos patinimas*, virškinimo trakto obstrukcija (įskaitant plonosios žarnos nepraeinamumą, žarnų nepraeinamumą)*, pilvo diskomfortas, burnos išopėjimas*, enteritas*, gastritas*, kraujavimas iš dantenu, gastroezofaginio reflukso liga*, kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*, išeminis kolitas [#] , virškinimo trakto uždegimas*, disfagija, dirgliosios žarnos sindromas, virškinimo trakto sutrikimas (NK), liežuvio apnašos, virškinimo trakto motorikos sutrikimas*, seilių liaukos sutrikimas*
	Reti	Ūminis pankreatitas, peritonitas*, liežuvio edema*, ascitas, ezofagitas, cheilitas, išmatų nelaikymas, išangės rauko atonija, fekaloma*, virškinimo trakto išopėjimas ir prakiurimas*, dantenu hipertrofija, gaubtinės žarnos išsiplėtimas, išskyros iš tiesiosios žarnos, burnos ir ryklės pūslės*, lūpos skausmas, periodontitas, išangės įplėša, tuštinimosi pokyčiai, proktalgija, nenormalios išmatos
Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai	Dažni	Kepenų fermentų pakitimai*
	Nedažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą), hepatitas*, cholestazė
	Reti	Kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, Bado-Chiari sindromas, citomegalovirusų sukeltas hepatitas, kraujavimas į kepenis, tulžies pūslės akmenligė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Išbėrimas*, niežulys*, eritema, sausa oda
	Nedažni	Daugiaformė eritema, dilgėlinė, ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, toksinis odos išbėrimas, toksinė epidermio nekrolizė [#] , <i>Stevens-Johnson</i> sindromas [#] , dermatitas*, plaukų pažeidimas*, petechijos, ekchimozė, odos pažeidimas, purpura, odos gumbas*, psoriazė, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, pragulų opos [#] , spuogai*, pūslės*, pigmentacijos sutrikimas*
	Reti	Odos reakcija, Jessnerio limfocitinė infiltracija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, poodinis kraujavimas, marmuruota oda (<i>Livedo reticularis</i>), odos sukietėjimas, papulė, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, seborėja, šaltas prakaitas, odos sutrikimas (NK), eritrozė, odos opa, nagų sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio	Labai dažni	Raumenų ir kaulų skausmas*
	Dažni	Raumenų spazmai*, galūnės skausmas, raumenų silpnumas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
sutrikimai	Nedažni	Raumenų trūkčiojimas, sąnarių patinimas, artritas*, sąnarių sustingimas, miopatijos*, sunkumo pojūtis
	Reti	Rabdomiolizė, smilkininio apatinio žandikaulio sąnario sindromas, fistulė, skysčio kaupimasis sąnaryje, žandikaulio skausmas, kaulo sutrikimas, griaučių, raumenų ir jungiamojo audinio infekcinės ligos bei uždegimas*, sinovijinė cista
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Inkstų funkcijos sutrikimas*
	Nedažni	Ūminis inkstų nepakankamumas, lėtinis inkstų nepakankamumas*, šlapimo takų infekcija*, šlapimo takų sutrikimų požymiai ir simptomai*, hematurija*, šlapimo susilaikymas, šlapinimosi sutrikimas*, proteinurija, azotemija, oligurija*, padažnėjęs šlapinimasis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Reti	Šlapimo pūslės dirginimas
	Nedažni	Kraujavimas iš makšties, lytinių organų skausmas*, erekcijos disfunkcija
	Reti	Sėklidžių sutrikimas*, prostatitas, krūties sutrikimas moterims, antiseklidžio skausmingumas, epididimitas, mažojo dubens skausmas, vulvos išopėjimas
	Reti	Aplazija, virškinimo trakto vystymosi yda, ichtiozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), drebulys, skausmas*, bendrasis negalavimas*
	Nedažni	Bendrasis fizinės sveikatos būklės pablogėjimas*, veido edema*, injekcijos vietos reakcija*, gleivinės sutrikimas*, krūtinės skausmas, eisenos sutrikimas, šalčio pojūtis, ekstravazacija*, su kateterio naudojimu susijusi komplikacija*, troškulio pokytis*, diskomforto pojūtis krūtinėje, kūno temperatūros pokyčio jautumas, injekcijos vietos skausmas*
	Reti	Mirtis (įskaitant staigią), daugelio organų nepakankamumas, kraujosruva injekcijos vietoje*, išvarža (įskaitant diafragminę)*, sutrikęs gijimas*, uždegimas, flebitas injekcijos vietoje*, skausmingumas, opa, dirglumas, nekardialinis krūtinės skausmas, kateterio vietos skausmas, svetimkūnio pojūtis
Tyrimai	Dažni	Sumažėjęs kūno svoris
	Nedažni	Hiperbilirubinemija*, nenormalūs baltymų analizės rodmenys*, padidėjęs kūno svoris, nenormalus kraujo tyrimas*, padidėjęs C-reaktyvaus baltymo kiekis
	Reti	Nenormalūs dujų kraujyje rodmenys*, nenormali elektrokardiograma (įskaitant QT intervalo pailgėjimą)*, nenormalus tarptautinis normalizuotas santykis*, sumažėjęs skrandžio pH, padidėjusi trombocitų agregacija, padidėjęs troponino I kiekis, virusų atpažinimas ir serologija*, nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažni	Pargriuvimas, sumušimas
	Reti	Transfuzijos reakcija, lūžiai*, sustingimas*, veido pažeidimas, sąnario pažeidimas*, nudegimai, įplyšimas, su procedūra susijęs skausmas, radiaciniai pažeidimai*
Chirurginės ir terapinės procedūros	Reti	Makrofagų aktyvacija

NK – neklasifikuojama kitaip

*Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas

#Nepageidaujama reakcija, nepriklausomai nuo indikacijos, apie kurią sužinota po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

Bortezomibo saugumo duomenys 240 MLL sirgusių pacientų, gydytų bortezomibo 1,3 mg/m² doze kartu su rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), palyginti su 242 pacientų, gydytų rituksimabu, ciklofosfamidų, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu [R-CHOP], santykinai atitiko duomenis, stebėtus daugine mieloma sergantiems pacientams, o pagrindiniai skirtumai yra aprašyti toliau. Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų, nustatytos kaip susijusios su kombinuotuoju gydymu (BR-CAP), buvo hepatito B infekcija (< 1 %) ir miokardo išemija (1,3 %). Panašus šių reiškinių dažnis abiejose gydymo grupėse parodė, kad šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinių preparatų negalima priskirti vien tik bortezomibui, Pastebimi skirtumai MLL sergančių pacientų populiacijoje, palyginti su dauginės mielomos tyrimuose dalyvavusiais pacientais, buvo ≥ 5 % didesnis hematologinių nepageidaujamų reakcijų (neutropenijos, trombocitopenijos, leukopenijos, anemijos, limfopenijos), periferinės sensorinės neuropatijos, hipertenzijos, karščiavimo, plaučių uždegimo, stomatito ir plaukų pažeidimų dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos kaip pasireiškusios ≥ 1 % dažnumu, panašiu ar didesniu dažnumu BR-CAP grupėje ir turinčios bent galimą arba tikėtiną ryšį su BR-CAP grupėje vartojamais vaistiniais preparatais, yra išvardytos toliau esančioje 8 lentelėje. Be to, įtrauktos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos BR-CAP grupėje ir tyrėjo nuomone turėjo bent jau galimą arba tikėtiną ryšį su bortezomibu, remiantis istoriniais dauginės mielomos tyrimų duomenimis.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. 7 lentelė buvo paruošta naudojant MedDRA žodyno 16 versiją.

8 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kurie klinikinio tyrimo metu buvo gydyti BR-CAP

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Plaučių uždegimas*
	Dažni	Sepsis (įskaitant sepsinį šoką)*, juosiančioji pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) (įskaitant diseminuotąją ir akių), <i>herpes</i> viruso infekcija*, bakterinės infekcijos*, viršutinių/apatinių kvėpavimo takų infekcija*, grybelinė infekcija*, paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>)*
	Nedažni	Hepatitis B, infekcija*, bronchopneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Trombocitopenija*, febrilinė neutropenija, neutropenija*, leukopenija*, anemija*, limfopenija*
	Nedažni	Pancitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas*
	Nedažni	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažni	Sumažėjęs apetitas
	Dažni	Hipokalemija*, nenormalus gliukozės kiekis kraujyje*, hiponatremija*, cukrinis diabetas*, skysčių susilaikymas
	Nedažni	Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Miego sutrikimai ir sutrikdymai*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Periferinė sensorinė neuropatija, sutrikęs jutimas*, neuralgija*
	Dažni	Neuropatijos*, motorinė neuropatija*, sąmonės netekimas (įskaitant apalpimą), encefalopatija*, periferinė sensomotorinė neuropatija, galvos svaigimas*, skonio pojūčio sutrikimas*, autonominė neuropatija
	Nedažni	Autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas
Akių sutrikimai	Dažni	Regėjimo sutrikimas*
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažni	Klausos sutrikimas (įskaitant ūžesį)*
	Nedažni	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)*, pakenkta klausia (iki apkurtimo ir įskaitant kurtumą)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Širdies sutrikimai	Dažni	Širdies virpėjimas (įskaitant prieširdžių), aritmija*, širdies nepakankamumas (įskaitant kairiojo ir dešiniojo skilvelių)*, miokardo išemija, skilvelių disfunkcija*
	Nedažni	Širdies ir kraujagyslių sutrikimas (įskaitant kardiogeninį šoką)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija*, hipotenzija*, ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Dusulys*, kosulys*, žagsėjimas
	Nedažni	Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, plaučių embolija, pneumonitas, plautinė hipertenzija, plaučių edema (įskaitant ūminę)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Pykinimo ir vėmimo simptomai*, viduriavimas*, stomatitas*, vidurių užkietėjimas
	Dažni	Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant iš gleivinių)*, pilvo tempimas, dispepsija, burnos ir ryklės skausmas*, gastritas*, burnos išopėjimas*, pilvo diskomfortas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas*, pilvo skausmas (įskaitant virškinimo trakto ir blužnies skausmą)*, burnos sutrikimas*
	Nedažni	Kolitas (įskaitant <i>C. difficile</i> sukeltą kolitą)*
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Dažni	Toksinis poveikis kepenims (įskaitant kepenų sutrikimą)
	Nedažni	Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	Plaukų pažeidimas*
	Dažni	Niežulys*, dermatitas*, išbėrimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Raumenų spazmai*, raumenų ir kaulų skausmas*, galūnės skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Šlapimo takų infekcija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Karščiavimas*, nuovargis, astenija
	Dažni	Edema (įskaitant periferinę), šaltkrėtis, reakcija injekcijos vietoje*, bendrasis negalavimas*
Tyrimai	Dažni	Hiperbilirubinemija*, pakitę baltymų analizės rodmenys*, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris

* Daugiau kaip vienos pageidautinos sąvokos pagal *MedDRA* grupavimas.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Herpes zoster viruso reaktivacija

Dauginė mieloma

Antivirusinė profilaktika buvo skirta 26 % pacientų B+M+P grupėje. *Herpes zoster* pasireiškė 17 % B+M+P grupės pacientų, kuriems nebuvo profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai, palyginti su 3 % pacientų, kuriems profilaktiškai buvo skiriami antivirusiniai vaistiniai preparatai.

Mantijos ląstelių limfoma

Antivirusinė profilaktika buvo skirta 137 iš 240 pacientų (57 %) BR-CAP grupėje. *Herpes zoster* BR-CAP pacientų grupėje pasireiškė 10,7 % dažnumu pacientams, kuriems nebuvo taikyta antiirusinė profilaktika, palyginti su 3,6 % pacientų, kuriems buvo taikyta antivirusinė profilaktika (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B viruso (HBV) reaktivacija ir infekcija

Mantijos ląstelių limfoma

HBV infekcija su mirtina baigtimi pasireiškė 0,8 % (n = 2) gydymo ne bortezomibu grupės (kai skirtas rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; R-CHOP) pacientų ir 0,4 % (n = 1) pacientų, vartojusių bortezomibo kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP). Bendras hepatito B infekcijų dažnis pacientų, gydytų BR-CAP ar R-CHOP, grupėse buvo panašus (atitinkamai 0,8 %, palyginti su 1,2 %).

Periferinė neuropatija, gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą

Dauginė mieloma

Tyrimų, kurių metu bortezomibas buvo skirtas indukciniam gydymui kartu su deksametazonu (tyrimas IFM-2005-01) bei deksametazonu-talidomidu (tyrimas MMY-3010), duomenimis, periferinės neuropatijos, gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą, dažnis yra nurodytas toliau esančioje lentelėje.

9 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis indukcinio gydymo metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN dažnis (%)				
Visų laipsnių PN	3	15	12	45
≥ 2 laipsnio PN	1	10	2	31
≥3 laipsnio PN	< 1	5	0	5
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; BDx = bortezomibas, deksametazonas; TDx = talidomidas, deksametazonas; BTDx = bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; PN = periferinė neuropatija.

Pastaba. Periferinė neuropatija apima pasirinktinai sąvokas: periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija ir polineuropatija.

Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimo LYM-3002 metu, kai bortezomibas buvo skirtas vartoti kartu su rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP), periferinės neuropatijos dažnis gydant pagal kombinuotojo gydymo schemą yra pateiktas toliau esančioje lentelėje.

10 lentelė. Periferinės neuropatijos dažnis tyrimo LYM-3002 metu pagal toksinį poveikį ir gydymo nutraukimą dėl periferinės neuropatijos

	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN dažnis (%)		
Visų laipsnių PN	30	29
≥ 2 laipsnio PN	18	9
≥3 laipsnio PN	8	4
Gydymo nutraukimas dėl PN (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomibas, rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicinas ir prednizonas; R-CHOP = rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizonas; PN = periferinė neuropatija. Periferinė neuropatija apima pasirinktinai sąvokas: periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija ir periferinė sensomotorinė neuropatija.

Senyvi pacientai, sergantys MLL

BR-CAP grupėje 42,9 % ir 10,4 % pacientų buvo atitinkamai 65-74 metų ir ≥ 75 metų. Nors pacientai, kurie buvo ≥ 75 metų, blogiau toleravo BR-CAP ir R-CHOP, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis BR-CAP grupėje buvo 68 %, palyginti su 42 % R-CHOP grupėje.

Pastebimi bortezomibo monoterapijos saugumo savybių skirtumai, palyginant vartojamą po oda su leidžiamu į veną

III fazės klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems bortezomibas buvo leidžiamas po oda, palyginti su leidžiamu į veną, bendrasis 3 laipsnio ar didesnio toksiškumo gydymo metu atsiradusių nepageidaujamų reakcijų dažnumas buvo 13 % mažesnis, o bortezomibo vartojimo nutraukimo dažnumas buvo 5 % mažesnis. Bendras viduriavimo, virškinimo trakto ir pilvo skausmo, asteninių būklių, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir periferinių neuropatijų dažnumas vartojimo po oda grupėje buvo 12–15 %

mažesnis nei leidimo į veną grupėje. Be to, 3 ar didesnio laipsnio periferinių neuropatijų dažnumas buvo 10 % mažesnis, o gydymo nutraukimo dėl periferinių neuropatijų dažnumas buvo 8 % mažesnis vartojimo po oda grupėje, palyginus su leidimo į veną grupe.

6 % pacientų pasireiškė vietinė nepageidaujama reakcija į preparato leidimą po oda, daugiausia paraudimas. Laiko, per kurį būklė išnyko, mediana buvo 6 dienos, dviem pacientams reikėjo keisti dozę. Dviem (1 %) pacientams pasireiškė sunkios reakcijos: vienu atveju tai buvo niežulys, kitu – paraudimas.

Gydymo metu įvykusios mirties dažnumas buvo 5 % vartojimo po oda grupėje ir 7 % leidimo į veną grupėje. Mirties dėl progresuojančios ligos dažnumas buvo 18 % vartojimo po oda grupėje ir 9 % leidimo į veną grupėje.

Pakartotinis pacientų, kuriems pasireiškė dauginės mielomos atkrytis, gydymas

Tyrimo, kurio metu bortezomibu pakartotinai buvo gydyti 130 pacientų, kuriems buvo diagnozuota atsinaujinusi dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs bent dalinis atsakas gydant pagal schemą, kurios sudėtyje buvo bortezomibas, duomenimis, dažniausi visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė ne mažiau kaip 25 % pacientų, buvo trombocitopenija (55 %), neuropatija (40 %), anemija (37 %), viduriavimas (35 %) ir vidurių užkietėjimas (28 %). Visų sunkumo laipsnių periferinė neuropatija ir ≥ 3 sunkumo laipsnio periferinė neuropatija pasireiškė atitinkamai 40 % ir 8,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Daugiau kaip dvigubai didesnę už rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pavartojusiems pacientams staiga pasireiškė simptominė hipotenzija ir trombocitopenija, pasibaigusios mirtimis. Apie ikiklinikinius kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimus žr. 5.3 skyriuje.

Perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio bortezomibui nėra. Įvykus perdozavimui, turi būti stebimi pagrindiniai paciento gyvybiniai rodmenys ir taikomas atitinkamas palaikomasis gydymas, siekiant palaikyti normalų kraujospūdį (skiriant skysčius, kraujospūdį didinančius vaistinius preparatus ir (arba) širdies raumens susitraukimą stiprinančius vaistinius preparatus) ir kūno temperatūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XG01.

Veikimo mechanizmas

Bortezomibas yra proteosomos inhibitorius. Jis specifiskai sukurtas tam, kad slopintų žinduolių ląstelių 26S proteosomos aktyvumą, panašų į chimotripsino. 26S proteosoma yra didelis baltymo kompleksas, kuris suardo ubikvitinu modifikuotus baltymus. Ubikvitino-proteosomos kelias yra pagrindinis reguliuojant specifinių baltymų apykaitą. Taip jie palaiko ląstelės homeostazę. 26S proteosomos slopinimas apsaugo nuo šios kryptingos proteolizės ir veikia daugybę signalinių kaskadų ląstelės viduje, kas galiausiai sukelia vėžinių ląstelių žūtį.

Bortezomibas yra labai selektyvus proteosomai. Esant 10 μ M koncentracijai bortezomibas neslopina nė vieno iš daugelio įvairių kitų tikrintų receptorių bei proteazių ir yra daugiau kaip 1 500 kartų selektyvesnis proteosomai negu kitam iš eilės pagal selektyvumą jo veikiamam fermentui. Proteosomos

slopinimo kinetika buvo tiriama *in vitro*. Nustatyta, kad bortezomibo pusinės disociacijos nuo proteosomos laikas ($t_{1/2}$) yra 20 min. Tai rodo, kad bortezomibo sukeltas proteosomos slopinimas yra grįžtamojo pobūdžio.

Bortezomibo skatinama proteosomos inhibicija vėžines ląsteles veikia įvairiais būdais, vienas, bet ne vienintelis iš jų – reguliacinių baltymų, kontroliuojančių ląstelės ciklo seką ir branduolinio faktoriaus kapa B (NF- κ B) aktyvinimą, pokyčiai. Dėl proteosomos slopinimo sustoja ląstelės ciklas ir įvyksta apoptozė. NF- κ B yra transkripcijos faktorius, kurio aktyvinimas svarbus daugeliui tumorogenezės aspektų, iš jų ląstelės augimui ir išlikimui, angiogenezei, ląstelių tarpusavio sąveikai ir metastazavimui. Sergant mieloma, bortezomibas veikia mielominių ląstelių gebėjimą sąveikauti su kaulų čiulpu mikroaplinka.

Eksperimentais nustatyta, kad bortezomibas sukelia citotoksinį poveikį įvairių tipų vėžinėms ląstelėms, ir kad vėžinės ląstelės būna daug jautresnės proapoptoziniam proteosomos inhibitorių poveikiui negu normalios ląstelės. Bortezomibas *in vivo* slopina įvairių ikiklinikinių naviko modelių, tarp jų ir dauginės mielomos, naviko augimą.

Tyrimų *in vitro*, *ex-vivo* ir modelių su gyvūnais duomenys rodo, kad bortezomibas didina osteoblastų diferenciaciją ir aktyvumą bei slopina osteoklastų funkciją. Toks poveikis pasireiškė daugine mieloma su progresavusia osteolizine liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti bortezomibu.

Klinikinis veiksmingumas anksčiau negydytos dauginės mielomos atveju

Buvo atliktas perspektyvinis III fazės, tarptautinis, atsitiktinių imčių (1:1), atviras klinikinis tyrimas (MMY-3002 VISTA), kuriame dalyvavo 682 pacientai, siekiant nustatyti, ar vartojant bortezomibo (1,3 mg/m² leidžiamo į veną) kartu su melfalanu (9 mg/m²) ir prednizonu (60 mg/m²) pailgėja laikas iki ligos progresavimo (LIP), palyginti su melfalano (9 mg/m²) ir prednizono (60 mg/m²) poveikiu pacientams, negydytiems nuo dauginės mielomos. Gydytas buvo taikomas daugiausia 9 ciklus (maždaug 54 savaites) ir buvo anksti nutrauktas dėl ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai, 50 % iš jų buvo vyrai, 88 % – europidai, o jų funkcinės būklės Karnofsky indekso mediana buvo 80. Pacientai sirgo IgG/IgA/lengvųjų grandinių mieloma 63 %/25 %/8 % atvejų, hemoglobino rodmens mediana buvo 105 g/l ir trombocitų kiekio mediana – 221,5 x 10⁹/l. Pacientų, kurių kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min., dalis grupėse buvo panaši (3 % kiekvienoje grupėje).

Iš anksto suplanuotos tarpinės duomenų analizės metu buvo nustatyta, kad pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis (laikas iki ligos progresavimo) yra pasiekta, ir pacientams, vartojusiems M+P, buvo pasiūlyta gydytis B+M+P. Stebėjimo trukmės mediana buvo 16,3 mėnesio. Galutiniai duomenys apie išgyvenamumą yra pagrįsti 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis.

B+M+P gydymo grupėje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas (RS = 0,695, p = 0,00043), nepriklausomai nuo to, koks buvo tolesnis gydymas, įskaitant gydymo schemas, kurių pagrindą sudarė bortezomibas. B+M+P gydymo grupėje išgyvenamumo mediana buvo 56,4 mėnesio, palyginti su 43,1 mėnesio M+P gydymo grupėje. Veiksmingumo rezultatai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. VISTA tyrimo veiksmingumo rezultatai, galutiniai atnaujinus išgyvenamumo duomenis

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	B+M+P n = 344	M+P n = 338
Laikas iki ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (95 % PI)	20,7 mėn. (17,6; 24,7)	15,0 mėn. (14,1; 17,9)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p rodmuo ^c	0,000002	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95 % PI)	18,3 mėn. (16,6; 21,7)	14,0 mėn. (11,1; 15,0)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,61 (0,49; 0,76)	

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	B+M+P n = 344	M+P n = 338
p rodmuo ^c	0,00001	
Bendras išgyvenamumas*		
Atvejų (mirties) skaičius (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95 % PI)	56,4 mėn. (52,8, 60,9)	43,1 mėn. (35,3, 48,3)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p rodmuo ^c	0,00043	
Atsako dažnis	n = 337	n = 331
Populiacijos ^e dydis = 668		
VR ^f skaičius (%)	102 (30)	12 (4)
DA ^f skaičius (%)	136 (40)	103 (31)
nVR skaičius (%)	5 (1)	0
VR+DA ^f skaičius (%)	238 (71)	115 (35)
P reikšmė ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Serumo M baltymo sumažėjimas	n = 336	n = 331
Populiacijos ^e dydis = 667		
≥ 90 % skaičius (%)	151 (45)	34 (10)
Laikas iki pirmojo atsako VR + DA grupėje		
Mediana	1,4 mėn.	4,2 mėn.
Atsako trukmės mediana^a		
VR ^f	24,0 mėn.	12,8 mėn.
VR+DA ^f	19,9 mėn.	13,1 mėn.
Laikas iki kito gydymo		
Atvejų skaičius (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95 % PI)	27,0 mėn. (24,7; 31,1)	19,2 mėn. (17,0; 21,05)
Rizikos santykis ^b (95 % PI)	0,557 (0,462; 0,671)	
P reikšmė ^c	< 0,000001	

^aĮvertinta Kaplano ir Mejerio metodu.

^bRizikos santykis įvertintas remiantis Cox proporcinė rizikos analize, pritaikyta stratifikavimo faktoriams: β2- mikroglobulinui, albuminui ir regionui. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo B+M+P pranašumą.

^cNominali p reikšmė paremta stratifikuotos *log rank* analizės kriterijumi (angl. *stratified log-rank test*), pritaikytu stratifikavimo faktoriams: β2-mikroglobulinui, albuminui ir regionui.

^dAtsako dažnio p rodmuo (VR+DA) pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadratinį kriterijų (angl. *Cochran-Mantel- Haenszel chi-square test*), pritaikytą stratifikavimo faktoriams.

^eAtsako populiacija apima pacientus, kurių ligą buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu.

^fVR = visiška remisija; DA = dalinis atsakas. EBMT kriterijai.

^gVisi atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai, sergantys sekretuojančia liga.

*Duomenys apie išgyvenamumą atnaujinti remiantis 60,1 mėnesio stebėjimo trukmės medianos duomenimis. mėn. – mėnesiai.

PI = pasikliautinis intervalas.

Pacientai, kuriems tinka kamieninių ląstelių transplantacija

Du atsitiktinių imčių, atviri daugiacentriai III fazės tyrimai (IFM-2005-01, MMY-3010) buvo atlikti siekiant įrodyti bortezomibo saugumą ir veiksmingumą, skiriant kombinuotąjį gydymą dviem ar trimis vaistiniais preparatais su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais indukciniam gydymui prieš kamieninių ląstelių transplantaciją pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugine mieloma.

Tyrimo IFM-2005-01 metu bortezomibo vartojimas kartu su deksametazonu [BDx, n = 240] buvo palygintas su gydymu vinkristinu – doksorubicinu - deksametazonu [VDDx, n = 242]. BDx grupės pacientai buvo gydyti keturis 21-os dienos ciklus, kiekvieno jų metu jie vartojo bortezomibą (1,3 mg/m² į veną du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) ir geriamąjį deksametazoną (40 mg per parą nuo

1-os iki 4-os dienos ir nuo 9-os iki 12-os dienos 1 ir 2 gydymo ciklų metu bei nuo 1-os iki 4-os dienos 3 ir 4 gydymo ciklų metu).

Autologinės kamieninės ląstelės buvo persodintos atitinkamai 198 (82 %) ir 208 (87 %) VDDx ir BDx grupių pacientams. Daugumai pacientų buvo atlikta viena persodinimo procedūra. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai, 55 % pacientų buvo vyriškos lyties ir 48 % pacientų buvo didelės rizikos citogenetika. Gydymo trukmės mediana buvo 13 savaičių VDDx grupėje ir 11 savaičių BDx grupėje. Gydymo ciklų skaičiaus mediana abiejose grupėse buvo 4 ciklai.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo atsako dažnis (VR+nVR) po indukcinio gydymo. Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu grupės naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė atsako po persodinimo dažnį (VR+nVR, VR+nVR+VGPR+DA), laikotarpį, per kurį liga neprogresavo ir bendrąjį išgyvenamumą. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. IFM -2005-01 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	BDx	VDDx	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
IFM-2005-01	N = 240 (ITT populiacija)	N = 242 (ITT populiacija)	
AD (po indukcinio gydymo)	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
*VR+nVR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
VR+nVR+ LGDA +DA % (95 % PI)			
AD (po transplantacijos) ^b	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
VR+nVR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
VR+nVR+ LGDA +DA % (95 % PI)			

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevysiška remisija; ITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*); AD = atsako dažnis; B = bortezomibas; BDx = bortezomibas, deksametazonas;

VDDx = vinkristinas, doksorubicininas, deksametazonas; LGDA = labai geras dalinis atsakas; DA = dalinis atsakas; ŠS = šansų santykis.

*Pirminė vertinamoji baigtis

^aAtsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio stratifikuotų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

^bNurodo atsako dažnį po antrojo persodinimo tiriamiesiems, kuriems buvo atliktas antrasis persodinimas (42 iš 240 [18 %] BDx grupėje ir 52 iš 242 [21 %] VDDx grupėje).

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra B, pranašumą.

Tyrimo MMY-3010 indukcinis gydymas bortezomibu kartu su talidomidu ir deksametazonu [BTDx, n = 130] buvo palygintas su gydymu talidomidu-deksametazonu [TDx, n = 127]. BTDx grupės pacientai buvo gydyti šešis 4 savaičių ciklus, kurių kiekvieno metu vartojo bortezomibą (1,3 mg/m² dozė buvo skirta du kartus per savaitę 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to buvo daroma 17 dienų pertrauka nuo 12-os iki 28-os dienos), deksametazoną (40 mg dozė per burną buvo skirta nuo 1-os iki 4-os dienos ir nuo 8-os iki 11-os dienos) ir talidomidą (50 mg paros dozė per burną buvo skirta 1-14 dienomis, padidinta iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau skirta 200 mg paros dozė).

Viena autologinė kamieninių ląstelių transplantacija buvo atlikta atitinkamai 105 (81 %) ir 78 (61 %) BTDx ir TDx grupės pacientams. Pacientų demografinės ir ligos gydymo pradžioje charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. BTDx ir TDx grupių pacientų amžiaus mediana buvo atitinkamai 57 metai, palyginti su 56 metais, 99 % pacientų, palyginti su 98 %, buvo baltųjų rasės, ir 58 % pacientų, palyginti su 54 %, buvo vyrai. 12 % BTDx grupės pacientų buvo citogenetiškai klasifikuoti kaip didelės rizikos, palyginti su 16 % pacientų TDx grupėje. Gydymo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės, o gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 6,0 ir buvo pastovi tarp gydymo grupių. Pagrindinės tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo atsako po indukcinio gydymo ir po persodinimo dažnis (VR+nVR). Buvo stebėtas statistiškai reikšmingas VR+nVR skirtumas gydymo bortezomibu kartu su deksametazonu ir talidomidu grupėje naudai. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį, per kurį liga neprogresavo, ir bendrąjį išgyvenamumą.

Pagrindiniai veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. MMY-3010 tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamoji baigtis	BTDx	TDx	ŠS; 95 % PI; p reikšmė ^a
MMY-3010	N = 130 (ITT populiacija)	N = 127 (ITT populiacija)	
* AD (po indukcinio gydymo)			
VR+nVR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
VR+nVR +DA % (95 % PI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
* AD (po transplantacijos)			
VR+nVR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
VR+nVR +DA % (95 % PI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija; ITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*); AD = atsako dažnis; B = bortezomibas; BDX = bortezomibas, talidomidas, deksametazonas; TDx = talidomidas, deksametazonas; DA = dalinis atsakas, ŠS = šansų santykis.

*Pirminė vertinamoji baigtis.

^aAtsako dažnio ŠS, pagrįstas bendro šansų santykio sluoksniuotųjų imčių lentelėms *Mantel-Haenszel* apskaičiavimu; p reikšmė pagal *Cochran-Mantel-Haenszel* kriterijų.

Pastaba. ŠS > 1 rodo indukcinio gydymo, kurio sudėtyje yra bortezomibas, pranašumą.

Klinikinis veiksmingumas atsinaujinusios ar atsparios dauginės mielomos atveju

Bortezomibo (leidžiamo į veną) gydymo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti 2 klinikiniuose tyrimuose pacientams skiriant 1,3 mg/m² dozę. Viename iš jų (III fazės atsitiktinių imčių palyginamasis klinikinis tyrimas (APEX)) 669 pacientams, kurie sirgo atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugine mieloma ir jau anksčiau buvo gydyti 1-3 gydymo metodais, bortezomibo poveikis buvo palygintas su deksametazono (Dex) poveikiu. Kitame II fazės vienos imties klinikiname tyrime bortezomibo poveikis buvo analizuojamas 202 atsinaujinusia ar atsparia gydymui daugine mieloma sirgusiems pacientams, kurie anksčiau jau buvo gydyti mažiausiai 2 gydymo būdais ir kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu.

III fazės klinikinio tyrimo metu bortezomibu gydytiems pacientams, palyginti su deksametazonu gydytų tiriamųjų grupe, buvo stebimas reikšmingai ilgesnis laikotarpis iki ligos progresavimo, reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas ir reikšmingai didesnis nustatyto atsako į gydymą dažnis. Toks dėsningumas nustatytas visiems pacientams, įskaitant tuos, kurie anksčiau jau buvo gydyti 1 gydymo metodu (žr. 14 lentelę). Suplanuotos tarpinės analizės metu gautų rezultatų pagrindu pacientų įtraukimas į deksametazonu gydytų tiriamųjų imtį ir tolimesnis gydymas deksametazonu buvo sustabdytas rekomendavus klinikinio tyrimo duomenų priežiūros komitetui, o visiems į deksametazono gydymo imtį priskirtiems pacientams nepriklausomai nuo ligos būklės buvo siūlomas gydymas bortezomibu. Dėl tokio ankstyvo perėjimo išgyvenusių pacientų stebėjimo laikotarpio mediana yra 8,3 mėnesio. Tiek tarp paskutiniam anksčiau taikytam gydymui atsparia liga sirgusių pacientų, tiek ir tarp pacientų, kurių liga nebuvo atspari gydymui, bortezomibu gydytiems pacientams nustatytas bendrasis išgyvenamumas ir atsako į gydymą dažnis buvo reikšmingai didesni.

Iš 669 į tyrimą įtrauktų pacientų 245 (37 %) pacientai buvo 65 metų ar vyresni. Nepriklausomai nuo amžiaus, atsako į gydymą parametrai kaip ir laikas iki ligos progresavimo (LIP) buvo reikšmingai geresni bortezomibo gydymo grupėje. Nepriklausomai nuo β2-mikroglobulino kiekio pradinio įvertinimo metu visi veiksmingumo rodmenys (laikas iki ligos progresavimo (LIP), bendrasis išgyvenamumas ir atsakas į gydymą) buvo reikšmingai geresni bortezomibu gydytų pacientų grupėje.

II fazės klinikinio tyrimo metu tiriant gydymui atsparia liga sergančius pacientus, atsaką į gydymą nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas pagal Europos kaulų čiulpų transplantacijos grupės nurodytus kriterijus. Visų įtrauktų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 17 mėnesių (nuo < 1 iki 36+ mėnesių). Šis išgyvenamumas buvo ilgesnis už 6-9 mėnesių išgyvenamumo medianą, konsultuojančių klinikinių tyrėjų numatomą panašiams pacientams. Multivariantinė analizė parodė, kad atsako dažnis nepriklauso nuo mielomos tipo, bendrosios būklės, 13-osios chromosomos išnykimo, ankstesnių gydymo schemų skaičiaus ir tipo. Atsakas pasireiškė 32 % (10 iš 32) pacientų, anksčiau gydytų 2 ar 3 gydymo schemomis, ir 31 % (21 iš 67) pacientų, anksčiau gydytų daugiau kaip 7 gydymo schemomis.

14 lentelė. III fazės (APEX) ir II fazės klinikinių tyrimų ligos baigčių santrauka

	III fazė		III fazė		III fazė		II fazė
	Visi ligoniai		1 ankstesnė gydymo schema		> 1 ankstesnė gydymo schema		≥ 2 ankstesnės schemas
Su laiku susiję reiškiniai	B n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	B n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	B n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	B n = 202 ^a
LIP, dienos [95 % PI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 m. išgyvenamumas, % [95 % PI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Geriausias atsakas (%)	B n = 315^c	Dex n = 312^c	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
VR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
VR + nVR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
VR+nVR+DA	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
VR + nVR+DA+MA	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Trukmės mediana Dienos (mėnesiai)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laikas iki atsako VR + DA (dienos)	43	43	44	46	41	27	38*

^aITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*).

^bp reikšmė pagal stratifikuotos *log rank* analizės kriterijų (angl. *stratified log-rank test*); analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą; p < 0,0001.

^cPacientų su pasiektu atsaku į gydymą populiacijoje buvo pacientai, kuriems liga buvo įvertinta pradinio vertinimo metu ir kurie gydymo tikslais gavo bent 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

^dp reikšmė pagal Cochran Mantel-Haenszel chi kvadrato kriterijų, pritaikytą stratifikavimo faktoriams; analizė atlikta pagal gydymo būdą, atmetant suskirstymą pagal anksčiau taikytą gydymą.

VR+DA+MA **VR = VR (IF-); nVR = VR (IF+).

NA = neaktualu, NV = nebuvo vertinama LIP = laikas iki progresavimo.

PI = pasikliautinis intervalas.

B = borteomibas; Dex = deksametazonas.

VR = visiška remisija; nVR = nevisiška remisija. DA = dalinis atsakas; MA = minimalus atsakas.

II fazės klinikinio tyrimo protokolas pacientams tais atvejais, kai po gydymo vien tik borteomibu buvo gautas mažesnis už optimalų atsakas į gydymą, leido gydymui kartu su borteomibu skirti dideles deksametazono dozes. Gydymas borteomibu ir deksametazono kombinacija buvo taikytas iš viso 74 pacientams. Taikant kombinuotąjį gydymą, 18 % pacientų atsakas į gydymą buvo gautas arba pagerėjo [MA (11 %) arba DA (7 %)].

Po oda leidžiamo borteomibo klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems pasikartojančia ar gydymui atsparia mieloma

Atviro atsitiktinių imčių, III fazės neprastesnio poveikio tyrime buvo palygintas po oda ir į veną leidžiamo borteomibo veiksmingumas ir saugumas. Šiame tyrime dalyvavo 222 pasikartojančia ar gydymui atsparia daugine mieloma sergantys pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1, vieniems skiriant 8 ciklus 1,3 mg/m² borteomibo leidžiant po oda, kitiems – leidžiant į veną. Pacientams, kuriems nebuvo optimalaus atsako (mažesnis nei visiškas atsakas [VA]) į gydymą, skiriant vien tik borteomibą, po 4 ciklų buvo leista vartoti 20 mg deksametazono per parą tą pačią dieną, kai vartota borteomibo, ir kitą dieną po to. Pacientai, kuriems iš pat pradžių buvo

≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija ar trombocitų kiekis buvo < 50 000/μl, nebuvo įtraukti į tyrimą. Iš viso atsaką buvo galima įvertinti 218 pacientų.

Šis tyrimas pasiekė pagrindinį neprastesnio poveikio tikslą – atsako dažnis (VA (visiškas atsakas) + DA (dalinis atsakas)) po 4 vien tik bortezomibo vartojimo ciklą, leidžiant jį tiek po oda, tiek į veną, abiejose grupėse buvo 42 %. Be to, su antriniu atsaku susijusios ir su laiku iki įvykio susijusios veiksmingumo vertinamosios baigtys parodė nuoseklius rezultatus leidžiant po oda ir į veną (žr. 15 lentelę).

15 lentelė. Veiksmingumo analizės apibendrinimas palyginant bortezomibo vartojimą po oda ir į veną

	Į veną skiriamo bortezomibo grupė	Po oda skiriamo bortezomibo grupė
Populiacija, kuriai atsakas įvertinamas	n = 73	n = 145
Atsako dažnis po 4 ciklą n (%)		
BAD (VA+DA)	31 (42)	61 (42)
p reikšmė ^a		0,00201
VA n (%)	6 (8)	9 (6)
DA n (%)	25 (34)	52 (36)
nVA n (%)	4 (5)	9 (6)
Atsako dažnis po 8 ciklą n (%)		
BAD (VA+DA)	38 (52)	76 (52)
p reikšmė ^a		0,0001
VA n (%)	9 (12)	15 (10)
DA n (%)	29 (40)	61 (42)
nVA n (%)	7 (10)	14 (10)
ITT populiacija^b	n = 74	n = 148
LIP (mėn.)	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Rizikos santykis (95% PI) ^c		0,839 (0,564, 1,249)
p rodmuo ^d		0,38657
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėn.)	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Rizikos santykis (95% PI) ^c		0,824 (0,574, 1,183)
p rodmuo ^d		0,295
Bendras 1-erių metų išgyvenamumas (%)^e	76,7	72,6
(95% PI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

^ap rodmuo taikomas pakankamumo hipotezei, kad po oda leidžiamo vaistinio preparato grupėje atsako dažnis išlaikys ne mažiau kaip 60 % atsako dažnio į veną leidžiamo vaistinio preparato grupėje.

^b222 tiriamieji dalyvavo tyrime; 221 tiriamasis buvo gydytas bortezomibu.

^cRizikos santykio apskaičiavimas pagrįstas Cox modeliu, pritaikytu stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo metodų skaičiui.

^dLogaritminis ranginis testas pritaikytas stratifikacijos faktoriams: ISS stadijoms ir anksčiau taikytų gydymo schemų skaičiui.

^eTolesnio stebėjimo mediana yra 11,8 mėn.

Kombinuotasis gydymas, bortezomibo vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu (tyrimas DOXIL-MMY-3001)

Buvo atliktas III fazės, atviras, daugiacentris atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimas, kurio metu buvo įvertintas gydymo bortezomibu kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu saugumas ir veiksmingumas 646 pacientams, kuriems buvo diagnozuota dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas bei liga neprogresavo, taikant gydymo schemą, kurios pagrindą sudarė antraciklinai, palyginti su bortezomibo monoterapija. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo LIP, o antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD = VR + DA) pagal Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos grupės (angl., *the European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) kriterijus.

Pagal protokolą suplanuoti tarpinė analizė (pagrįsta 249 LIP atvejais) paskatino nutraukti tyrimą

anksčiau numatytojo laiko dėl veiksmingumo. Ši tarpinė analizė parodė LIP rizikos sumažėjimą 45 % (95 % PI; 29-57 %, $p < 0,0001$) pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotasis gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. LIP mediana buvo 6,5 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikyta monoterapija bortezomibu, palyginti su 9,3 mėnesio pacientams, kuriems buvo taikytas kombinuotasis gydymas bortezomibu ir pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu. Šie duomenys, nors ir nėra galutiniai, įtraukti į pagal protokolą apibrėžtą galutinę analizę.

Galutinė BI duomenų analizė, atlikta po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana yra 8,6 metų, neparodė reikšmingo BI skirtumo tarp dviejų gydymo grupių. Pacientų, kuriems taikyta monoterapija bortezomibu, BI mediana buvo 30,8 mėnesio (95 % PI; 25,2-36,5 mėnesio), o pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas bortezomibu kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu – 33,0 mėnesiai (95 % PI; 28,9-37,1 mėnesio).

Kombinuotasis gydymas, bortezomibą vartojant kartu su deksametazonu

Kadangi nėra jokio tiesioginio pacientų, kuriems diagnozuota progresavusi dauginė mieloma, gydymo bortezomibu ir bortezomibu kartu su deksametazonu palyginimo duomenų, buvo atlikta statistinė suderintų porų duomenų analizė, kuria norėta palyginti bortezomibo vartojimo neatsitiktiniu būdu kartu su deksametazonu grupės duomenis (II fazės nekoduotas tyrimas MMY-2045) su duomenimis, gautais monoterapijos bortezomibu grupėse skirtingų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų metu (M34101-039 [APEX] ir DOXIL MMY-3001), esant tokiai pat indikacijai.

Suderintų porų duomenų analizė yra statistinio tyrimo metodas, pagal kurį gydymo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo kartu su deksametazonu) pacientų ir palyginimo grupės (pvz., bortezomibo vartojimo) pacientų duomenys palyginami, atsižvelgiant į iškraipančiuosius veiksnius, individualiai suporuojant tiriamųjų duomenis. Tai sumažina klaidas dėl iškraipančiųjų veiksnių įtakos, kai gydymasis poveikis įvertinamas naudojant neatsitiktiniu būdu gautus duomenis.

Buvo nustatytos 127 suderintos pacientų poros. Analizė parodė BAD pagerėjimą (VR + DA) (šansų santykis 3,769; 95 % PI 2,045-6,947; $p < 0,001$), išgyvenamumo ligai neprogresuojant (ILNP) pagerėjimą (santykinė rizika 0,511; 95 % PI 0,309-0,845; $p = 0,008$), LIP pagerėjimą (santykinė rizika 0,385; 95 % PI 0,212-0,698; $p = 0,001$) bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, palyginti su bortezomibo monoterapija.

Duomenys apie dauginės mielomos atkryčio pakartotinį gydymą bortezomibu yra riboti.

II fazės atviras vienos grupės tyrimas MMY-2036 (RETRIEVE) buvo atliktas siekiant nustatyti pakartotinio gydymo bortezomibo veiksmingumą ir saugumą. 130 daugine mieloma sergančių pacientų (≥ 18 metų), kuriems anksčiau pasireiškė bent dalinis atsakas į gydymą pagal schemą, kurios sudėtyje buvo bortezomibas, buvo pakartotinai gydyti, nustačius ligos progresavimą. Praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po ankstesnio gydymo, bortezomibas buvo pradėtas vartoti skiriant paskutinę toleruotą 1,3 mg/m² dozę ($n = 93$) arba $\leq 1,0$ mg/m² ($n = 37$) dozę, kuri buvo vartota 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą kiekvienos iš 3 savaitių dienomis ne ilgiau kaip 8 ciklus kaip vienintelis vaistinis preparatas arba kartu su deksametazonu, atsižvelgiant į įprastą priežiūrą. Deksametazonas buvo skiriamas kartu su bortezomibu 83 pacientams 1-ojo ciklo metu, o pakartotinio gydymo bortezomibu ciklų metu deksametazonas buvo skirtas vartoti papildomiems 11 pacientų.

Pagrininė vertinamoji baigtis buvo geriausiai patvirtintas atsakas į pakartotinį gydymą, įvertinus pagal EBMT kriterijus. Bendrasis geriausio atsako dažnis (VR + DR) pakartotinai gydytiems 130 pacientų buvo 38,5 % (95 % PI: 30,1, 47,4).

Klinikinis veiksmingumas gydant anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma (MLL) sergančius pacientus

Tyrimas LYM-3002 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo palygintas kombinuoto gydymo bortezomibu, rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (BR-CAP; $n = 243$) veiksmingumas ir saugumas su gydymo rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu, vinkristinu ir prednizonu (R-CHOP; $n = 244$) veiksmingumu ir saugumu suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta MLL (II, III ar IV stadijos). BR-CAP gydymo grupės pacientai vartojo bortezomibą (1,3 mg/m²; 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą dienomis, pertrauka 12-21 dienomis), 375 mg/m² rituksimabo į veną 1-ą dieną, 750 mg/m² ciklofosfamido į veną 1-ą dieną, 50 mg/m² doksorubicino į veną 1-ą dieną ir 100 mg/m² prednizono per burną nuo pirmosios iki 5-os dienos 21 dienos trukmės gydymo bortezomibu ciklo metu. Pacientams, kuriems pasireiškęs atsakas pirmą kartą buvo dokumentuotas 6-ąjį ciklą, buvo skirti du papildomi gydymo ciklai.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas ligai neprogresuojant (ILNP), remiantis

nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė laikotarpį iki ligos progresavimo (LIP), laikotarpį iki kito gydymo nuo limfomos (LIKG), laikotarpio be gydymo trukmę (LBG), bendrojo atsako dažnį (BAD) ir visiškos remisijos (VR/nVR) dažnį, bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir atsako trukmę.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abiejose gydymo grupėse iš esmės buvo panašūs: pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai, 74 % tiriamųjų buvo vyrai, 66 % buvo baltųjų rasės ir 32 % – azijiečiai, 69 % pacientų buvo MLL aptikta kaulų čiulpų aspirate ir (arba) kaulų čiulpų biopsijos medžiagoje, 54 % pacientų buvo įvertinti ≥ 3 Tarptautinio prognostinio indekso (TPI) balais ir 76 % buvo diagnozuota IV stadijos liga. Gydymo trukmė (mediana = 17 savaičių) ir stebėjimo trukmė (mediana = 40 mėnesių) abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Abiejų grupių pacientų gydymo mediana buvo 6 ciklai, o 14 % BR-CAP grupės tiriamųjų ir 17 % R-CHOP grupės pacientų buvo skirti 2 papildomi ciklai. Dauguma abiejų grupių pacientų baigė gydymą: 80 % pacientų BR-CAP grupėje ir 82 % pacientų R-CHOP grupėje. Veiksmingumo duomenys yra pateikti 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrimo LYM-3002 veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacientai	243	244	
Išgyvenimumas ligai neprogresuojant (NPK)^a			
Reiškiniai n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	RS ^b (95 % PI) = 0,63 (0,50;0,79)
Mediana ^c (95 % PI) (mėnesiais)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	p rodmuo ^d < 0,001
Atsako dažnis			
n: pacientai, kuriems atsakas buvo įvertintas	229	228	
Bendra visiška remisija (VR+nVR) ^f n(%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	ŠS ^e (95 % PI) = 1,688 (1,148; 2,481) p rodmuo ^g = 0,007
Bendras atsakas (VR+nVR+DA) ^h n(%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	ŠS ^e (95 % PI) = 1,428 (0,749; 2,722) p rodmuo ^g = 0,275

^aRemiantis nepriklausomos peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu (tik radiologiniai duomenys).

^bRizikos santykio rodmuo pagrįstas Cox modeliu, duomenis stratifikuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją. Santykinė rizika < 1 rodo pranašumą gydymo BR-CAP naudai.

^cRemiantis *Kaplan-Meier* ribiniais įverčiais.

^dRemiantis *log rank* testu, duomenis sluoksniuojant pagal TPI riziką ir ligos stadiją.

^e*Mantel-Haenszel* bendrojo atsako šansų santykis, apskaičiuotas naudojant sluoksniuotųjų imčių lenteles, kaip stratifikavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją. Šansų santykis (ŠS) > 1 rodo pranašumą gydymo BR-CAP naudai.

^fApima visus VR + nVR: pagal NPK, kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

^gp rodmuo, remiantis *Cochran Mantel-Haenszel chi* kvadrato testu, kaip stratifikavimo veiksnius naudojant TPI riziką ir ligos stadiją.

Apima visus radiologinius VR + nVR + DA pagal NPK, nepriklausomai nuo patvirtinimo pagal kaulų čiulpų ir laktato dehidrogenazės (LDH) duomenis.

VR = visiška remisija; nVR = nepatvirtinta visiška remisija; DA = dalinis atsakas; PI = pasikliautinis intervalas; RS = rizikos santykis; ŠS = šansų santykis; ITT = numatytų gydyti pacientų populiacija (angl. *intent to treat*).

ILNP mediana tyrėjo įvertinimu truko 30,7 mėnesio BR-CAP grupėje ir 16,1 mėnesio R-CHOP grupėje (santykinė rizika [SR] = 0,51; p < 0,001). Statistiškai reikšminga nauda (p < 0,001) gydymo BR-CAP grupėje, palyginti su R-CHOP grupe, buvo nustatyta vertinant LIP (mediana 30,5 mėnesio, palyginti su 16,1 mėnesio), LIKG (mediana 44,5 mėnesio, palyginti su 24,8 mėnesio) ir LBG (mediana 40,6 mėnesio, palyginti su 20,5 mėnesio). Visiškos remisijos trukmės mediana buvo 42,1 mėnesio BR-CAP grupėje, palyginti su 18 mėnesių R-CHOP grupėje. Bendrojo atsako trukmė BR-CAP grupėje buvo 21,4 mėnesio ilgesnė (mediana 36,5 mėnesio, palyginti su 15,1 mėnesio R-CHOP grupėje). Galutinė BI analizė buvo atlikta po 82 stebėjimo mėnesių (mediana). BI mediana buvo 90,7 mėnesio BR-CAP grupėje, palyginti su 55,7 mėnesio R-CHOP grupėje (RS = 0,66; p = 0,001). Nustatytas galutinis BI medianų skirtumas tarp

2 gydymo grupių buvo 35 mėnesiai.

Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės

Anksčiau nuo lengvųjų grandinių (AL) amiloidozės gydytų pacientų gydymo bortezomibu saugumui ir veiksmingumui nustatyti buvo atliktas atviras neatsitiktinių imčių I/II fazės tyrimas. Tyrimo metu naujų duomenų, keliančių abejonių dėl saugumo, nebuvo gauta, ir konkrečiai bortezomibas nesunkino organų taikinių (širdies, inkstų ir kepenų) pažaidos. Žvalgomosios veiksmingumo analizės duomenimis, ištyrus 49 įvertinamus pacientus, kurie buvo gydyti didžiausiomis leidžiamomis 1,6 mg/m² kartą per savaitę ir 1,3 mg/m² du kartus per savaitę dozėmis, buvo nustatytas 67,3 % atsako, įvertinto pagal hematologinį (M-baltymo) atsaką, dažnis (įskaitant 28,6 % visiško atsako dažnį). Šių dozių kohortose nustatytas bendrojo išgyvenamumo vienerius metus dažnis buvo 88,1 %.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Bortezomib Fresenius Kabi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginei mielomai ir mantijos ląstelių limfomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

II fazės vienos grupės aktyvumo, saugumo ir farmakokinetikos tyrimo, kurį atliko Vaikų onkologijos grupė, metu buvo įvertintas pakartotinai pradėtos chemoterapijos keliais vaistiniais preparatais papildymo bortezomibu aktyvumas vaikų ir jaunų suaugusiųjų populiacijos pacientams, kuriems buvo diagnozuoti limfinio audinio piktybiniai navikai (pre-B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija [ŪLL], T ląstelių ŪLL ir T ląstelių limfoblastinė limfoma [LL]). Veiksmingos iš naujo pradėtos chemoterapijos keliais vaistiniais preparatais schema buvo skiriama 3 etapais. Bortezomibas buvo vartotas tik pirmojo ir antrojo etapų metu, kad būtų išvengta galimo toksinio poveikio persidengimo su kartu vartojamais vaistiniais preparatais trečiojo etapo metu.

Visiška remisija (VR) buvo įvertinta pirmojo etapo pabaigoje. VR dažnis B-ŪLL sergančių pacientų, kuriems atkrytis pasireiškė per 18 mėnesių po diagnozės nustatymo, grupėje (n = 27) buvo 67 % (95 % PI: 46, 84), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 44 % (95 % PI: 26, 62). B-ŪLL sergantiems pacientams, kuriems atkrytis pasireiškė per 18-36 mėnesius po diagnozės nustatymo (n = 33), VR dažnis buvo 79 % (95 % PI: 61, 91), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 73 % (95 % PI: 54, 85). VR dažnis pirmą kartą atkrytį patyrusiems T ląstelių ŪLL sergantiems pacientams (n = 22) buvo 68 % (95 % PI: 45, 86), o išgyvenamumo 4 mėnesius be reiškinų dažnis buvo 67 % (95 % PI: 42, 83). Pateikti veiksmingumo duomenys yra laikomi neišsamiais (žr. 4.2 skyrių).

140 pacientų, kuriems diagnozuota ŪLL arba LL, buvo įtrauktį tyrimą buvo ir jiems buvo įvertinti saugumo duomenys. Amžiaus mediana buvo 10 metų (ribos nuo 1 iki 26 metų). Bortezomibą pradėjus papildomai vartoti kartu su įprastine pagrindine vaikų pre-B ląstelių ŪLL chemoterapijos schema, naujų saugumo problemų nepastebėta. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 sunkumo laipsnio) buvo stebėtos dažniau šio tyrimo metu gydant pagal schemą, kurios sudėtyje yra bortezomibo, palyginti vien su pagrindiniu gydymo planu istorinio kontrolinio tyrimo metu: periferinė sensorinė neuropatija (3 %, palyginti su 0 %), žarnų nepraeinamumas (2,1 %, palyginti su 0 %), hipoksija (8 %, palyginti su 2 %) stebėti pirmajame etape. Informacijos apie galimas periferinės neuropatijos pasekmes ar išnykimo dažnį šio tyrimo metu negauta. Buvo stebėtas didesnis infekcijos su ≥ 3 sunkumo laipsnio neutropenija dažnis (24 %, palyginti su 19 %, pirmajame etape ir 22 %, palyginti su 11 %, antrajame etape), suaktyvėjusi ALT (17 %, palyginti su 8 %, antrajame etape), hipokalemija (18 %, palyginti su 6 %, pirmajame etape ir 21 %, palyginti su 12 %, antrajame etape) ir hiponatremija (12 %, palyginti su 5 %, pirmajame etape ir 4 %, palyginti su 0, antrajame etape).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

11 daugine mieloma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis nei 50 ml/min., po 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozės smūginės dozės injekcijos į veną vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija kraujo plazmoje po pirmos vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 57 ng/ml ir 112 ng/ml. Po kartotinių vaistinio preparato dozių vidutinė didžiausia bortezomibo koncentracija kraujo plazmoje svyravo nuo 67 ng/ml iki 106 ng/ml po 1,0 mg/m² dozės ir nuo 89 ng/ml iki 120 ng/ml po 1,3 mg/m² dozės pavartojimo.

Daugine mieloma sergantiems pacientams suleidus 1,3 mg/m² smūginę dozę iš veną arba po oda (į veną n = 14, po oda n = 17), bendra sisteminė ekspozicija po pakartotinės dozės (AUC_{last.}) buvo ekvivalentiška tiek suleidus į veną, tiek po oda. Suleidus po oda C_{max} (20,4 ng/ml) buvo mažesnė nei suleidus į veną (223 ng/ml). AUC_{last.} geometrinis vidutinis santykis buvo 0,99 ir 90 %, pasikliautinieji intervalai buvo 80,18–122,80 %.

Pasiskirstymas

Vidutinis borteomibo pasiskirstymo tūris (V_d) po vienkartinės ar kartotinių 1,0 mg/m² arba 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozių suleidimo į veną daugine mieloma sergantiems pacientams svyravo nuo 1 659 l iki 3 294 l. Tai reiškia, kad borteomibas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose. Kai borteomibo koncentracija yra 0,01-1,0 µg/ml, su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* susijungia vidutiniškai 82,9 % vaistinio preparato. Su plazmos baltymais susijungusio borteomibo frakcija nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

Biotransformacija

Tyrimuose *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis ir komplementarios DNR išreikštais citochromo P450 izofermentais nustatyta, kad borteomibas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu, veikiant citochromo P450 izofermentams 3A4, 2C19 ir 1A2. Pagrindinis metabolizmo būdas yra deboronavimas, kurio metu atsiranda du deboronuoti metabolitai, kurie vėliau yra hidroksilinami ir virsta keliais metabolitais. Deboronuoti borteomibo metabolitai nepasižymi 26S proteosomą slopinančiu poveikiu.

Eliminacija

Vidutinio borteomibo pusinės eliminacijos laiko (t_{1/2}) po kartotinių dozių ribos yra 40-193 val. Borteomibas iš organizmo yra šalinamas greičiau po pirmos dozės, palyginti su kartotinėmis dozėmis. Vidutinis bendras klirensas iš organizmo po pirmos 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² vaistinio preparato dozės buvo atitinkamai 102 l/val. ir 112 l/val., o po kartotinių 1,0 mg/m² ir 1,3 mg/m² dozių svyravo atitinkamai nuo 15 l/val. iki 32 l/val. ir nuo 18 l/val. iki 32 l/val.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka borteomibo farmakokinetikai buvo įvertinta I fazės tyrime per pirmąjį gydymo ciklą, kurio metu buvo gydytas 61 pacientas (daugiausia buvo diagnozuoti solidiniai navikai ir nustatytas įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas) ir buvo skirtos nuo 0,5 iki 1,3 mg/m² borteomibo dozės.

Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos pagal dozę koreguotam borteomibo AUC. Vis dėlto, pagal dozę koreguoto borteomibo AUC vidutiniai rodmenys pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme padidėjo maždaug 60 %. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę ir tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi (žr. 4.2 skyrių, 6 lentelę).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikto farmakokinetikos tyrimo metu pacientai, kuriems buvo įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo suskirstyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (CrCL) rodmenis į tokias grupes: normalios inkstų funkcijos (CrCL ≥ 60 ml/min./1,73 m², n = 12), lengvo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 40-59 ml/min./1,73 m², n = 10), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL = 20-39 ml/min./1,73 m², n = 9) ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (CrCL < 20 ml/min./1,73 m², n = 3). Tyrime dalyvavo ir pacientai (n = 8), kuriems buvo atliekamos dializės ir vaistinio preparato dozė vartota po dializės seanso. Pacientams du kartus per savaitę į veną buvo leidžiamos nuo 0,7 mg/m² iki 1,3 mg/m² borteomibo dozės. Borteomibo ekspozicija (pagal dozę koreguotas AUC ir C_{max}) visose grupėse buvo panaši (žr. 4.2 skyrių).

Amžius

Borteomibo farmakokinetikos savybės buvo apibūdintos po 1,3 mg/m² smūginių dozių suleidimo du kartus per savaitę į veną 104 vaikų populiacijos pacientams (2-16 metų), kuriems buvo diagnozuota

ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) ar ūminė mieloidinė leukemija (ŪML). Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, bortezomibo klirensas didėjo didėjant kūno paviršiaus plotui (KPP). Klirenso geometrinis vidurkis (%CV) buvo 7,79 (25 %) l/val./m², pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 834 (39 %) l/m², o pusinės eliminacijos laikas truko 100 (44 %) valandų. Koregavus duomenis pagal KPP poveikį, kiti demografiniai rodmenys, tokie kaip amžius, kūno svoris ir lytis kliniškai reikšmingos įtakos bortezomibo klirensui neturėjo. Pagal KPP normalizuotas bortezomibo klirensas vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatytas teigiamas klastogeninis bortezomibo aktyvumas (struktūrinės chromosominės aberacijos) atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su kuniškųjų žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ląstelėmis, kai koncentracija buvo tik 3,125 µg/ml, kuri buvo mažiausia vertinta koncentracija. Atliekant *in vitro* mutageninio poveikio testą (*Ames* testą) ir *in vivo* mikrobranduolių testą pelėms, bortezomibo genotoksinio poveikio nenustatyta.

Toksinio poveikio žiurkių ir triušių raidai tyrimai parodė, kad vaistinis preparatas sukelia embriono ir vaisiaus žūtį, jei dozės buvo toksinės patelei, tačiau tiesioginio toksinio poveikio embrionui ir vaisiui nepastebėta, jei dozės buvo mažesnės negu toksinės patelei dozės. Vaisingumo tyrimų neatlikta, tačiau lytinės sistemos audiniai buvo tiriami bendrojo toksinio poveikio tyrimų metu. 6 mėnesių žiurkių tyrimo metu nustatytas degeneracinis poveikis ir sėklidėms, ir kiaušidėms. Todėl tikėtina, kad bortezomibas gali turėti įtakos patinų ir patelių vaisingumui. Perinatalinės ir postnatalinės raidos tyrimų neatlikta.

Daugiacikliai bendrojo toksinio poveikio tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir beždžionėmis, parodė, kad labiausiai veikiami organai yra virškinimo traktas (toksinis poveikis pasireiškia vėmimu ir (arba) viduriavimu), hemopoezinis ir limfinis audinys (pasireiškia citopenija periferiniame kraujyje, limfinio audinio atrofija, sumažėja hemopoezinių kaulų čiulpų ląstelių skaičius), taip pat pasireiškia periferinė neuropatija (beždžionėms, pelėms ir šunims), apimanti sensorinių nervų aksonus, bei neryškūs inkstų pokyčiai. Nutraukus gydymą, visi šie paveikti organai iš dalies ar visiškai atsigavo. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad bortezomibas, jei ir prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, tai labai mažai, ir šių duomenų reikšmė žmonėms nėra žinoma.

Su beždžionėmis ir šunimis atlikti kardiovaskulinio saugumo farmakologijos tyrimai parodė, kad į veną sušvirktos maždaug nuo dviejų iki trijų kartų didesnės už rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje skaičiuojant mg/m² žmogaus kūno paviršiaus ploto, vaistinio preparato dozės yra susijusios su širdies susitraukimų dažnio padidėjimu, kontraktilumo sumažėjimu, hipotenzija ir mirtimi. Šunų sumažėjęs širdies kontraktilumas ir hipotenzija reagavo, greitai paskyrus teigiamu inotropiniu poveikiu pasižyminčių ar kraujospūdį didinančių vaistinių preparatų. Be to, tyrimų su šunimis metu buvo stebimas nežymus koreguoto QT intervalo pailgėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai

Paruoštas tirpalas

Gamintojo flakone ir (arba) švirktėje laikomo paruošto 1 mg/ml ir 2,5 mg/ml koncentracijos tirpalo

cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

10 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas, užkimštas pilku chlorobutilo kamščiu su sandarinamuoju aliumininiu geltonu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 2,5 mg bortezomibo.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

10 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas, užkimštas pilku chlorobutilo kamščiu su sandarinamuoju aliumininiu mėlynu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 3,5 mg bortezomibo.

Flakonas yra dėkle su dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės

Bortezomibas yra citotoksinis vaistinis preparatas. Todėl tvarkyti ir ruošti bortezomibą reikia atsargiai. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

Bortezomib Fresenius Kabi sudėtyje nėra konservantų, todėl visos procedūros metu būtina griežtai laikytis **aseptikos reikalavimų**.

Buvo mirties atvejų atsitiktinai suleidus bortezomibą į povoratinklinę ertmę. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui skirtas leisti tik į veną, o Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui yra skirti leisti į veną arba po oda. Bortezomibo negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Paruošimo instrukcija

Bortezomibą paruošti turi sveikatos priežiūros specialistas.

Injekcija į veną

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 2,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirškštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva yra bent kiek pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia

atsargiai tirpinti 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 1 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva yra bent kiek pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Injekcija po oda

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min.

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva yra bent kiek pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvieno 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui flakono turinį reikia atsargiai tirpinti 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, naudojant tinkamo dydžio švirkštą, nenuimant flakono kamščio. Liofilizuoti milteliai ištirpsta greičiau kaip per 2 min. Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 2,5 mg bortezomibo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Paruoštą tirpalą prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Jeigu spalva yra bent kiek pakitusi ar yra dalelių, paruoštą tirpalą būtina sunaikinti.

Atliekų tvarkymas

Bortezomibo turinys vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui: EU/1/19/1397/003
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui: EU/1/19/1397/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. lapkričio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Lenkija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti į veną.

Vienkartiniam vartojimui.

Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

Leisti į veną: pridėti 1 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis vaistas.

Dirbti atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1397/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg

6. KITA

Citotoksinis vaistas
Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 2,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti po oda arba į veną. Vienkartiniam vartojimui.

Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

Leisti po oda: pridėti 1 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leisti į veną: pridėti 2,5 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis vaistas.
Dirbti atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1397/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 mg

6. KITA

Citotoksinis vaistas
Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ištirpinus leisti po oda arba į veną. Vienkartiniam vartojimui.

Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

Leisti po oda: pridėti 1,4 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 2,5 mg/ml.

Leisti į veną: pridėti 3,5 ml natrio chlorido 0,9 % tirpalo, kad paruošto tirpalo galutinė koncentracija būtų 1 mg/ml.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis vaistas.

Dirbti atsargiai.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1397/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
bortezomibum
s.c. arba i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,5 mg

6. KITA

Citotoksinis vaistas
Vartojant kitais būdais gali sukelti mirtį.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui bortezomibas (*bortezomibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bortezomib Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Fresenius Kabi
3. Kaip vartoti Bortezomib Fresenius Kabi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bortezomib Fresenius Kabi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bortezomib Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, kuris vadinamas proteosomos inhibitoriumi. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir augimą. Veikdamas ląstelių funkcijas bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

Bortezomibas vartojamas gydyti kaulų čiulpų vėžį (dauginę mielomą) vyresniems kaip 18 metų pacientams:

- gydant vienu vaistu arba kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu ar deksametazonu pacientus, kurių liga po ankstesnio bent vieno gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka;
- kartu su vaistais melfalanu ir prednizonu pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodiniu;
- kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu kartu su talidomidu gydymui pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl ligos, prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodiniu (indukcinis gydymas).

Bortezomibas kartu su kitais vaistais (rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu) vartojamas gydyti mantijos ląstelių limfomą (limfmazgius pažeidžiantį vėžį) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Fresenius Kabi

Bortezomib Fresenius Kabi vartoti negalima

- jeigu yra alergija bortezomibui, borui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikromis sunkiomis plaučių ar širdies ligomis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš išvardytų būklių.

- Raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas.
- Kraujavimo sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas.
- Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ar vėmimas.
- Anksčiau buvęs alpulis, svaigulys ar galvos sukimasis.

- Inkstų problemos.
- Vidutinio sunkumo ar sunkios kepenų problemos.
- Anksčiau pasireiškęs plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija).
- Širdies ar kraujospūdžio sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas ar kosulys.
- Traukuliai.
- Pūslelinė (įskaitant pasireiškusią aplink akis arba išplitusią visame kūne).
- Naviko lizės sindromo simptomai, pavyzdžiui: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, minčių susipainiojimas.
- Apakimas ar regos sutrikimas ir dusulys.
- Atminties praradimas, sunkumas mąstyti, apsunkintas vaikščiojimas arba apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali pasiūlyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

Prieš pradėdami gydymą bortezomibu ir reguliariai gydymo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai ir reguliariai nustatomas kraujo ląstelių kiekis.

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir kartu su bortezomibu vartojate vaistą rituksimabą, privalote pasakyti savo gydytojui:

- jeigu galvojate, kad dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito infekcija. Kai kuriais atvejais pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B, gali pasikartoti hepatito paūmėjimas, kuris gali būti mirtinas. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jus, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Prieš pradėdami gydymą bortezomibu, Jūs privalote perskaityti visų kartu su bortezomibu vartojamų vaistų pakuočių lapelius, kur pateikiama su tais vaistais susijusi informacija. Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį nėštumo testams ir apsisaugojimo nuo nėštumo reikalavimams (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ šiame skyriuje).

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas vaikams ir paaugliams neturi būti vartojamas, nes nežinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir Bortezomib Fresenius Kabi

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolo (juo gydomos grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonaviro, vartojamo ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino (antibiotiko, kuriuo gydomos bakterijų sukeltos infekcinės ligos);
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (vartojamų epilepsijai gydyti);
- jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (depresijai ir kitoms būklėms gydyti);
- geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Ir vyrai, ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo bortezomibu metu ir dar bent 3 mėnesius po gydymo. Jeigu, nepaisant šių priemonių, pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate bortezomibo, žindyti negalima. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. Bortezomibo vartodamos kartu su talidomidu, privalote laikytis apsisaugojimo nuo nėštumo programos vartojant talidomidą reikalavimų (žr. talidomido pakuotės lapelį).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bortezomib Fresenius Kabi gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ar matomo vaizdo neryškumą. Jeigu

pasireiškė toks šalutinis poveikis, vairuoti ir valdyti mechanizmus ar naudoti įrankius negalima. Net jeigu Jums nepasireiškė tokio poveikio, vis tiek turite būti atsargūs.

3. Kaip vartoti Bortezomib Fresenius Kabi

Bortezomibo dozė, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį (pagal kūno paviršiaus plotą), apskaičiuos gydytojas. Įprasta pradinė bortezomibo dozė yra 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą ir tam tikrą šalutinį poveikį, bei Jūsų gretutines būkles (pvz., kepenų veiklos sutrikimus), gydytojas gali keisti dozę ir bendrą gydymo ciklą skaičių.

Progresuojanti dauginė mieloma

Vartojant vien tik bortezomibo, Jums bus skiriamos 4 bortezomibo dozės į veną 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dieną, paskui bus daroma 10 dienų pertrauka (poilsis) be gydymo. Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Be to, bortezomibo Jums gali būti paskirta vartoti kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu.

Bortezomibo vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną 21 dienos gydymo ciklą metu ir 30 mg/m² pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė bus vartojama ketvirtą 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dieną infuzijos į veną būdu po bortezomibo injekcijos.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą 21-os dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis turėsite išgerti 20 mg deksametazono dozę.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta dauginė mieloma

Jeigu anksčiau nesigydyte nuo dauginės mielomos ir Jums netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, bortezomibo bus skiriama į veną kartu su dviem kitais vaistais melfalanu ir prednizonu. Šiuo atveju gydymo ciklas trunka 42 dienas (6 savaites). Jums bus paskirti 9 ciklai (54 savaitės).

- 1-4 ciklų metu bortezomibas vartojamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dienomis.
- 5-9 ciklų metu bortezomibas vartojamas vieną kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dienomis. Melfalaną (9 mg/m²) ir prednizoną (60 mg/m²) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydyti dėl dauginės mielomos, ir Jums netinka kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, bortezomibo Jums bus skiriama į veną kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu kaip indukciniam gydymui.

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis turėsite išgerti 40 mg deksametazono dozę.

Jums bus paskirti 4 ciklai (12 savaitžių).

Bortezomibo vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).

40 mg deksametazono dozė per burną vartojama 1-ą, 2-ą, 3-čią, 4-tą, 8-ą, 9-ą, 10-tą ir 11-tą 28 dienų gydymo bortezomibu ciklo dienomis ir reikia gerti po 50 mg talidomido per parą iki 14 pirmojo ciklo dienos ir, jeigu toleruojamas, talidomido paros dozę padidinti iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau antrąjį ir vėlesniais ciklais dar padidinti iki 200 mg dozės per parą.

Jums gali būti paskirta iki 6 ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydytas dėl mantijos ląstelių limfomos, bortezomibo bus leidžiama į veną kartu su kitais vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu.

Bortezomibo leidžiama į veną 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to daroma pertrauka be gydymo.

Gydymo ciklas trunka 21 dieną (3 savaites). Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Toliau išvardyti vaistai skiriami infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo bortezomibu ciklo dieną:

375 mg/m² rituksimabo, 750 mg/m² ciklofosfamido ir 50 mg/m² doksorubicino.

Prednizonas yra skiriamas po 100 mg/m² per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą ir 5-ą gydymo bortezomibu ciklo dienomis.

Kaip Bortezomib Fresenius Kabi vartojamas

Šis vaistas skirtas leisti tik į veną. Bortezomibas bus paskirtas sveikatos priežiūros specialisto, kuris turi gydymo citotoksinais vaistais patirties.

Bortezomibo milteliai ištirpinami prieš pat vartojimą. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Po to paruoštas tirpalas bus suleistas į veną. Injekcija į veną yra greita, trunka 3-5 sekundes.

Ką daryti pavartojus per didelę Bortezomib Fresenius Kabi dozę?

Kadangi vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto. Atsitiktinio perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar nepasireiškia šalutinis poveikis.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Tam tikras poveikis gali būti sunkus.

Jeigu Jūs vartojate bortezomibo dauginę mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pajutote toliau išvardytus simptomus:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- sumišimas, regėjimo pablogėjimas arba sutrikimas, apakimas, traukuliai, galvos skausmai;
- dusulys, pėdų patinimas arba širdies plakimo pokyčiai, didelis kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtinėje pojūtis.

Dėl gydymo bortezomibu labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Dėl to prieš pradėdant gydymą bortezomibu ir gydymo metu bus reguliariai tiriamas kraujas, kad reguliariai būtų patikrinta kraujo ląstelių kiekis. Gali sumažėti kiekis:

- kraujo plokštelių (trombocitų) ir dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių ar pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužeidimo (pvz., kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantenų arba kraujavimas į smegenis ar kraujavimas iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių, ir tai gali sukelti mažakraujystę (anemiją), kuri pasireiškia tokiais simptomais kaip nuovargis ir blyškumas;
- baltųjų kraujo ląstelių, ir dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Jeigu Jūs vartojate bortezomibo dauginę mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba plaštakų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. anksčiau).
- Karščiavimas.
- Pykinimas (šleištulys) ar vėmimas, apetito netekimas.
- Vidurių užkietėjimas su pilvo pūtimu arba be jo (gali būti sunkus).
- Viduriavimas. Jeigu pradėsite viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau nei paprastai vandens. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui stabdyti.
- Pervargimas (nuovargis), silpnumas.

- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpimą.
- Didelis kraujospūdis.
- Inkstų funkcijos susilpnėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bendrasis negalavimas, skausmas, galvos sukimasis, alpulis, silpnumas arba sąmonės netekimas.
- Drebulys.
- Infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekcijas, bronchitą, grybelines infekcijas, kosulį su skrepliais, į gripą panašią ligą.
- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių srities, ar išplitusi po visą kūną).
- Krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu.
- Įvairių rūšių išbėrimas.
- Odos niežulys, gumbai odoje ar sausa oda.
- Veido paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai.
- Odos paraudimas.
- Dehidratacija.
- Rėmuo, vidurių pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Burnos ar lūpų jautrumas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas.
- Kūno svorio sumažėjimas, skonio pojūčio netekimas.
- Raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas.
- Neryškus matomas vaizdas.
- Akies labiausiai išorinio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas).
- Kraujavimas iš nosies.
- Sunkumas užmigti arba miego problemos, prakaitavimas, nerimas, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika, neramumas arba ažitacija, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Venos uždegimas, kraujo krešuliai kraujagyslėse ir plaučiuose.
- Kraujo krešėjimo problemos.
- Nepakankama kraujotaka.
- Aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skystis aplink Jūsų širdį.
- Infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekcijas, gripą, pūslelinės virusų sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir poodinio audinio uždegimą.
- Kraujingos išmatos ar kraujavimas iš gleivinių, pavyzdžiui, burnos, makšties.
- Smegenų kraujotakos sutrikimai.
- Paralyžius, traukuliai, pargriuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję pojūčiai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimas.
- Artritas, įskaitant rankų ir kojų pirštų bei žandikaulio sąnarių uždegimą.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Žagsėjimas, kalbos sutrikimai.
- Išskiriamo šlapimo padaugėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažeidimo), skausmingas šlapinimasis arba kraujas ar baltymai šlapime, skysčių susilaikymas.
- Sąmonės sutrikimas, minčių susipainiojimas, atminties pablogėjimas arba praradimas.
- Padidėjęs jautrumas.
- Prikurtimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Hormoniniai pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens absorbcija.

- Pernelyg aktyvi skydliaukė.
- Organizmo negebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas insulinui esant normaliam jo kiekiui.
- Sudirgusios arba uždegimo apimtos, per drėgnos akys, skausmingos akys, sausos akys, akies infekcijos, mazgelis akies voke (chalazonas) bei paraudę ir patinę akių vokai, išskyros iš akių, regos sutrikimas, kraujosruvos akyse.
- Limfmazgių patinimas.
- Sąnarių ar raumenų sąstingis, sunkumo pojūtis, kirkšnies skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Alerginės reakcijos.
- Paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje.
- Burnos skausmas.
- Burnos, burnos opų, stemplės, skrandžio ir žarnų infekcijos ar uždegimas, kartais susiję su skausmu ar kraujavimu, žarnų judesių susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju.
- Odos infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Danties infekcija.
- Kasos uždegimas, tulžies latako užsikimšimas.
- Lytinių organų skausmas, erekcijos problemos.
- Kūno svorio padidėjimas.
- Troškulys.
- Hepatitas.
- Injekcijos vietos arba su injekcijos priemone susiję sutrikimai.
- Odos reakcijos ir sutrikimai (kurie gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), opos odoje.
- Mėlynių atsiradimas, pargriuvimai ir susižalojimai.
- Kraujagyslių uždegimas arba kraujavimas, kuris gali pasireikšti kaip maži raudoni ar violetiniai taškai (paprastai ant kojų) arba didelėmis, į mėlynės panašiomis dėmėmis po oda ar audiniais.
- Gerybinės cistos.
- Sunki grįžtama galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmas, nuovargis, minčių susipainiojimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį, krūtinės anginą.
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare (*Guillan-Barre*) sindromas).
- Veido ir kaklo paraudimas.
- Venų spalvos pokytis.
- Stuburo nervo uždegimas.
- Problemos su ausimi, kraujavimas iš ausies.
- Skydliaukės nepakankamas aktyvumas.
- Bado–Chiari sindromas (klinikiniai simptomai, kuriuos sukelia kepenų venų užsikimšimas).
- Žarnyno funkcijos pokyčiai arba nenormali žarnyno funkcija.
- Kraujavimas į smegenis.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautimas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Krūties sutrikimai.
- Makšties įplėšos.
- Lytinių organų patinimas.
- Negalėjimas toleruoti alkoholio.
- Išsekimas arba kūno masės mažėjimas.
- Padidėjęs apetitas.
- Fistulė.

- Skysčio kaupimasis sąnariuose.
- Sąnarių tepalinės plėvės cistos (sinovijinės cistos).
- Lūžis.
- Raumenų skaidulų irimas, dėl kurio kyla kitų komplikacijų.
- Kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų.
- Inksto vėžys.
- Į žvynelinę panaši odos būklė.
- Odos vėžys.
- Odos blyškumas.
- Trombocitų arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) padaugėjimas kraujyje.
- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).
- Nenormali reakcija į kraujo perpylimą.
- Dalinis ar visiškas apakimas.
- Sumažėjęs lytinis potraukis.
- Seilėtekis.
- Išverstakumas.
- Jautrumas šviesai.
- Dažnas kvėpavimas.
- Tiesiosios žarnos skausmas.
- Tulžies akmenys.
- Išvarža.
- Traumos.
- Trapūs ar silpni nagai.
- Nenormalios baltymo sankaupos gyvybiškai svarbiuose organuose.
- Koma.
- Žarnyno opos.
- Dauginis organų nepakankamumas.
- Mirtis.

Jeigu Jūs vartojate bortezumibo kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaučių uždegimas.
- Apetito praradimas.
- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jautimas arba plaštakų ar pėdų skausmas dėl nervo pažeidimo.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos opos.
- Vidurių užkietėjimas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Nuovargis, silpnumas.
- Karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių sritis, ar išplitusi po visą kūną).
- Pūslelinės viruso infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga.
- Grybelinės infekcijos.
- Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija).
- Organizmo negebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas insulinui esant normaliam jo kiekiui.

- Skysčių susilaikymas.
- Sunkumas užmigti arba miego sutrikimas.
- Sąmonės praradimas.
- Sąmonės sutrikimas, minčių susipainiojimas.
- Svaigulio pojūtis.
- Padažnėjęs širdies plakimas, didelis kraujospūdis, prakaitavimas.
- Regos sutrikimas, neryškus matomas vaizdas.
- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis.
- Staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, galintis sukelti apalimą.
- Dusulys fizinio krūvio metu.
- Kosulys.
- Žagsėjimas.
- Spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Rėmuo.
- Pilvo skausmas, vidurių pūtimas.
- Pasunkėjęs rijimas.
- Skrandžio ir žarnų infekcija ar uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Skausminga burna ar lūpos, gerklės skausmas.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Odos niežulys.
- Odos paraudimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų spazmai.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galūnių skausmas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.
- Drebulys.
- Paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje.
- Bendrasis negalavimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Kūno svorio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Hepatitas.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautumas ir (arba) svaigulio ar apalavimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas.
- Galvos sukimasis.
- Prikurtimas, kurtumas.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Mazgelis akies voke (chalazonas), paraudę ir patinę akių vokai.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (thrombozinė mikroangiopatija).
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare (*Guillan-Barre*))

sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bortezomib Fresenius Kabi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gamintojo flakone ir (arba) švirškšte laikomo paruošto 1 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

Bortezomibas vartojamas tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bortezomib Fresenius Kabi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bortezomibas. Kiekviename flakone yra 1 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu). Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo, skirto leisti į veną, yra 1 mg bortezomibo.
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bortezomibo milteliai injekciniam tirpalui yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai ar gumulėlis.

Kiekvienoje BortezomibFresenius Kabi 1 mg miltelių injekciniam tirpalui kartono dėžutėje yra 5 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas pilku gumos kamščiu su sandarinamuoju aliumininu geltonu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 1 mg bortezomibo.

Flakonas yra dėkle su dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2020 m. gruodžio mėn..

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENA

Pastaba. Bortezomibas yra citotoksinis vaistas. Vaistinio paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIBO SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Flakono su 1 mg bortezomibo paruošimas.** Į flakoną su bortezomibo milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai suleisti 1 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija yra 1 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Patikrinkite, kokia koncentracija yra flakone, kad įsitikintumėte, jog į veną suleisite tinkamą dozę (1 mg/ml).

1.3 Gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto 1 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš flakono ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistinį preparatą vartoti į veną).
- Sušvirkškite tirpalą į veną smūgine injekcija per 3-5 sekundes per periferinį ar centrinės venos kateterį.
- Periferinį ar intraveninį kateterį praplaukite steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTI LEISTI Į VENA. Negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakono turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui **Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui** bortezomibas (*bortezomibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bortezomib Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Fresenius Kabi
3. Kaip vartoti Bortezomib Fresenius Kabi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bortezomib Fresenius Kabi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bortezomib Fresenius Kabi ir kam jis vartojamas

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos bortezomibo, kuris vadinamas proteosomos inhibitoriumi. Proteosomos yra svarbios kontroliuojant ląstelių funkcijas ir augimą. Veikdamas ląstelių funkcijas bortezomibas gali naikinti vėžio ląsteles.

Bortezomibas vartojamas gydyti kaulų čiulpų vėžį (dauginę mielomą) vyresniems kaip 18 metų pacientams:

- gydant vienu vaistu arba kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu ar deksametazonu pacientus, kurių liga po ankstesnio bent vieno gydymo kurso sunkėja (progresuoja) ir kuriems taikytas kraujo kamieninių ląstelių persodinimas nebuvo sėkmingas arba šis gydymo būdas netinka;
- kartu su vaistais melfalanu ir prednizonu pacientams, kurių liga anksčiau nebuvo gydyta ir kuriems netinka didelių dozių chemoterapija su kraujo kamieninių ląstelių persodinimu;
- kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu kartu su talidomidu gydymui pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl ligos, prieš skiriant didelių dozių chemoterapiją su kraujo ląstelių persodinimu (indukcinis gydymas).

Bortezomibas kartu su kitais vaistais (rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu) vartojamas gydyti mantijos ląstelių limfomą (limfmazgius pažeidžiantį vėžį) 18 metų ir vyresniems pacientams, kai liga anksčiau nebuvo gydyta ir netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bortezomib Fresenius Kabi

Bortezomib Fresenius Kabi vartoti negalima

- jeigu yra alergija bortezomibui, borui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tam tikromis sunkiomis plaučių ar širdies ligomis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš išvardytų būklių.

- Raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas.
- Kraujavimo sutrikimas ir (arba) kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas.
- Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ar vėmimas.

- Anksčiau buvęs alpuly, svaiguly ar galvos sukimasis.
- Inkstų problemos.
- Vidutinio sunkumo ar sunkios kepenų problemos.
- Anksčiau pasireiškęs plaštakų ar pėdų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas (neuropatija).
- Širdies ar kraujospūdžio sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas ar kosulys.
- Traukuliai.
- Pūslelinė (įskaitant pasireiškusių aplink akis arba išplitusių visame kūne).
- Naviko lizės sindromo simptomai, pavyzdžiui: raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, minčių susipainiojimas.
- Apakimas ar regos sutrikimas ir dusulys.
- Atminties praradimas, sunkumas mąstyti, apsinkintas vaikščiojimas arba apakimas. Tai gali būti sunkios galvos smegenų infekcijos požymiai ir Jūsų gydytojas gali pasiūlyti atlikti papildomus tyrimus ir Jus stebėti.

Prieš pradėdant gydymą bortezomibu ir reguliariai gydymo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai ir reguliariai nustatomas kraujo ląstelių kiekis.

Jeigu sergate mantijos ląstelių limfoma ir kartu su bortezomibu vartojate vaistą rituksimabą, privalote pasakyti savo gydytojui:

- jeigu galvojate, kad dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę hepatito infekcija. Kai kuriais atvejais pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B, gali pasikartoti hepatito paūmėjimas, kuris gali būti mirtinas. Jeigu Jums anksčiau buvo diagnozuota hepatito B infekcija, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jus, ar neatsiranda aktyvaus hepatito B požymių.

Prieš pradėdant gydymą bortezomibu, Jūs privalote perskaityti visų kartu su bortezomibu vartojamų vaistų pakuočių lapelius, kur pateikiama su tais vaistais susijusi informacija. Jeigu vartojate talidomidą, reikia skirti ypatingą dėmesį nėštumo testams ir apsisaugojimo nuo nėštumo reikalavimams (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ šiame skyriuje).

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas vaikams ir paaugliams neturi būti vartojamas, nes nežinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir Bortezomib Fresenius Kabi

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolo (juo gydomos grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonaviro, vartojamo ŽIV infekcijai gydyti;
- rifampicino (antibiotiko, kuriuo gydomos bakterijų sukeltos infekcinės ligos);
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (vartojamų epilepsijai gydyti);
- jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (depresijai ir kitoms būklėms gydyti);
- geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Ir vyrai, ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo bortezomibu metu ir dar bent 3 mėnesius po gydymo. Jeigu, nepaisant šių priemonių, pastojote, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Jeigu vartojate bortezomibo, žindyti negalima. Pasitarkite su gydytoju, kada baigus gydymą saugu vėl atnaujinti žindymą.

Talidomidas sukelia apsigimimus ir vaisiaus mirtį. Bortezomibo vartodamos kartu su talidomidu, privalote laikytis apsisaugojimo nuo nėštumo programos vartojant talidomidą reikalavimų (žr. talidomido pakuotės lapelį).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Bortezomib Fresenius Kabi gali sukelti nuovargį, svaigulį, alpimą ar matomo vaizdo neryškumą. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, vairuoti ir valdyti mechanizmus ar naudoti įrankius negalima. Net jeigu Jums nepasireiškė tokio poveikio, vis tiek turite būti atsargūs.

3. Kaip vartoti Bortezomib Fresenius Kabi

Bortezomibo dozę, atsižvelgdamas į Jūsų ūgį ir svorį (pagal kūno paviršiaus plotą), apskaičiuos gydytojas. Įprasta pradinė bortezomibo dozė yra 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per savaitę. Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą ir tam tikrą šalutinį poveikį, bei Jūsų gretutines būkles (pvz., kepenų veiklos sutrikimus), gydytojas gali keisti dozę ir bendrą gydymo ciklą skaičių.

Progresuojanti dauginė mieloma

Vartojant vien tik bortezomibo, Jums bus skiriamos 4 bortezomibo dozės į veną arba po oda 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dieną, paskui bus daroma 10 dienų pertrauka (poilsis) be gydymo. Šis 21 dienos laikotarpis (3 savaitės) atitinka vieną gydymo ciklą. Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Be to, bortezomibo Jums gali būti paskirta vartoti kartu su vaistais pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu arba deksametazonu.

Bortezomibo vartojant kartu su pegiliuotos liposominės formos doksorubicinu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu ir 30 mg/m² pegiliuotos liposominės formos doksorubicino dozė bus vartojama ketvirtą 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dieną infuzijos į veną būdu po bortezomibo injekcijos.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 4-ą, 5-ą, 8-ą, 9-ą, 11-ą ir 12-ą 21-os dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis turėsite išgerti 20 mg deksametazono dozę.

Jums gali būti paskirta iki 8 ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta dauginė mieloma

Jeigu anksčiau nesigydyte nuo dauginės mielomos ir Jums netinka kraujo kamieninių ląstelių persodinimas, bortezomibo bus skiriama Jums kartu su dviem kitais vaistais melfalanu ir prednizonu. Šiuo atveju gydymo ciklas trunka 42 dienas (6 savaites). Jums bus paskirti 9 ciklai (54 savaitės).

- 1-4 ciklų metu bortezomibas vartojamas du kartus per savaitę, 1-ą, 4-ą, 8-ą, 11-ą, 22-ą, 25-ą, 29-ą ir 32-ą dienomis.
- 5-9 ciklų metu bortezomibas vartojamas vieną kartą per savaitę, 1-ą, 8-ą, 22-ą ir 29-ą dienomis. Melfalaną (9 mg/m²) ir prednizoną (60 mg/m²) reikia gerti kiekvieno gydymo ciklo pirmosios savaitės 1-ą, 2-ą, 3-ią ir 4-ą dienomis.

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydyti dėl dauginės mielomos, ir Jums netinka kamieninių kraujo ląstelių persodinimas, bortezomibo Jums bus skiriama į veną arba po oda kartu su vaistais deksametazonu arba deksametazonu ir talidomidu kaip indukciniam gydymui.

Bortezomibo vartojant kartu su deksametazonu, bortezomibo Jums bus leidžiama į veną arba po oda 21 dienos gydymo ciklą metu, o 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą, 8-ą, 9-ą, 10-ą ir 11-ą 21 dienos gydymo bortezomibu ciklo dienomis turėsite išgerti 40 mg deksametazono dozę.

Jums bus paskirti 4 ciklai (12 savaitžių).

Bortezomibo vartojant kartu su talidomidu ir deksametazonu, gydymo ciklas trunka 28 dienas (4 savaites).

40 mg deksametazono dozė per burną vartojama 1-ą, 2-ą, 3-čią, 4-tą, 8-ą, 9-ą, 10-tą ir 11-tą 28 dienų gydymo bortezomibu ciklo dienomis ir reikia gerti po 50 mg talidomido per parą iki 14 pirmojo ciklo dienos ir, jeigu toleruojamas, talidomido paros dozę padidinti iki 100 mg 15-28 dienomis ir vėliau antrąjį ir vėlesniais ciklais dar padidinti iki 200 mg dozės per parą.

Jums gali būti paskirta iki 6 ciklų (24 savaitės).

Anksčiau negydyta mantijos ląstelių limfoma

Jeigu Jūs anksčiau nebuvote gydytas dėl mantijos ląstelių limfomos, bortezomibo bus leidžiama į veną arba po oda kartu su kitais vaistais: rituksimabu, ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu.

Bortezomibo leidžiama į veną arba po oda 1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis, po to daroma pertrauka be gydymo. Gydymo ciklas trunka 21 dieną (3 savaites). Jūs galite būti gydomi ne daugiau kaip 8 ciklus (24 savaites).

Toliau išvardyti vaistai skiriami infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės gydymo bortezomibu ciklo dieną:

375 mg/m² rituksimabo, 750 mg/m² ciklofosfamido ir 50 mg/m² doksorubicino.

Prednizonas yra skiriamas po 100 mg/m² per burną 1-ą, 2-ą, 3-ą, 4-ą ir 5-ą gydymo bortezomibu ciklo dienomis.

Kaip Bortezomib Fresenius Kabi vartojamas

Šis vaistas skirtas leisti į veną arba po oda. Bortezomibas bus paskirtas sveikatos priežiūros specialisto, kuris turi gydymo citotoksiniais vaistais patirties.

Bortezomibo milteliai ištirpinami prieš pat vartojimą. Tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Po to paruoštas tirpalas bus suleistas arba į veną, arba po oda. Injekcija į veną yra greita, trunka 3-5 sekundes. Injekcija po oda atliekama šlaunų ar pilvo srityse.

Ką daryti pavartojus per didelę Bortezomib Fresenius Kabi dozę?

Kadangi vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto. Atsitiktinio perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar nepasireiškia šalutinis poveikis.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Tam tikras poveikis gali būti sunkus.

Jeigu Jūs vartojate bortezomibo dauginei mielomai arba mantijos ląstelių limfomai gydyti, nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pajutote toliau išvardytus simptomus:

- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- sumišimas, regėjimo pablogėjimas arba sutrikimas, apakimas, traukuliai, galvos skausmai;
- dusulys, pėdų patinimas arba širdies plakimo pokyčiai, didelis kraujospūdis, nuovargis, alpimas;
- kosulys ir sunkumas kvėpuoti arba spaudimo krūtineje pojūtis.

Dėl gydymo bortezomibu labai dažnai gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis. Dėl to prieš pradėdant gydymą bortezomibu ir gydymo metu bus reguliariai tiriama kraujas, kad reguliariai būtų patikrinta kraujo ląstelių kiekis. Gali sumažėti kiekis:

- kraujo plokštelių (trombocitų) ir dėl to gali dažniau atsirasti mėlynių ar pasireikšti kraujavimas be akivaizdaus sužeidimo (pvz., kraujavimas iš žarnyno, skrandžio, burnos ir dantėnų arba kraujavimas į smegenis ar kraujavimas iš kepenų);
- raudonųjų kraujo ląstelių, ir tai gali sukelti mažakraujystę (anemiją), kuri pasireiškia tokiais simptomais kaip nuovargis ir blyškumas;
- baltųjų kraujo ląstelių, ir dėl to gali dažniau pasireikšti infekcijos ar į gripą panašūs simptomai.

Jeigu Jūs vartojate bortezomibo dauginei mielomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jutimas, arba plaštakų ar pėdų skausmas dėl nervo pažaidos.
- Raudonųjų ir (arba) baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (žr. anksčiau).
- Karščiavimas.
- Pykinimas (šleištuylis) ar vėmimas, apetito netekimas.
- Vidurių užkietėjimas su pilvo pūtimu arba be jo (gali būti sunkus).

- Viduriavimas. Jeigu pradėsite viduriuoti, labai svarbu, kad gertumėte daugiau nei paprastai vandens. Gydytojas gali skirti kitą vaistą viduriavimui stabdyti.
- Pervargimas (nuovargis), silpnumas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, kuris gali sukelti apalpinimą.
- Didelis kraujospūdis.
- Inkstų funkcijos susilpnėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bendrasis negalavimas, skausmas, galvos sukimasis, alpulis, silpnumas arba sąmonės netekimas.
- Drebulys.
- Infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, kvėpavimo takų infekcijas, bronchitą, grybelines infekcijas, kosulį su skrepliais, į gripą panašią ligą.
- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių srities, ar išplitusi po visą kūną).
- Krūtinės skausmai ar dusulys fizinio krūvio metu.
- Įvairių rūšių išbėrimas.
- Odos niežulys, gumbai odoje ar sausa oda.
- Veido paraudimas arba maži sutrūkinėję kapiliarai.
- Odos paraudimas.
- Dehidratacija.
- Rėmuo, vidurių pūtimas, raugėjimas, dujų išskyrimas, pilvo skausmas, kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Burnos ar lūpų jautrumas, burnos džiūvimas, burnos opos ar gerklės skausmas.
- Kūno svorio sumažėjimas, skonio pojūčio netekimas.
- Raumenų mėšlungis, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, galūnių skausmas.
- Neryškus matomas vaizdas.
- Akies labiausiai išorinio sluoksnio ir voko vidinio paviršiaus infekcija (konjunktyvitas).
- Kraujavimas iš nosies.
- Sunkumas užmigti arba miego problemos, prakaitavimas, nerimas, nuotaikos svyravimai, prislėgta nuotaika, neramumas arba ažitacija, psichinės būklės pokyčiai, orientacijos sutrikimas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Venos uždegimas, kraujo krešuliai kraujagyslėse ir plaučiuose.
- Kraujo krešėjimo problemos.
- Nepakankama kraujotaka.
- Aplink širdį esančio dangalo uždegimas arba skystis aplink Jūsų širdį.
- Infekcijos, įskaitant šlapimo takų infekcijas, gripą, pūslelinės virusų sukeltas infekcijas, ausies infekciją ir poodinio audinio uždegimą.
- Kraujingos išmatos ar kraujavimas iš gleivinių, pavyzdžiui, burnos, makšties.
- Smegenų kraujotakos sutrikimai.
- Paralyžius, traukuliai, pargriuvimas, judėjimo sutrikimai, nenormalūs, pasikeitę arba susilpnėję pojūčiai (jutimo, klausos, skonio, uoslės), dėmesio sutrikimas, drebulys, trūkčiojimas.
- Artritas, įskaitant rankų ir kojų pirštų bei žandikaulio sąnarių uždegimą.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Žagsėjimas, kalbos sutrikimai.
- Išskiriamo šlapimo padaugėjimas ar sumažėjimas (dėl inkstų pažeidimo), skausmingas šlapinimasis arba kraujas ar baltymai šlapime, skysčių susilaikymas.
- Sąmonės sutrikimas, minčių susipainiojimas, atminties pablogėjimas arba praradimas.

- Padidėjęs jautrumas.
- Prikurtimas, kurtumas ar spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Hormoniniai pokyčiai, dėl kurių gali sutrikti druskos ir vandens absorbcija.
- Pernelyg aktyvi skydliaukė.
- Organizmo negebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas insulinui esant normaliam jo kiekiui.
- Sudirgusios arba uždegimo apimtos, per drėgnos akys, skausmingos akys, sausos akys, akies infekcijos, mazgelis akies voke (chalazonas) bei paraudę ir patinę akių vokai, išskyros iš akių, regos sutrikimas, kraujosruvos akyse.
- Limfmazgių patinimas.
- Sąnarių ar raumenų sąstingis, sunkumo pojūtis, kirkšnies skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Alerginės reakcijos.
- Paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje.
- Burnos skausmas.
- Burnos, burnos opų, stemplės, skrandžio ir žarnų infekcijos ar uždegimas, kartais susiję su skausmu ar kraujavimu, žarnų judesių susilpnėjimas (įskaitant žarnų nepraeinamumą), pilvo arba stemplės diskomfortas, pasunkėjęs rijimas, vėmimas krauju.
- Odos infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Danties infekcija.
- Kasos uždegimas, tulžies latako užsikimšimas.
- Lytinių organų skausmas, erekcijos problemos.
- Kūno svorio padidėjimas.
- Troškulys.
- Hepatitas.
- Injekcijos vietos arba su injekcijos priemone susiję sutrikimai.
- Odos reakcijos ir sutrikimai (kurie gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei), opos odoje.
- Mėlynių atsiradimas, pargriuvimai ir susižalojimai.
- Kraujagyslių uždegimas arba kraujavimas, kuris gali pasireikšti kaip maži raudoni ar violetiniai taškai (paprastai ant kojų) arba didelėmis, į mėlynės panašiomis dėmėmis po oda ar audiniais.
- Gerybinės cistos.
- Sunki grįžtama galvos smegenų būklė, kurios požymiai yra traukuliai, padidėjęs kraujospūdis, galvos skausmas, nuovargis, minčių susipainiojimas, aklumas ar kitos regėjimo problemos.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Širdies problemos, įskaitant širdies priepuolį, krūtinės anginą.
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare (*Guillan-Barre*) sindromas).
- Veido ir kaklo paraudimas.
- Venų spalvos pokytis.
- Stuburo nervo uždegimas.
- Problemos su ausimi, kraujavimas iš ausies.
- Skydliaukės nepakankamas aktyvumas.
- Bado–Chiari sindromas (klinikiniai simptomai, kuriuos sukelia kepenų venų užsikimšimas).
- Žarnyno funkcijos pokyčiai arba nenormali žarnyno funkcija.
- Kraujavimas į smegenis.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jutimas, svaigulio ir (arba) apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Krūties sutrikimai.
- Makšties įplėšos.
- Lytinių organų patinimas.
- Negalėjimas toleruoti alkoholio.

- Išsekimas arba kūno masės mažėjimas.
- Padidėjęs apetitas.
- Fistulė.
- Skysčio kaupimasis sąnariuose.
- Sąnarių tepalinės plėvės cistos (sinovijinės cistos).
- Lūžis.
- Raumenų skaidulų irimas, dėl kurio kyla kitų komplikacijų.
- Kepenų patinimas, kraujavimas iš kepenų.
- Inksto vėžys.
- Į žvynelinę panaši odos būklė.
- Odos vėžys.
- Odos blyškumas.
- Trombocitų arba plazminių ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) padaugėjimas kraujyje.
- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).
- Nenormali reakcija į kraujo perpylimą.
- Dalinis ar visiškas apakimas.
- Sumažėjęs lytinis potraukis.
- Seilėtekis.
- Išverstakumas.
- Jautrumas šviesai.
- Dažnas kvėpavimas.
- Tiesiosios žarnos skausmas.
- Tulžies akmenys.
- Išvarža.
- Traumos.
- Trapūs ar silpni nagai.
- Nenormalios baltymo sankaupos gyvybiškai svarbiuose organuose.
- Koma.
- Žarnyno opos.
- Dauginis organų nepakankamumas.
- Mirtis.

Jeigu Jūs vartojate bortezumibo kartu su kitais vaistais mantijos ląstelių limfomai gydyti, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaučių uždegimas.
- Apetito praradimas.
- Odos jautrumas, tirpimas, dilgčiojimo ar deginimo jautimas arba plaštakų ar pėdų skausmas dėl nervo pažeidimo.
- Pykinimas ir vėmimas.
- Viduriavimas.
- Burnos opos.
- Vidurių užkietėjimas.
- Raumenų skausmas, kaulų skausmas.
- Plaukų slinkimas ir pakitusi plaukų struktūra.
- Nuovargis, silpnumas.
- Karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Juosiančioji pūslelinė (lokalizuota, įskaitant akių sritis, ar išplitusi po visą kūną).
- Pūslelinės viruso infekcijos.
- Bakterinės ir virusinės infekcijos.
- Kvėpavimo takų infekcijos, bronchitas, kosulys su skrepliais, į gripą panaši liga.

- Grybelinės infekcijos.
- Padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija).
- Organizmo negebėjimas gaminti pakankamai insulino arba atsparumas insulinui esant normaliam jo kiekiui.
- Skysčių susilaikymas.
- Sunkumas užmigti arba miego sutrikimas.
- Sąmonės praradimas.
- Sąmonės sutrikimas, minčių susipainiojimas.
- Svaigulio pojūtis.
- Padažnėjęs širdies plakimas, didelis kraujospūdis, prakaitavimas.
- Regos sutrikimas, neryškus matomas vaizdas.
- Širdies nepakankamumas, širdies priepuolis, krūtinės skausmas, diskomfortas krūtinėje, padažnėjęs arba suretėjęs širdies plakimas.
- Padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis.
- Staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant, galintis sukelti apalpimą.
- Dusulys fizinio krūvio metu.
- Kosulys.
- Žagsėjimas.
- Spengimas ausyse, diskomfortas ausyje.
- Kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio.
- Rėmuo.
- Pilvo skausmas, vidurių pūtimas.
- Pasunkėjęs rijimas.
- Skrandžio ir žarnų infekcija ar uždegimas.
- Pilvo skausmas.
- Skausminga burna ar lūpos, gerklės skausmas.
- Kepenų funkcijos pokyčiai.
- Odos niežulys.
- Odos paraudimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų spazmai.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galūnių skausmas.
- Kūno patinimas, įskaitant akių sritį ir kitas kūno dalis.
- Drebulys.
- Paraudimas ir skausmas injekcijos vietoje.
- Bendrasis negalavimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Kūno svorio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Hepatitas.
- Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija), kurios požymiai gali būti pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba spaudimo krūtinėje jautumas ir (arba) svaigulio ar apalpimo pojūtis, stiprus odos niežėjimas arba iškilę odos gumbai, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti rijimas, kolapsas.
- Judėjimo sutrikimai, paralyžius, trūkčiojimas.
- Galvos sukimasis.
- Prikurtimas, kurtumas.
- Plaučių sutrikimai, dėl kurių sutrinka organizmo aprūpinimas deguonimi. Tai gali būti kvėpavimo pasunkėjimas, dusulys, dusulys be krūvio, paviršutiniškas ar pasunkėjęs kvėpavimas arba kvėpavimo sustojimas, švokštimas.
- Kraujo krešuliai plaučiuose.
- Akių ir odos pageltimas (gelta).
- Mazgelis akies voke (chalazionas), paraudę ir patinę akių vokai.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Kraujo krešulys smulkiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).
- Sunkus nervo uždegimas, galintis sukelti paralyžių ir dusulį (Gijeno-Bare (*Guillan-Barre*) sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bortezomib Fresenius Kabi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto 1 mg/ml ir 2,5 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

Bortezomibas vartojamas tik vieną kartą. Nesuvertotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bortezomib Fresenius Kabi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bortezomibas.
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 2,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui
Kiekviename flakone yra 3,5 mg bortezomibo (manitolio boro esterio pavidalu).

Į veną vartojamo tirpalo paruošimas:

Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo, skirto leisti į veną, yra 1 mg bortezomibo.

Po oda vartojamo tirpalo paruošimas:

Ištirpinus miltelius, 1 ml injekcinio tirpalo, skirto leisti po oda, yra 2,5 mg bortezomibo.

Bortezomib Fresenius Kabi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bortezomibo milteliai injekciniam tirpalui yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai ar gumulėlis.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvienoje Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg miltelių injekciniam tirpalui kartono dėžutėje yra 10 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas pilku gumos kamščiu su sandarinamuoju aliumininiu geltonu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 2,5 mg bortezomibo.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui

Kiekvienoje Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg miltelių injekciniam tirpalui kartono dėžutėje yra 10 ml skaidraus stiklo flakonas, užkimštas pilku gumos kamščiu su sandarinamuoju aliumininiu mėlynu lengvai nuplėšiamu gaubteliu. Flakone yra 3,5 mg bortezomibo.

Flakonas yra dėkle su dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 vienkartinis flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vokietija

Gamintojas

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg,
Vokietija

arba

Fresenius Kabi Polska Sp. z.o.o.,
ul. Sienkiewicza 25, Kutno,
99-300, Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2020 m. gruodžio mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI Į VENA

Pastaba. Bortezomibas yra citotoksinis vaistas. Vaistinio paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mėvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIBO SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Flakono su 2,5 mg bortezomibo paruošimas.** Į flakoną su bortezomibo milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai suleisti 2,5 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 minutes.

Flakono su 3,5 mg bortezomibo paruošimas. Į flakoną su bortezomibo milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai suleisti 3,5 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija yra 1 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH yra 4-7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

1.2 Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitinkite, jog į veną sušvirkškite reikalingą dozę (1 mg/ml).

1.3 Gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto 1 mg/ml ir 2,5 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš flakono ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistinį preparatą vartoti į veną).
- Sušvirkškite tirpalą į veną smūgine injekcija per 3-5 sekundes per periferinį ar centrinės venos kateterį.
- Periferinį ar intraveninį kateterį praplaukite steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTI LEISTI Į VENA ARBA PO ODA. Negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į pavoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakono turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Tik 2,5 mg ir 3,5 mg flakonas gali būti vartojamas po oda, kaip aprašyta toliau.

1. PARUOŠIMAS INJEKCIJAI PO ODA

Pastaba. Bortezomibas yra citotoksinis vaistas. Vaistinio paruošimo ir naudojimo metu būtina laikytis atsargumo priemonių. Rekomenduojama mūvėti pirštines ir dėvėti kitą apsauginę aprangą, kad oda būtų apsaugota nuo kontakto su vaistiniu preparatu.

BORTEZOMIBO SUDĖTYJE NĖRA KONSERVANTŲ, TODĖL VISOS PROCEDŪROS METU BŪTINA GRIEŽTAI LAIKYTI ASEPTIKOS REIKALAVIMŲ.

1.1 **Flakono su 2,5 mg bortezomibo paruošimas.** Į flakoną su bortezomibo milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai suleisti 1 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 minutes.

Flakono su 3,5 mg bortezomibo paruošimas. Į flakoną su bortezomibo milteliais naudojant tinkamo dydžio švirkštą nenuimant flakono kamščio **atsargiai suleisti 1,4 ml** sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Liofilizuoti milteliai visiškai ištirpsta greičiau kaip per 2 minutes.

Gauto tirpalo koncentracija yra 2,5 mg/ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, jo galutinis pH 4-7. Tirpalo pH tikrinti nereikia.

1.2. Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepakitusi tirpalo spalva ir ar jame nėra dalelių. Pastebėjus tirpale dalelių ar tirpalo spalvos pokyčių, tirpalą reikia sunaikinti. Įsitinkite, jog **po oda sušvirkšite** reikalingą dozę (2,5 mg/ml).

1.3 Gamintojo flakone ir (arba) švirkšte laikomo paruošto 1 mg/ml ir 2,5 mg/ml koncentracijos tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 val., jeigu laikoma 25 °C temperatūroje, arba 8 dienas, jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant vaistinį preparatą tenka vartotojui. Visas paruošto vaistinio preparato laikymo prieš vartojimą laikas turi būti ne ilgesnis kaip 96 val. (jeigu laikoma 25 °C temperatūroje) arba 8 dienos (jeigu laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje).

Paruoštą vaistinį preparatą saugoti nuo šviesos nebūtina.

2. VARTOJIMAS

- Ištirpinus miltelius, iš flakono ištraukite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, atitinkantį pagal paciento kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą dozę.
- Patikrinkite dozę ir koncentraciją švirkšte prieš vartodami (patikrinkite, ar ant švirkšto yra pažymėta, kad jis skirtas vaistą vartoti po oda).
- Tirpalą suleiskite po oda 45-90 ° kampu.
- Paruoštas tirpalas turi būti suleistas po šlaunies (dešinėsios arba kairiosios) arba pilvo (dešinės arba kairės pusės) oda.
- Kiekvieną kitą kartą injekcijos vietą reikia keisti.
- Jeigu po bortezomibo injekcijos po oda pasireiškė lokali reakcija injekcijos vietoje, rekomenduojama arba vartoti arba mažesnės koncentracijos bortezomibo tirpalą (1 mg/ml vietoj 2,5 mg/ml) suleisti po oda, arba pereiti prie injekcijos į veną.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg ir Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg milteliai injekciniam tirpalui YRA SKIRTI LEISTI Į VENĄ ARBA PO ODA. Negalima vartoti kitais būdais. Vartojimas į povoratinklinę ertmę baigėsi mirtimi.

3. ATLIEKŲ TVARKYMAS

Flakono turinį galima vartoti tik vieną kartą, o tirpalo likučius būtina sunaikinti. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) bortezomibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgiant į turimus duomenis, gautus iš mokslinės literatūros šaltinių ir spontaninių pranešimų, įskaitant, kai kuriais atvejais, laiko atžvilgiu glaudų ryši, simptomų pasikartojimą pakartotinai pradėjus vartoti vaistinį preparatą, ir atsižvelgiant į tikėtiną bortezomibo veikimo mechanizmą, pagrindžiantį žinomą jo neurotoksiškumą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp bortezomibo ir Gijeno-Bare (Guillain-Barrè) sindromo bei demielinizuojančios polineuropatijos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bortezomibo, informacinius dokumentus.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl bortezomibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra bortezomibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.