

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris vai masa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomibs kā monoterapija vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicēts progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu un kuriem jau izdarīta asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai kuri asinsrades cilmes šūnu transplantācijai nav piemēroti.

Bortezomibs kombinācijā ar melfalānu un prednizonu indicēts pieaugušo pacientu ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu ārstēšanai, ja ķīmijterapija lielās devās ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota.

Bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu vai ar deksametazonu un talidomīdu indicēts indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un kuri ir piemēroti lielu devu ķīmijterapijai un asinsrades cilmes šūnu transplantācijai.

Bortezomibs kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Bortezomiba terapija jāuzsāk vēža slimnieku ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, bet ievadīt bortezomibu ir atļauts veselības aprūpes speciālistam ar ķīmijterapeitisko līdzekļu lietošanas pieredzi. Bortezomiba izšķīdināšana jāveic veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai (pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju)

#### *Monoterapija*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas injekcijas veidā ieteicamā sākuma devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā divas nedēļas ilgi 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8., un 11. dienā. Šis 3 nedēļu periods tiek uzskatīts par terapijas ciklu. Pēc pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanas pacientiem ir ieteicams saņemt divus bortezomiba ciklus. Arī pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija, bet kuri nesaņem pilnīgu remisiju,

iesaka kopumā saņemt 8 bortezomība terapijas ciklus. Starp divām secīgām bortezomība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

#### *Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā*

Ārstēšana ar bortezomību jāpārtrauc, konstatējot jebkādas 3. pakāpes nehematoloģiskas vai jebkādas 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes rašanos, izņemot neiropātiju, kā minēts zemāk (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tiklīdz toksicitātes simptomi izzūd, ārstēšanu ar bortezomību var atsākt, par 25 % samazinot devu (1,3 mg/m<sup>2</sup> samazinot līdz 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> samazinot līdz 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Ja toksicitāte neizzūd vai atjaunojas pie mazākās devas, jāpārtrauc bortezomība lietošanas izbeigšana, ja vien ārstēšanas ieguvums nav acīmredzami pārkāps par risku.

#### *Neiropātiskas sāpes un/vai perifēriskā neiropātija*

Pacienti, kuriem parādās ar bortezomību saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifēriskā neiropātija, jāārstē, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientus ar iepriekš esošu smagu neiropātiju var ārstēt ar bortezomību tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu izvērtēšanas.

*1. tabula. Ieteicamā\* devas pielāgošana ar bortezomību saistītās neiropātijas gadījumā.*

<b>Neiropātijas smagums</b>	<b>Devas pielāgošana</b>
1. pakāpe (asimptomātiska; dziļo cīpslu refleksu zudums vai parestēzija) bez sāpēm vai funkcijas zuduma	Nav nepieciešama
1. pakāpe ar sāpēm vai 2. pakāpe (vidēji smagi simptomi; ierobežo svarīgākās ikdienas aktivitātes (IA)**)	Samazināt bortezomību līdz 1,0 mg/m <sup>2</sup> vai mainīt bortezomība terapijas shēmu uz 1,3 mg/m <sup>2</sup> reizi nedēļā
2. pakāpe ar sāpēm vai 3. pakāpe (smagi simptomi; ierobežo ar pašaprūpi saistītās IA***)	Pārtraukt bortezomība terapiju līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt bortezomība terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m <sup>2</sup> vienu reizi nedēļā.
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga autonomā neiropātija	Pārtraukt bortezomība terapiju

\* Pamatojas uz devas pielāgošanu multiplās mielomas II un III fāzes pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzi. Dalījums pakāpēs pamatojas uz *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*.

\*\* *Svarīgākās IA*: attiecas uz ēst gatavošanu, pārtikas vai apģērba iegādi, tālruņa lietošanu, naudas līdzekļu pārvaldīšanu u.c.

\*\*\* *Ar pašaprūpi saistītās IA*: attiecas uz mazgāšanos, apģērbšanos un noģērbšanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un gultas klāšanu.

#### *Kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu*

Bortezomīb Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divu nedēļu garumā 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp secīgām bortezomība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Pegilētu liposomālo doksorubicīnu ievada devā 30 mg/m<sup>2</sup> bortezomīda terapijas cikla 4. dienā 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā pēc bortezomība injekcijas.

Var lietot līdz 8 šādas kombinētās terapijas cikliem, kamēr vien pacientam nav konstatējama slimības progresēšana un ārstēšana ir panesama. Pacientiem, kuriem tiek panākta pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu var turpināt vismaz 2 ciklu garumā pēc pirmā pierādījuma par pilnīgu atbildes reakciju, pat ja tādā gadījumā nepieciešami vairāk nekā 8 cikli. Arī pacientiem, kuriem pēc 8 cikliem turpinās paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, terapiju var turpināt, kamēr vien ārstēšana ir panesama un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

#### *Kombinācija ar deksametazonu*

Bortezomīb Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divu nedēļu garumā 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas

ciklu. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam. Deksametazonu lieto perorāli 20 mg devā bortezomiba ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Pacientiem, kuriem pēc 4 šādas kombinētas terapijas cikliem ir panākta atbildes reakcija vai slimības stabilizācija, var turpināt lietot tādu pašu kombināciju maksimāli 4 papildu ciklus.

Papildu informāciju par deksametazonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

*Devas pielāgošana kombinētās terapijas gadījumā pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu*  
Informāciju par bortezomiba devas pielāgošanu kombinētās terapijas gadījumā lūdzam skatīt iepriekš, sadaļā par monoterapiju sniegtajās norādēs par devas pielāgošanu.

Lietošana iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

*Kombinēta terapija ar melfalānu un prednizonu*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozi kombinācijā ar perorālu melfalānu un perorālu prednizonu, kā norādīts 2. tabulā. Par vienu ārstēšanas ciklu uzskata 6 nedēļas ilgu laika posmu. 1. – 4. ciklā bortezomibu ievada divas reizes nedēļā 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 5. – 9. ciklā bortezomibu ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 22. un 29. dienā. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Melfalāns un prednizons jālieto iekšķīgi katra bortezomiba terapijas cikla pirmajā nedēļā 1., 2., 3. un 4. dienā.

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās terapijas cikli.

*2. tabula. Ieteicamās bortezomiba devas, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu*

Bortezomibs divas reizes nedēļā (1. – 4. cikls)												
Nedēļa	1		2		3	4		5	6			
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	--	--	4. diena	8. diena	11. diena	miera periods	22. diena	25. diena	29. diena	32. diena	miera periods
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	--	--	miera periods
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	--	--	miera periods

  

Bortezomibs vienu reizi nedēļā (5. – 9. cikls)									
Nedēļa	1				2	3	4	5	6
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	--	--	--	8. diena	miera periods	22. diena	29. diena	miera periods
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--	miera periods

B = bortezomibs; M = melfalāns, P = prednizons

*Devu pielāgošana ārstēšanas laikā un ārstēšanas atsākšana kombinētās terapijas gadījumā ar melfalānu un prednizonu*

Pirms jauna ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt  $\geq 70 \times 10^9/l$  un absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam jābūt  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāatgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

*3. tabula. Devas pielāgošana turpmāko bortezomiba kombinācijā ar melfalānu un prednizonu ciklu laikā*

Toksicitāte	Devas maiņa vai lietošanas atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte cikla laikā:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja iepriekšējā ciklā novērota ilgstoša 4. pakāpes neitropēnija vai trombocitopēnija, vai trombocitopēnija ar asiņošanu</li> </ul>	Apsvērt melfalāna devas samazināšanu par 25 % nākamajā ciklā.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja bortezomiba ievadišanas dienā (izņemot 1. dienā) trombocītu skaits <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> vai ANS <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Bortezomiba terapija jāpārtrauc

<b>Toksicitāte</b>	<b>Devas maiņa vai lietošanas atlikšana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ja vairākas bortezumība devas ciklā ir izlaistas (<math>\geq 3</math> devas, lietojot divas reizes nedēļā, vai <math>\geq 2</math> devas, lietojot vienu reizi nedēļā)</li> </ul>	Bortezumība deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz $1 \text{ mg/m}^2$ vai no $1 \text{ mg/m}^2$ līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
<i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe <math>\geq 3</math></i>	Bortezumība terapiju pārtrauc, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam bortezumība lietošanu var atsākt devā, kas mazāka par vienu līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz $1 \text{ mg/m}^2$ vai no $1 \text{ mg/m}^2$ līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Ar bortezumība lietošanu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifēriskas neiropātijas gadījumā bortezumība lietošanu pārtrauc un/vai maina, kā norādīts 1. tabulā

Papildus informāciju par melfalānu un prednizonu skatīt atbilstošajā zāļu aprakstā.

Devas iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (indukcijas terapija)

*Kombinēta terapija ar deksametazonu*

Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas injekcijas veidā ieteiktā devā –  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu.

Starp divām secīgām bortezumība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg bortezumība ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Nepieciešami četri šādi kombinētās terapijas cikli.

*Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu*

Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas injekcijas veidā ieteiktā devā –  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo četru nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu.

Starp divām secīgām bortezumība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg bortezumība ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Talidomīdu lieto iekšķīgi pa 50 mg dienā 1.–14. dienā, un, ja devai ir laba panesamība, to pēc tam (15.–28. dienā) palielina līdz 100 mg dienā. Pēc tam, sākot no 2. cikla, devu var palielināt līdz 200 mg dienā (skatīt 4. tabulu).

Nepieciešami četri šādi kombinētās terapijas cikli. Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju ieteicams saņemt 2 papildu ciklus.

4. tabula. Bortezumība lietošana kombinētā terapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

<b>B+ Dx</b>	<b>1.–4. cikls</b>				
	<b>Nedēļa</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
B ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods		
Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-		
<b>B+Dx+T</b>	<b>1. cikls</b>				
	<b>Nedēļa</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	B ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 50 mg	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	-	-
T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	
Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-	

2.-4. cikls <sup>b</sup>					
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods	
T 200 mg <sup>a</sup>	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	
Dx 40 mg	1., 2., 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-	

B = bortezomibs; Dx = deksametazons; T = talidomīds

<sup>a</sup> 1. cikla 3. nedēļā talidomīda deva līdz 100 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 50 mg liela deva, un, sākot no 2. cikla, deva līdz 200 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 100 mg liela deva.

<sup>b</sup> Līdz 6 cikliem var nozīmēt pacientiem, kuriem pēc 4 cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

#### *Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai*

Informāciju par bortezomiba devas pielāgošanu skatīt monoterapijas devas pielāgošanas vadlīnijās. Turklāt, lietojot bortezomibu kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, jāapsver atbilstošas šo zāļu devas samazināšanas nepieciešamība, ja rodas toksicitāte – saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā.

#### Devas pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu (MŠL)

##### *Kombinēta terapija ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP)*

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā pa 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā divas nedēļas 1., 4., 8. un 11. dienā, kam seko 10 dienu pārtraukums no 12. līdz 21. dienai. Šis trīs nedēļu periods tiek uzskatīts par terapijas ciklu. Ieteicami seši bortezomiba cikli, lai gan pacientiem, kuriem atbildes reakcija pirmo reizi dokumentēta 6. ciklā, papildus var veikt vēl divus bortezomiba ciklus. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Katra bortezomiba 3 nedēļu cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju jāievada šādas zāles: rituksimabu 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīdu 750 mg/m<sup>2</sup> un doksorubicīnu 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednizons tiek lietots iekšķīgi 100 mg/m<sup>2</sup> katra bortezomiba terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

#### *Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu*

Pirms nākamā terapijas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt  $\geq 100\ 000$  šūnas/ $\mu$ l, bet absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt  $\geq 1\ 500$  šūnas/ $\mu$ l;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt  $\geq 75\ 000$  šūnas/ $\mu$ l;
- hemoglobīna līmenim jābūt  $\geq 8$  g/dl;
- nehematoloģiskām toksiskām reakcijām jābūt samazinātām līdz 1. pakāpei vai stāvoklim pirms terapijas.

Ja pacientam rodas jebkāda  $\geq 3$ . pakāpes ar bortezomibu saistīta nehematoloģiska toksicitāte (izņemot neiropātiju) vai  $\geq 3$ . pakāpes hematoloģiska toksicitāte, bortezomiba terapija jāatliek (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Informāciju par devas pielāgošanu skatīt turpmāk 5. tabulā.

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošus faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Trombocitopēnijas terapijā var apsvērt trombocītu transfūziju, ja tas ir klīniski piemēroti.

5. tabula. Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Toksicitāte	Devas pielāgošana vai atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math>. pakāpes neutropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neutropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir <math>&lt; 10\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	<p>Bortezomība terapija jāatliek uz laiku līdz 2 nedēļām, līdz pacienta ANS ir <math>\geq 750</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math> un trombocītu skaits ir <math>\geq 25\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ja pēc bortezomība ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, bortezomība lietošana jāpārtrauc pavisam.</li> <li>- Ja toksicitāte samazinās, t.i., pacienta ANS ir <math>\geq 750</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math> un trombocītu skaits ir <math>\geq 25\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math>, bortezomība ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu līmeni (no <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> līdz <math>1\text{ mg/m}^2</math> vai no <math>1\text{ mg/m}^2</math> līdz <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja bortezomība ievadīšanas dienā (kas nav cikla 1. diena) trombocītu skaits ir <math>&lt; 25\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math> vai ANS ir <math>&lt; 750</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	Bortezomība terapija ir jāatliek.
<i><math>\geq 3</math>. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar bortezomību</i>	Bortezomība terapija jāatliek, līdz toksicitātes simptomi ir samazinājušies līdz 2. vai mazākai pakāpei. Tad bortezomība ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz $1\text{ mg/m}^2$ vai no $1\text{ mg/m}^2$ līdz $0,7\text{ mg/m}^2$ ). Ja pacientam ir ar bortezomība saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifēriska neiropātija, bortezomība ievadīšana jāatliek un/vai tā deva jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad bortezomību lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana atbilstoši to zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pierādījumu, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību par 65 gadiem vecākiem pacientiem ar multiplo mielomu vai mantijas šūnu limfomu, nav.

Pētījumu par bortezomība lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuriem ir piemērota lielu devu ķīmijterapija un asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav. Tāpēc šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devām.

Pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu 42,9 % un 10,4 % pacientu, kuri saņēma bortezomību, bija attiecīgi 65-74 gadi un  $\geq 75$  gadi. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija sliktāka abu shēmu – BR-CAP un R-CHOP – panesamība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama un tie jāārstē ar ieteicamo devu. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bortezomība lietošana jāsāk ar samazinātu devu  $0,7\text{ mg/m}^2$  injekcijā pirmajā ārstēšanas ciklā un pēc tam, ņemot vērā zāļu panesamību, var apsvērt devas palielināšanu līdz  $1,0\text{ mg/m}^2$  vai turpmāku devas samazināšanu līdz  $0,5\text{ mg/m}^2$  (skatīt 6. tabulu un 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### 6. tabula. *Ieteicamā bortezomība sākuma devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem*

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli traucējumi	≤ 1,0 x ANR	> ANR	Nav nepieciešama
	> 1,0 x-1,5x ANR	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi traucējumi	> 1,5 x-3x ANR	Jebkāds	Samazināt bortezumiba devu līdz 0,7 mg/m <sup>2</sup> pirmajā ārstēšanas ciklā. Apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m <sup>2</sup> vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m <sup>2</sup> turpmākos ciklos, ņemot vērā, kā pacients zāles panes.
Smagi traucējumi	> 3 x ANR	Jebkāds	

Saīsinājumi: SGOT = seruma glutamātoksalacetiltransamināze;

ASAT = aspartāta aminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža.

\* Pamatojoties uz NCI orgānu darbības traucējumu pētījumu darba grupas klasifikāciju aknu darbības traucējumu (vieglu, vidēji smagu, smagu) klasifikācijai.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Bortezumiba farmakokinētika pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) netiek ieteikta, tādēļ šiem pacientiem nav jāpielāgo deva. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (KrKL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tiek ieteikta bortezumiba farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezumiba koncentrāciju, bortezumību jālieto pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Bortezumiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams tikai intravenozai ievadīšanai.

Bortezumib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezumib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezumību nedrīkst ievadīt citādi. Intratekālas ievadīšanas rezultātā ir iestājusies nāve.

#### *Intravenoza injekcija*

Bortezumib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai ievadīšanai. Pagatavoto šķīdumu ievada 3 – 5 sekunžu ilgās intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru, ko pēc tam izskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Starp secīgi lietotām bortezumiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Lietojot bortezumību kombinācijā ar citām zālēm, norādījumus par to lietošanu skatīt šo zāļu aprakstā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, boru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Akūta difūza infiltratīva plaušu un perikarda slimība.

Ja bortezumību lieto kombinācijā ar citām zālēm, citas kontrindikācijas skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.



#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja bortezomibu lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms bortezomiba lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar attiecīgajiem zāļu aprakstiem. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešamības gadījumos arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, kamēr Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomibu nedrīkst lietot intratekāli.

##### Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Bortezomiba terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, tai skaitā sliktu dūšu, caureju, vemšanu un aizcietējumu. Retākos gadījumos ziņots par ileusa gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacienti, kuriem novēro aizcietējumu, rūpīgi jānovēro.

##### Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži saistīta ar hematoloģisko toksicitāti (trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju). Pētījumos pacientiem ar recidivējušu multiplo mielomu, kuri tika ārstēti ar bortezomibu, un pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL, kuri tika ārstēti ar bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), viena no biežākām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. Pierādījumu par kumulatīvo trombocitopēniju nav. Vidējais noteiktais trombocītu skaita maksimālais samazinājums bija apmēram 40 % no sākotnējā rādītāja multiplās mielomas monoterapijas pētījumos un 50 % MŠL pētījumā. Pacientiem ar progresējošu mielomu trombocitopēnijas smagums bija saistīts ar trombocītu skaitu pirms terapijas: gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu < 75 000/μl, 90 % no 21 pacienta trombocītu skaits pētījuma laikā bija ≤ 25 000/μl, tai skaitā 14 % < 10 000/μl; turpretī gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu > 75 000/μl, tikai 14 % no 309 pacientiem pētījuma laikā trombocītu skaits bija ≤ 25 000/μl.

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) bortezomiba terapijas grupā (BR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka nekā bortezomiba nesaturētās shēmas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons [R-CHOP]) (attiecīgi 56,7 % un 5,8 %). Abās terapijas grupās kopējais jebkādas pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (6,3 % BR-CAP grupā un 5,0 % R-CHOP grupā) un vismaz 3. pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (BR-CAP: 4 pacientiem [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2 %])) bija līdzīga. BR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5 % pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9 % pacientu.

Saistībā ar bortezomiba terapiju ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras bortezomiba devas. Terapija ar bortezomibu jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/μl, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, ja trombocītu skaits ir ≤ 30 000/μl (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē terapijas sagaidāmās labvēlīgās ietekmes un iespējamā riska attiecība, it īpaši vidēji smagas līdz smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska gadījumā.

Bortezomiba terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asins aina ar leukocītu formulu, ieskaitot trombocītus. Jāapsver trombocītu transfūzija, ja tas ir klīniski piemēroti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar MŠL tika novērota pārejoša neitropēnija, kas terapijas ciklu starplaikā bija atgriezeniska, un nebija pierādījumu par kumulatīvu neitropēniju. Vismazākais neitrofilo leukocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. LYM-3002 pētījumā koloniju stimulējošo faktoru balstterapiju nozīmēja 78 % pacientu BR-CAP grupā un 61 % pacientu R-CHOP grupā. Tā kā pacientiem ar

neitropēniju ir paaugstināts infekciju risks, viņi ir jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāsāk terapija. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošos faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kurus ārstē ar bortezomību, ieteicama pretvīrusu profilakse. III fāzes pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplu mielomu *herpes zoster* reaktivācijas kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomību +melfalānu+prednizonu, bija lielāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar melfalānu+prednizonu (attiecīgi 14 %, salīdzinot ar 4 %).

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) *herpes zoster* infekcijas sastopamība bija 6,7 % BR-CAP grupā un 1,2 % R-CHOP grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### B vīrushepatīta (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar bortezomību, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un bortezomība kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B vīrushepatīta nēsātājiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir B hepatīts, nerodas aktīvas HBV infekcijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes. Jāapsver profilaktiska pretvīrusu terapija. Sīkāku informāciju skatīt rituksimaba zāļu aprakstā.

#### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ziņots, ka ar bortezomību ārstētiem pacientiem ļoti reti novēroti nezināmas izcelsmes Džona Kaningema (JC) vīrusa infekcijas gadījumi, kuru dēļ radās PML un iestājās nāve. Pacientiem, kuriem diagnosticēta PML, iepriekš vai vienlaikus tika veikta imūnsupresīva terapija. Lielāko daļu PML gadījumu diagnosticēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās bortezomība devas saņemšanas. CNS traucējumu diferenciāldiagnostikas ietvaros pacienti regulāri jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas vai nepaasinās neiroloģiski simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, pacienti jānosūta pie PML speciālista un jāsāk atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

#### Perifēriskā neiropātija

Ārstēšana ar bortezomību ļoti bieži ir saistīta ar perifērisko neiropātiju, kas pārsvarā ir sensoriskā tipa. Tomēr ir novēroti arī smagi motoriskās neiropātijas gadījumi ar sensorisko perifērisko neiropātiju vai bez tās. Perifēriskās neiropātijas biežums palielinās terapijas sākumā, maksimālo līmeni sasniedzot 5. cikla laikā.

Ieteicams rūpīgi novērot neiropātijas simptomu parādīšanos pacientiem, piemēram, dedzinoša sajūta, hiperestēzija, hipoestēzija, parestēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

Pacientiem ar perifēriskās neiropātijas simptomu parādīšanos vai stāvokļa pasliktināšanos jāizvērtē neiroloģiskais stāvoklis, un var būt nepieciešams mainīt bortezomība devu vai terapijas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neiropātija tika kontrolēta ar uzturošu terapiju un cita veida ārstēšanu.

Pacientiem, kuri saņem bortezomību kombinācijā ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa neiropātiju (piemēram, talidomīdu), jāapsver nepieciešamība agrīni un regulāri kontrolēt, vai neparādās ar ārstēšanu saistītas neiropātijas simptomi, veicot neiroloģiskus izmeklējumus, kā arī nepieciešamības gadījumā atbilstoši jāsamazina deva vai jāpārtrauc ārstēšana.

Bez perifēriskās neiropātijas iespējama autonomās neiropātijas ietekme uz atsevišķām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, posturālu hipotensiju un smagiem aizcietējumiem ar ileusu. Informācija par autonomo neiropātiju un tās nozīmi šo nevēlamo blakusparādību attīstības procesā ir ierobežota.

#### Krampji

Pacientiem, kuriem krampji vai epilepsija iepriekš nebija novēroti, ziņojumi par krampjiem bija reti. Ārstējot pacientus, kuriem ir jebkāds krampju risks, nepieciešama īpaša piesardzība.

### Hipotensija

Ārstēšana ar bortezomību bieži ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju. Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tiek novērotas visu ārstēšanas laiku. Pacientiem, kuriem bortezomība (intravenozi injicēta) lietošanas laikā attīstījās ortostatiska hipotensija, pirms terapijas ar bortezomību ortostatisku hipotensiju nenovēroja. Vairumam pacientu ortostatiskā hipotensija bija jāārstē. Nelielai pacientu daļai ar ortostatisku hipotensiju novēroja sinkopi. Ortostatiska/posturāla hipotensija faktiski nebija saistīta ar bortezomību bolus infūziju. Šī procesa mehānisms nav zināms, lai gan autonomā neiropātija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Autonomā neiropātija varētu būt saistīta ar bortezomību, vai arī bortezomība var pasliktināt pamatslimību, piemēram, diabētisko vai amiloīdo neiropātiju. Piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar sinkopi anamnēzē, kuri lieto zāles, kas var izraisīt hipotensiju, kā arī pacientus, kuriem atkārtota caureja vai vemšana izraisījusi dehidratāciju. Ortostatiskas/posturālas hipotensijas novēršanai var pielāgot antihipertensīvo zāļu devu, veikt rehidratāciju vai nozīmēt minerālkortikosteroīdus un/vai simpatomimētiskus līdzekļus. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja parādās reibonis, apdullums vai ģībonis.

### Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES)

Pacientiem, kuri saņem bortezomību, ir aprakstīts AMES. AMES ir reti sastopams, bieži atgriezenisks, strauji progresējošs neiroloģisks stāvoklis, kas var izpausties ar krampjiem, hipertensiju, galvassāpēm, letarģiju, apjukumu un aklumu, kā arī citiem redzes un neiroloģiska rakstura traucējumiem. Diagnozes apstiprināšanai izmanto galvas smadzeņu attēldiagnostikas metodes, vislabāk – magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās AMES, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

### Sirds mazspēja

Bortezomība terapijas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas akūtu attīstību vai pasliktināšanos un/vai kreisā kambara izviedes frakcijas samazināšanos un/vai pasliktināšanos. Sirds mazspējas simptomu un pazīmju predisponējošais faktors var būt šķidruma aizture. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem vai esošu sirds slimību ir rūpīgi jānovēro.

### Elektrokardiogrāfiski izmeklējumi

Klīniskajos pētījumos tika novēroti atsevišķi QT-intervāla pagarināšanās gadījumi, kuru cēloņsakarība netika noteikta.

### Pulmonāli traucējumi

Pacientiem, kuri lieto bortezomību, bijuši reti ziņojumi par nezināmas izcelsmes akūtām difūzi infiltratīvām plaušu slimībām, piemēram, pneimonītu, intersticiālu pneimoniju, plaušu infiltrātu un akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži no šiem gadījumiem bijuši letāli. Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams krūškurvja rentgens, lai būtu atskaites punkts iespējamām, ar terapiju saistītām pulmonālām izmaiņām.

Jaunu vai esošu plaušu simptomu pasliktināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa) nekavējoties jāveic diagnostiski pasākumi un pacients atbilstoši jāārstē. Pirms turpināt bortezomība terapiju, jāizvērtē riska/ieguvuma attiecība.

Klīniskajos pētījumos divi pacienti (no diviem) ar akūtas mieloīkozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m<sup>2</sup> dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomība infūziju, mira no ARDS terapijas kursa sākumā, un pētījums tika pārtraukts. Tādējādi, šis specifiskais kurss ar vienlaicīgu lielu citarabīna devu (2 g/m<sup>2</sup> dienā) un nepārtrauktu 24 stundu ilgu infūziju, nav ieteicams.

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar multiplo mielomu bieži novēro ar nierēm saistītas komplikācijas. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Bortezomību metabolizē aknu enzīmi. Bortezomība iedarbība palielinās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem; šie pacienti jāārstē ar samazinātām bortezomība devām un rūpīgi jānovēro, vai šiem pacientiem nerodas toksiska ietekme (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakus slimībām un kuri vienlaicīgi saņēmuši terapiju ar bortezomību un citām zālēm reti novēroja aknu mazspēju. Citas ziņotās izmaiņas aknās bija aknu enzīmu paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija un hepatīts. Šīs izmaiņas var novērst, pārtraucot bortezomība terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Audzēja sabrukšanas (audzēja līzes) sindroms

Tā kā bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis un var ātri iznīcināt ļaundabīgas plazmas šūnas un MŠL šūnas, iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma komplikācijas. Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms ārstēšanas pastāv audzēja sabrukšanas sindroma attīstības risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

### Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Pacienti, kuriem vienlaicīgi tiek ievadīts bortezomibs un spēcīgs CYP3A4 inhibitors, rūpīgi jānovēro. Gadījumos, kad bortezomību lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jābūt apstiprinātai normālai aknu funkcijai un jāievēro piesardzība.

### Iespējamās ar imūnkompleksu saistītās reakcijas

Retākos gadījumos ziņots par iespējamām ar imūnkompleksu saistītām reakcijām, piemēram, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, poliartrītu ar izsitumiem un proliferatīvu glomerulonefrītu. Ja parādās smagas reakcijas, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pētījumi *in vitro* liecina, ka bortezomibs ir vājš citohroma P450 (CYP) izoenzīmu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz ierobežotu CYP2D6 iesaistīšanos (7 %) bortezomība metabolismā, nav sagaidāms, ka vājš CYP2D6 metabolizējošais fenotips varētu ietekmēt vispārējo bortezomība izvietojumu.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 12 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola ietekmi uz bortezomība (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, konstatēta bortezomība vidējā AUC palielināšanās par 35 % (TI<sub>90%</sub> [no 1,032 līdz 1,772]). Tādēļ, lietojot bortezomību kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru), pacienti rūpīgi jānovēro.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 17 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP2C19 inhibitora omeprazola ietekmi uz bortezomība (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz bortezomība farmakokinētiku.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, vērtējot spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz bortezomība (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par sešiem pacientiem, tika konstatēts, ka par 45 % samazinājās vidējais bortezomība AUC. Tādēļ bortezomību nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un asinszāli), jo var mazināties efektivitāte.

Tā paša zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā tika vērtēta arī vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekme uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, un, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par septiņiem pacientiem, nozīmīga ietekme uz bortezomība farmakokinētiku netika novērota.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, novērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz bortezomība (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, pamatojoties uz datiem par 21 pacientu konstatēja, ka vidējais bortezomība AUC palielinājās par 17 %. To neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko pētījumu laikā retākos gadījumos un bieži ziņoja par hipoglikēmiju un hiperglikēmiju cukura diabēta pacientiem, kuri lietoja perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus un bortezomību, nepieciešama rūpīga glikozes līmeņa kontrole asinīs un pret diabēta zāļu devas pielāgošana.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma vīriešiem un sievietēm ārstēšanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc tās jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par bortezomība iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami. Bortezomība teratogēnais potenciāls nav pilnībā izpētīts.

Preklīniskajos pētījumos ar žurkām un trušiem bortezomibs maksimālās mātītēm panesamās devās neietekmēja embrija/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu bortezomība ietekmi uz dzemdībām un postnatālo attīstību, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezomību nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar bortezomību. Lietojot bortezomību grūtniecības laikā vai, ja pacientei grūtniecība iestājas ārstēšanās laikā, paciente jāinformē par potenciālo risku auglīm.

Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus pārmantotus defektus. Ja vien netiek izpildītas visas talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības, grūtniecības laikā un fertīlām sievietēm talidomīds ir kontrindicēts. Pacientiem, kuri bortezomību lieto kombinācijā ar talidomīdu, jāņem vērā talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktās prasības. Sīkāku informāciju skatīt talidomīda zāļu aprakstā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bortezomibs izdalās mātes pienā. Tā kā iespējamas nopietnas nevēlamas blakusparādības ar krūti barotajam bērnam, bortezomība lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

##### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar bortezomību nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Bortezomibs var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bortezomība lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien tā ir saistīta ar reiboni un retākos gadījumos - ar sinkopi, kā arī bieži vien tā ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju vai neskaidru redzi. Tādēļ pacientiem jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un viņiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, ja rodas minētie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā ar bortezomību retāk ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām: sirds mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, pulmonālā hipertensija, atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms, akūti difūzi infiltratīvi plaušu bojājumi un reti – par autonomo neiropātiju. Ārstēšanas laikā ar bortezomību visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana, nogurums, drudzis, trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, perifēriskā neiropātija (tajā skaitā sensoriskā), galvassāpes, parestēzija, ēstgribas samazināšanās, aizdusa, izsitumi, *herpes zoster* un mialģija.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

### Multiplā mieloma

7. tabulā minētas blakusparādības pēc pētnieku ieskatiem bija vismaz iespējami vai varbūtēji saistītas ar bortezomību. Informācija par blakusparādībām pamatojas uz integrētu datu kopumu par 5476 pacientiem, no kuriem 3996 tika ārstēti ar bortezomību devā 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Informācija ir sniegta 7. tabulā.

Kopumā bortezomibs multiplās mielomas ārstēšanai ir lietots 3974 pacientiem.

Nevēlamas blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma definīcija ir šāda: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 7. tabula sastādīta, izmantojot MedDRA 14.1. redakciju.

Tajā iekļautas arī pēc zāļu reģistrācijas veiktajos klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

7. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar bortezomību klīniskajos pētījumos, kā arī visas nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā neatkarīgi no indikācijas<sup>#</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes zoster</i> (ieskaitot diseminētu un oftalmoloģisku infekciju), pneimonija*, <i>Herpes simplex</i> *, sēnīšu infekcija*
	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, <i>Herpes</i> vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts <sup>#</sup> , bakterēmija (tajā skaitā stafilokoku), miežgrauds, gripa, celulīts, ar ierīci saistīta infekcija, ādas infekcija*, auss infekcija*, stafilokoku infekcija, zobu infekcija
	Reti	Meningīts (tajā skaitā bakteriāls), Epšteina-Barra vīrusa infekcija, dzimumorgānu herpes, tonsilīts, mastoidīts, pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs jaunveidojums, plazmātisko šūnu leikoze, nieru šūnu karcinoma, veidojums, <i>mycosis fungoides</i> , labdabīgs jaunveidojums*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, neitropēnija*, anēmija*
	Bieži	Leikopēnija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*, febrila neitropēnija, koagulopātija*, leukocitoze*, limfadenopātija, hemolītiska anēmija <sup>#</sup>
	Reti	Diseminēta intravazāla koagulācija, trombocitoze*, hiperviskozitātes sindroms, trombocītu traucējumi BCN, trombotiska mikroangiopātija (tajā skaitā trombocitopēniska purpura) <sup>#</sup> , asins traucējumi BCN, hemorāģiskā diatēze, limfocītu infiltrācija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma <sup>#</sup> , paaugstināta jutība*
	Reti	Anafilaktiskais šoks, amiloidoze, III tipa imūnkompleksa mediēta reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Kušinga sindroms*, hipertireoze*, antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija
	Reti	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija*, hipokaliēmija*, hiponatriēmija, glikozes līmeņa novirzes asinīs*, hipokalcēmija*, enzīmu vērtību novirzes*

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Sastopamība</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms, nespēja panākt veselības stāvokļa uzlabojumu*, hipomagnēmija*, hipofosfatēmija*, hiperkaliēmija*, hiperkalcēmija*, hipernatriēmija*, urīnskābes līmeņa novirzes*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Reti	Hipermagnēmija*, acidoze, elektrolītu līdzsvara traucējumi*, šķidruma pārslodze, hipohlorēmija*, hipovolēmija, hiperhlorēmija*, hiperfosfatēmija*, vielmaiņas traucējumi, B grupas vitamīnu deficīts, B12 vitamīna deficīts, podagra, pastiprināta ēstgriba, alkohola nepanesamība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garstāvokļa traucējumi*, ar trauksmainību saistīti traucējumi*, miega traucējumi*
	Retāk	Psihiski traucējumi*, halucinācijas*, psihotiski traucējumi*, apmulsums*, nemiers
	Reti	Domas par pašnāvību*, pielāgošanās traucējumi, delīrijs, samazināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neiropātijas*, perifēriskā sensoriskā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Motoriskā neiropātija*, samaņas zudums (ieskaitot ģīboni), reibonis*, garšas traucējumi*, letarģija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifēriskā sensoriskā un motoriskā neiropātija, diskinēzija*, smadzeņu koordinācijas un līdzsvara traucējumi*, atmiņas zudums (izņemot demenci)*, encefalopātija*, atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms #, neirotoksicitāte, krampji*, neiralģija pēc herpes infekcijas, runas traucējumi*, nemierīgo kāju sindroms, migrēna, išiass, uzmanības traucējumi, patoloģiski refleksi*, parosmija
	Reti	Galvas smadzeņu asiņošana*, intrakraniāla asiņošana (tajā skaitā subarahnoidāla)*, smadzeņu tūska, pārejoša išēmijas lēkme, koma, veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss, veģetatīvo nervu neiropātija, kraniāla paralīze*, paralīze*, parēze*, presinkope, smadzeņu stumbra sindroms, cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, psihomotora hiperaktivitāte, muguras smadzeņu kompresija, kognitīvi traucējumi BCN, motorā disfunkcija, nervu sistēmas traucējumi BCN, radikulīts, siekalošanās, hipotonija, Gijēna-Barē sindroms#, demielinizējoša polineuropātija#
Acu bojājumi	Bieži	Acu pietūkums*, redzes traucējumi*, konjunktivīts*
	Retāk	Acu asiņošana*, plakstiņu infekcija*, krusas grauds#, blefarīts#, acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksoftalms, retinīts, skotoma, acs (ieskaitot plakstiņu) traucējumi BCN, iegūts dakrioadenīts, fotofobija, fotopsija, redzes nerva neiropātija#, dažādas pakāpes redzes pasliktināšanās (līdz pat aklumam)*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes pasliktināšanās (līdz pat kurlumam un ieskaitot to), diskomforta sajūta ausīs*
	Reti	Ausu asiņošana, vestibulārs neironīts, ausu bojājumi BCN
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirds tamponāde#, sirds un plaušu darbības apstāšanās*, sirds (tajā skaitā priekškambaru) fibrilācija, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara mazspēja), aritmija*, tahikardija*, sirdsklauves, stenokardija, perikardīts (tajā skaitā perikarda izsvīdums)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
	Reti	Priekšskambaru plandīšanās, miokarda infarkts*, atrioventrikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (ieskaitot kardiogēnu šoku), <i>Torsade de pointes</i> , nestabila stenokardija, sirds vārstuļu bojājumi*, koronāro artēriju mazspēja, sinusa mezgla blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija, hipertensija*
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi <sup>#</sup> , dziļo vēnu tromboze*, asiņošana*, tromboflebīts (tajā skaitā virspusējs), cirkulators kolapss (ieskaitot hipovolēmisko šoku), flebīts, pietvīkums*, hematoma (tajā skaitā perirenāla)*, vāja perifērā cirkulācija*, vaskulīts, hiperēmija (tajā skaitā acu)*
	Reti	Perifēriska embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venoza mazspēja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, asiņošana no deguna, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, klepus*
	Retāk	Plaušu embolija, izsvīdums pleirā, plaušu tūska (tajā skaitā akūta), plaušu alveolu asiņošana <sup>#</sup> , bronhu spazmas, hroniska obstruktīva plaušu slimība*, hipoksēmija*, šķidruma uzkrāšanās elpceļos*, hipoksija, pleirīts*, žagas, rinoreja, disfonija, sāpoša elpošana
	Reti	Elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms, apnoja, pneimotorakss, atelektāze, pulmonāla hipertensija, hemoptīze, hiperventilācija, ortopnoja, pneimonīts, respiratora alkaloze, tahipnoja, plaušu fibroze, bronhu traucējumi*, hipokapnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, saspīlējuma sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, rīkles kairinājums, augšējo elpceļu klepus sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, aizcietējums
	Bieži	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā (ieskaitot gļotādas asiņošanu)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tajā skaitā kuņģa-zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, meteorisms
	Retāk	Pankreatīts (ieskaitot hronisku pankreatītu)*, hematēmēze, lūpu pietūkums*, kuņģa-zarnu trakta nosprostošanās (tajā skaitā tievās zarnas nosprostošanās, ileuss)*, diskomforts vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atviļņa slimība*, kolīts (tajā skaitā <i>clostridium difficile</i> kolīts)*, iškaisums kolīts <sup>#</sup> , iekaisums kuņģa-zarnu traktā*, disfāģija, kairinātas zarnas sindroms, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi BCN, aplikta mēle, kuņģa-zarnu trakta motorikas traucējumi*, siekalu dziedzeru darbības traucējumi*
	Reti	Akūts pankreatīts, peritonīts*, mēles tūska*, ascīts, ezofagīts, heilīts, fēču nesaturēšana, anālā sfinktera atonija, fekaloma*, čūlas un perforācija kuņģa-zarnu traktā*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no taisnās zarnas, čūlas mutes dobumā un rīklē*, sāpošas lūpas, periodontīts, plīsumi anālās atveres rajonā, vēdera izejas izmaiņas, proktalģija, patoloģiskas fēces
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Hepatotoksicitāte (ieskaitot aknu darbības traucējumus), hepatīts*, holestāze
	Reti	Aknu mazspēja, hepatomegālija, <i>Budd-Chiari</i> sindroms, citomegalovīrusu hepatīts, aknu asiņošana, holelitiāze
Ādas un zemādas	Bieži	Izsitumi*, nieze*, eritēma, sausa āda



Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
audu bojājumi	Retāk	<i>Erythema multiforme</i> , nātrene, akūta febrila neitrofila dermatoze, toksiski izsitumi uz ādas, toksiska epidermas nekrolīze <sup>#</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>#</sup> , dermatīts*, matu bojājumi*, sīki zemādas asinsizplūdumi, ekhimoze, ādas bojājums, purpura, ādas veidojums*, psoriāze, hiperhidroze, svīšana naktī, izgulējuma čūla <sup>#</sup> , akne*, čulga*, pigmentācijas traucējumi*
	Reti	Ādas reakcija, Jesnera limfocītiskā infiltrācija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, zemādas asinsizplūdums, <i>Livedo reticularis</i> , ādas sacietējums, papulas, fotosensibilizācijas reakcija, seboreja, auksti sviedri, ādas bojājumi BCN, eritroze, ādas čūla, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos*
	Bieži	Muskuļu spazmas*, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums
	Retāk	Muskuļu raustīšanās, locītavu pietūkums, artrīts*, locītavu stīvums, miopātijas*, smaguma sajūta
	Reti	Rabdomiolīze, temporomandibulārās locītavas sindroms, fistula, izsvīdums locītavās, sāpes žoklī, kaulu bojājumi, skeleta, muskuļu un saistaudu infekcijas un iekaisumi*, sinoviāla cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi*
	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, polakiūrija
	Reti	Urīnpūšļa kairinājums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts, sāpes dzimumorgānu rajonā*, erektilā disfunkcija
	Reti	Sēklinieku traucējumi*, prostatīts, krūts slimības sievietēm, sēklinieku piedēkļu jutīgums, epididimīts, sāpes iegurnī, čūlu veidošanās vulvas apvidū
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Reti	Aplāzija, kuņģa-zarnu trakta anomālijas, ihtioze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (ieskaitot perifēru), drebuļi, sāpes*, slikta pašsajūta*
	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūtīs, gaitas pārmaiņas, salšana, ekstravazācija*, ar katetru saistīta komplikācija*, slāpju sajūtas pārmaiņa*, diskomforta sajūta krūškurvī, ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta*, sāpes injekcijas vietā*
	Reti	Nāve (tajā skaitā pēkšņa), vairāku orgānu mazspēja, asiņošana injekcijas vietā*, trūce (tajā skaitā diafragmas trūce)*, traucēta dzīšana*, iekaisums, flebīts injekcijas vietā*, jutīgums, čūla, kairināmība, nekardiālas sāpes krūtīs, sāpes katetra ievietošanas vietā, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Hiperbilirubinēmija*, proteīnu analīžu rezultātu novirzes*, ķermeņa masas palielināšanās, asins analīžu rezultātu novirzes*, C reaktīvā proteīna līmeņa paaugstināšanās

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
	Reti	Asins gāzu analīžu rezultātu novirzes*, novirzes elektrokardiogrammā (tajā skaitā QT pagarināšanās)*, starptautiskās normalizētās attiecības vērtības novirzes*, pazemināta kuņģa pH vērtība, pastiprināta trombocītu agregācija, paaugstināts troponīna I līmenis, vīrusu identifikācija un seroloģija*, patoloģiski urīna analīzes rezultāti*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Kritiens, kontūzija
	Reti	Ar asins pārliešanu saistīta reakcija, lūzumi*, drebuļi*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstarošanu saistītas traumas*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Reti	Makrofāgu aktivācija

BCN = bez citas norādes.

\* Grupa ietver vairāk nekā vienu MedDRA ieteikto terminu.

# Pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības neatkarīgi no indikācijas.

### Mantijas šūnu limfoma (MŠL)

Bortezomība drošuma profils 240 MŠL pacientiem, kuri ārstēti ar bortezomību 1,3 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), un 242 pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu un prednizonu [R-CHOP], bija salīdzinoši atbilstošs drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar multiplo mielomu, un galvenās atšķirības ir raksturotas turpmāk. Atklātās papildu nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar kombinētās terapijas (BR-CAP) lietošanu, bija B hepatīta infekcija (< 1 %) un miokarda išēmija (1,3 %). Šo nevēlamo blakusparādību līdzīgā sastopamība abās terapijas grupās liecināja, ka šīs nevēlamās blakusparādības nav saistītas ar bortezomība lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MŠL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par ≥ 5 % lielāka hematoloģisku nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leikopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifēriskas sensoriskās neiropātijas, hipertensijas, pireksijas, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

Atklātās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība bija ≥ 1 %, ar līdzīgu vai lielāku sastopamību BR-CAP grupā un ar vismaz iespējamu vai ticamu cēlonisku saistību ar BR-CAP grupas terapijas sastāvdaļām ir norādītas 8. tabulā. Tabulā iekļautas arī BR-CAP terapijas grupā atklātās nevēlamās zāļu blakusparādības, kuras, pamatojoties uz vēsturiskiem datiem no multiplās mielomas pētījumiem, pētnieki atzina par vismaz iespējami vai ticami cēloniski saistītām ar bortezomību.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 8. tabula ir izveidota, izmantojot MedDRA 16. redakciju.

### 8. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar mantijas šūnu limfomu BR-CAP terapijas grupā klīniskajā pētījumā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija*
	Bieži	Sepse (tai skaitā septisks šoks)*, herpes zoster (tai skaitā diseminēts un redzes nerva), herpes vīrusa infekcija*, bakteriālas infekcijas*, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, sēnīšu infekcija*, herpes simplex*
	Retāk	B hepatīts, infekcija*, bronhopneimonija
Asins un limfātiskās	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, febrila neitropēnija, neitropēnija*, leikopēnija*, anēmija*, limfopēnija*

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Sastopamība</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
sistēmas traucējumi	Retāk	Pancitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība*
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hipokaliēmija*, patoloģisks glikozes līmenis asinīs*, hiponatrēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēriskā sensoriskā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātijas*, motoriska neiropātija*, samaņas zudums (tai skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēriskā sensoriskā un motoriskā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīva neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes patoloģija*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Dizakūzija (tai skaitā troksnis ausīs)*
	Retāk	Vertigo*, dzirdes traucējumi (līdz kurlumam, to iekļaujot)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mirgošana (tai skaitā priekškambaru), aritmija*, sirds mazspēja (tai skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, sirds kambaru disfunkcija*
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tai skaitā kardiogēns šoks)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*, hipotensija*, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, klepus*, žagas
	Retāk	Akūts respiratoriskā distresa sindroms, plaušu embolija, pneimonīts, pulmonāla hipertensija, plaušu tūska (tai skaitā akūta)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sliktas dūšas un vemšanas simptomi*, caureja*, stomatīts*, aizcietējums
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tai skaitā gļotādas asiņošana)*, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes mutes dobumā un rīklē*, gastrīts*, čūlas mutes dobumā*, abdomināls diskomforts, disfāģija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, sāpes vēderā (tai skaitā ar kuņģa un zarnu traktu un liesu saistītas sāpes)*, bojājumi mutes dobumā*
	Retāk	Kolīts (tai skaitā <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tai skaitā aknu darbības traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Matu bojājumi*
	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas*, skeleta un muskuļu sāpes*, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnceļu infekcija*
Vispārēji	Ļoti bieži	Pireksija*, nogurums, astēnija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Tūska (tai skaitā perifēriskā), drebuļi, reakcija injekcijas vietā*, savārgums*
Izmeklējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija*, patoloģisks rezultāts proteīnu analizēs*, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa

\* Apvienots vairāk nekā viens ieteicamais MedDRA termins.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Herpes zoster vīrusa reaktivācija*

##### Multiplā mieloma

Profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana tika piemērota 26 % pacientu B+M+P grupā. *Herpes zoster* biežums pacientiem B+M+P ārstēšanas grupā bija 17 % pacientu, kuriem netika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana, salīdzinot ar 3 % pacientu, kuriem tika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana.

##### Mantijas šūnu limfoma

BR-CAP grupā pretvīrusu profilakse tika nozīmēta 137 pacientiem no 240 (57 %). *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem BR-CAP grupā bija 10,7 % pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, un 3,6 % pacientu, kuriem tika nozīmēta profilakse ar pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *B vīrushepatīta (BHV) reaktivācija un infekcija*

##### Mantijas šūnu limfoma

HBV infekcija ar letālu gala rezultātu radās 0,8 % (n = 2) pacientu bortezomība nesaturošās terapijas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; R-CHOP) un 0,4 % (n = 1) pacientu, kuri saņēma bortezomību kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP). B hepatīta infekcijas sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar BR-CAP vai R-CHOP, bija līdzīga (attiecīgi 0,8 % un 1,2 %).

##### *Perifēriskā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā*

##### Multiplā mieloma

Pētījumos, kuros bortezomību lietoja par indukcijas terapiju kombinācijā ar deksametazonu (pētījums IFM-2005-01) un deksametazonu un talidomīdu (pētījums MMY-3010), perifēriskās neiropātijas sastopamība kombinētu shēmu lietošanas gadījumā parādīta tabulā zemāk.

#### *9. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība indukcijas terapijas laikā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ*

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN sastopamība (%)				
Visu pakāpju PN	3	15	12	45
≥ 2. pakāpes PN	1	10	2	31
≥ 3. pakāpes PN	< 1	5	0	5
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; BDx = bortezomībs, deksametazons;

TDx = talidomīds, deksametazons; BTDx = bortezomībs, talidomīds, deksametazons;

PN = perifēriskā neiropātija

Piezīme: perifēriskā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motoriskā neiropātija, perifēriskā sensoriskā neiropātija un polineuropātija.

##### Mantijas šūnu limfoma

LYM-3002 pētījumā, kurā bortezomību lietoja ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), perifēriskās neiropātijas sastopamība kombinētās terapijas grupās norādīta

tabulā zemāk.

10. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība LYM-3002 pētījumā atbilstoši toksicitātes pakāpei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ

	BR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
PN rašanās biežums (%)		
Visu pakāpju PN	30	29
≥ 2. pakāpes PN	18	9
≥ 3. pakāpes PN	8	4
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezomibs, rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons;

R-CHOP = rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriska neiropātija.

Piezīme: perifēriskā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motoriskā neiropātija, perifēriskā sensoriskā neiropātija un perifēriskā sensoriskā un -motoriskā neiropātija.

#### Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9 % un 10,4 % pacientu BR-CAP grupā bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem gan BR-CAP, gan R-CHOP bija sliktāka panesamība, smagu blakusparādību rādītājs BR-CAP grupā bija 68 %, salīdzinot ar 42 % R-CHOP grupā.

#### Atkārtota terapija pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu

Pētījumā, kurā atkārtota bortezomība terapija bija ordinēta 130 pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu, kuriem pēc bortezomība saturošas shēmas lietošanas bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija, visbiežākās visu smaguma pakāpju blakusparādības (novērotas vismaz 25 % pacientu) bija trombocitopēnija (55 %), neiropātija (40 %), anēmija (37 %), caureja (35 %) un aizcietējums (28 %). Visu smaguma pakāpju perifēriskā neiropātija un vismaz 3. pakāpes perifēriskā neiropātija ir novērota attiecīgi 40 % un 8,5 % pacientu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuru deva vairāk kā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Par preklīniskajiem kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajiem pētījumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

Bortezomība pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuztur dzīvībai svarīgās funkcijas un jānozīmē atbilstoša papildterapija asinsspiediena uzturēšanai (piemēram, šķidrums, presori, un/vai inotropiskie līdzekļi) un ķermeņa temperatūras saglabāšanai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XG01.

#### Darbības mehānisms

Bortezomibs ir proteasomu inhibitors. Tas ir speciāli izstrādāts, lai inhibētu zīdītāju šūnu 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgo darbību. 26S proteasoma ir liels proteīna komplekss, kas sadala

ubikvitinētus proteīnus. Ubikvitīna proteasomas darbības mehānismam ir būtiska nozīme specifisku proteīnu apmaiņā, tādējādi uzturot hemostāzi šūnās. 26S proteasomas inhibīcija novērš šo mērķa proteolīzi un ietekmē daudzveidīgās signālu kaskādes šūnā, tādējādi izraisot vēža šūnu bojāeju.

Bortezomibs ir izteikti selektīvs pret proteasomu. 10 μM koncentrācijā bortezomibs neinhībē nevienu no daudzajiem receptoriem un pieminētajām proteāzēm un ir vairāk kā 1500 reizes selektīvāks pret proteasomu nekā pret nākošo vispiemērotāko enzīmu. Proteasomas inhibīcijas kinētiku izvērtēja *in vitro*, un bortezomibam konstatēja spēju atdalīties no proteasomas ar  $t_{1/2}$  20 minūtes, demonstrējot, ka proteasomas inhibīcija ar bortezomibu ir atgriezeniska.

Bortezomiba mediētā proteasomu inhibīcija iedarbojas uz vēža šūnām vairākos veidos, ieskaitot, bet neaprobežojoties tikai ar regulējošo proteīnu izmaiņām, kas kontrolē šūnas cikla attīstību un kodola faktora kappā B (NF-kB) aktivāciju. Proteasomas inhibīcija izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. NF-kB ir transkripcijas faktors, kura aktivācija ir nepieciešama vairākiem tumorogēneses aspektiem, ieskaitot šūnu augšanu un izdzīvošanu, angiogēnēzi, mijiedarbību starp šūnām un metastāzēm. Mielomas gadījumā bortezomibs ietekmē mielomas šūnu spēju mijiedarboties ar kaulu smadzeņu mikrovidi.

Eksperimenti liecina, ka bortezomibs citotoksiski iedarbojas uz dažādām vēža šūnām un ka vēža šūnas ir jutīgākas pret proteasomu inhibīcijas proapoptotisko iedarbību nekā normālas šūnas. Bortezomibs samazina audzēja augšanu *in vivo* daudzos preklīniskajos audzēju modeļos, ieskaitot multiplo mielomu.

*In vitro*, *ex vivo* un dzīvnieku modeļos iegūtie bortezomiba dati liecina, ka tas pastiprina osteoblastu diferenciāciju un aktivitāti, kā arī nomāc osteoklasta funkciju. Šīs parādības novērotas ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ar progresējošu osteolītisku multiplās mielomas formu.

#### Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas multiplās mielomas gadījumā

Prospektīvs III fāzes, starptautisks, randomizēts (1:1), atklāts klīniskais pētījums (MMY-3002 VISTA), kurā piedalījās 682 pacienti, tika veikts, lai noskaidrotu, vai bortezomibs (1,3 mg/m<sup>2</sup>, injicēts intravenozi) kombinācijā ar melfalānu (9 mg/m<sup>2</sup>) un prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) uzlabo laiku līdz slimības progresēšanai (TTP), salīdzinot ar melfalānu (9 mg/m<sup>2</sup>) un prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu. Ārstēšana tika veikta maksimāli 9 ciklus (apmēram 54 nedēļas) un tika pārtraukta agrāk slimības progresēšanas vai nepanesamas toksicitātes dēļ. Pacientu vecuma mediāna šajā pētījumā bija 71 gads, 50 % bija vīrieši, 88 % bija baltās rases pārstāvji, un funkcionālā stāvokļa skalas rādītāja mediāna pēc Karnovska (*Karnofsky*) pacientiem bija 80. IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma pacientiem bija 63 %/25 %/8 % gadījumu, hemoglobīna līmeņa mediāna bija 105 g/l, un trombocītu skaita mediāna bija 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Līdzīgam pacientu īpatsvaram kreatinīna līmenis bija ≤ 30 ml/min (3 % katrā grupā).

Iepriekšnoteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, laiks līdz slimības progresēšanai, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta ārstēšana ar B+M+P. Novērošanas laika mediāna bija 16,3 mēneši. Pēdējā jaunākā informācija par dzīvildzi tika iegūta ar novērošanas ilguma mediānu 60,1 mēnesis. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tostarp arī ar shēmām, kas ietvēra bortezomibu, novērotais statistiski nozīmīgais ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bija par labu B+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). B+M+P terapijas grupā dzīvildzes mediāna bija 56,4 mēneši salīdzinājumā ar 43,1 mēnesi M+P terapijas grupā. Efektivitātes rezultāti sniegti 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc dzīvildzes galīgās analīzes VISTA pētījumā

Efektivitātes mērķa kritērijs	B+M+P n = 344	M+P n = 338
<b>Laiks līdz slimības progresēšanai</b>		
Gadījumi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	20,7 mēneši (17,6; 24,7)	15,0 mēneši (14,1; 17,9)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,000002	

<b>Efektivitātes mērķa kritērijs</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	18,3 mēneši (16,6; 21,7)	14,0 mēneši (11,1; 15,0)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Kopējā dzīvildze*</b>		
Gadījumi (nāve) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	56,4 mēneši (52,8, 60,9)	43,1 mēnesis (35,3, 48,3)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs populācija<sup>e</sup> n = 668</b>	n = 337	n = 331
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p vērtība <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Seruma M-proteīna daudzuma samazināšanās populācija<sup>g</sup> n = 667</b>	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Laiks līdz pirmai atbildes reakcijai CR + PR</b>		
Mediāna	1,4 mēneši	4,2 mēneši
<b>Atbildes reakcijas ilguma mediāna<sup>a</sup></b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mēneši	12,8 mēneši
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 mēneši	13,1 mēneši
<b>Laiks līdz nākamai terapijai</b>		
Gadījumi n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	27,0 mēneši (24,7, 31,1)	19,2 mēneši (17,0, 21,0)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p vērtība <sup>c</sup>	≤ 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier vērtējums.

<sup>b</sup> Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β<sub>2</sub>-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam. Riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par B+M+P priekšrocību.

<sup>c</sup> Nominālā p vērtība pamatojas uz stratificētu log-rank testu, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β<sub>2</sub>-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam.

<sup>d</sup> p vērtība atbildes reakcijas rādītājam (CR + PR) no Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem.

<sup>e</sup> Atbildes reakcijas populācijā ir pacienti, kuriem sākotnēji bija novērtējama slimība.

<sup>f</sup> CR = pilnīga atbildes reakcija, PR = daļēja atbildes reakcija. EBMT kritērijs.

<sup>g</sup> Visi randomizētie pacienti ar sekretoru slimību.

\* Jaunākie dati par dzīvildzi, pamatojoties uz novērošanas ilguma mediānu 60,1 mēnesis.

TI = ticamības intervāls.

#### *Asinsrades cilmes šūnu transplantācijai piemēroti pacienti*

Divi randomizēti, atklāti, daudzcentru III fāzes pētījumi (IFM-2005-01, MMY-3010) veikti, lai pierādītu bortezomība lietošanas drošumu un efektivitāti dubultās un trīskāršās kombinācijās ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem indukcijas terapijas veidā pirms cilmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu [BDx, n = 240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n = 242]. Pacienti BDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m<sup>2</sup>, ievadīta intravenozi divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā) un perorāla deksametazona (40 mg dienā no 1. līdz 4. dienai un no 9. līdz 12. dienai 1. un 2. ciklā un no 1. līdz 4. dienai 3. un 4. ciklā).

Autologu cilmes šūnu transplantus saņēma 198 (82 %) un 208 (87 %) attiecīgi VDDx un BDx grupas pacienti. Vairumam pacientu bija veikta viena transplantācijas procedūra. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna pētījumā bija 57 gadi, 55 % bija vīrieši, un 48 % pacientu bija liela riska citoģenētika. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BDx grupā. Ciklu skaita mediāna, ko saņēma abas grupas, bija 4 cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs pēc indukcijas (CR+nCR). Statistiski nozīmīga CR+nCR atšķirība tika novērota par labu bortezomiba kombinācijai ar deksametazonu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītāji pēc transplantācijas (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitātes rezultāti parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti IFM-2005-01 pētījumā

Mērķa kritēriji	BDx	VDDx	IA; 95 % TI; P vērtība <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	N = 240 (ITT populācijā)	N = 242 (ITT populācijā)	
<i>RR (pēc indukcijas)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95 % TI)	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>RR (pēc transplantācijas)<sup>b</sup></i>			
CR+nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95 % TI)	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija;

ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs;

B = bortezomibs; BDx = bortezomibs, deksametazons; VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

\* Primārais mērķa kritērijs.

<sup>a</sup> Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato *Mantel-Haenszel* parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

<sup>b</sup> Attiecas uz atbildes reakciju pēc otrās transplantācijas indivīdiem, kuri saņēmuši otru transplantu (42/240 [18 %] BDx grupā un 52/242 [21 %] VDDx grupā).

Piezīme: IA > 1 liecina par B saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomibu apvienojumā ar talidomīdu un deksametazonu [BTDx, n = 130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n = 127]. Pacienti BTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m<sup>2</sup>, ievadīta divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā, pēc tam ievērojot 17 dienu miera periodu no 12. līdz 28. dienai), deksametazona (40 mg iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai un no 8. līdz 11. dienai) un talidomīda (lietota iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. - 14. dienā, devu palielinot līdz 100 mg 15. - 28. dienā un pēc tam līdz 200 mg dienā).

Vienu autologu cilmes šūnu transplantu bija saņēmuši attiecīgi 105 (81 %) un 78 (61 %) BTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientiem BTDx un TDx grupā mediānais vecums bija attiecīgi 57 un 56 gadi, 99 % un 98 % pacientu bija baltās rases pārstāvji un 58 % un 54 % bija vīrieši. BTDx grupā 12 % pacientu bija citoģenētiski klasificēti kā pacienti ar lielu risku, salīdzinot ar 16 % pacientu TDx grupā. Terapijas mediānais ilgums bija 24,0 nedēļas, un mediānais terapijas ciklu skaits bija 6,0, turklāt visās terapijas grupās tas bija vienāds.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pēcindukcijas un pēctransplantācijas atbildes reakcijas rādītāji (CR+nCR). Statistiski nozīmīgu CR+nCR atšķirību novēroja par labu grupai, kurā bortezomibs bija kombinēts ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitāti raksturojošie



rezultāti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BTDx	TDx	IA; 95% TI; P vērtība <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N = 130 (ITT populācija)	N = 127 (ITT populācija)	
*RR (pēc indukcijas)			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup>
CR+nCR +PR % (95% TI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
*RR (pēc transplantācijas)			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup>
CR+nCR +PR % (95% TI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; B = borteomibs; BTDx – borteomibs, talidomīds, deksametazons; TDx – talidomīds, deksametazons; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

\* Primārais mērķa kritērijs.

<sup>a</sup> Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato *Mantel-Haenszel* parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām.

p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

Piezīme: IA > 1 liecina par borteomiba saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

#### Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

Borteomiba (intravenozi injicēta) ieteicamās devās 1,3 mg/m<sup>2</sup> drošumu un efektivitāti izvērtēja 2 pētījumos: III fāzes randomizētā, salīdzinošā pētījumā (APEX) ar deksametazonu (Dex) 669 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma 1 – 3 terapijas kursus, un II fāzes pētījumā ar vienu pacientu grupu, kurā tika iekļauti 202 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma vismaz 2 terapijas kursus un kuriem pēdējā terapijas kursa laikā slimība progresēja.

III fāzes pētījumā terapija ar borteomibu, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski garāku remisijas laiku, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma vienu terapijas kursu. Iepriekš plānotās starpposma analīzes rezultātā ārstēšana deksametazona grupā pēc datu uzraudzības komitejas ieteikumiem tika apturēta, un visiem pacientiem, kurus randomizēja terapijai ar deksametazonu, piedāvāja terapiju ar borteomibu, neatkarīgi no slimības stāvokļa. Agrīnas terapijas nomaiņas rezultātā izdzīvojošo pacientu mediānais novērošanas laiks bija 8,3 mēneši. Gan pacientiem, kuri bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējās terapijas kursu, gan pacientiem, kuriem refraktaritāti nenovēroja, kopējā dzīvildze bija būtiski garāka un atbildes reakcijas rādītājs būtiski augstāks borteomiba grupā.

No 669 pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā, 245 (37 %) bija 65 gadus veci vai vecāki. Atbildes reakcijas rādītāji, kā arī laiks līdz slimības progresēšanai (TTP) neatkarīgi no vecuma bija būtiski labāki borteomiba grupā. Neatkarīgi no sākotnējā β<sub>2</sub>-mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (laiks līdz slimības progresēšanai, kopējā dzīvildze, kā arī atbildes reakcijas rādītāji) borteomiba grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga revīzijas komiteja atbilstoši Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Bone Marrow Transplant Group*) atbildes reakcijas kritērijiem. Visu pētījumā iekļauto pacientu dzīvildzes mediāna bija 17 mēneši (robežās no < 1 līdz 36 un vairāk mēnešiem). Šī dzīvildze bija lielāka par vidējo 6 – 9 mēnešu dzīvildzi, ko prognozēja klīniskie pētņieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analīzē atbildes reakcija nebija atkarīga no mielomas tipa, funkcionālā stāvokļa, 13. hromosomas delēcijas stāvokļa, iepriekšējo terapijas kursu veida un skaita. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 – 3 terapijas kursus, atbildes reakcijas rādītājs bija 32 % (10/32) un pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 7 terapijas kursiem, atbildes reakcijas rādītājs bija 31 % (21/67).

14. tabula. Slimības rezultātu apkopojums III fāzes (APEX) un II fāzes pētījumos

	III fāze		III fāze		III fāze		II fāze
	Visi pacienti		1 iepriekšējās terapijas kurss		> 1 iepriekšējās terapijas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
Laika atkarīgi notikumi	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
TTP, dienas [95% TI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 gada dzīvildze, % [95% TI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Vislabākā atbildes reakcija (%)	B n = 315 <sup>c</sup>	Dex n = 312 <sup>c</sup>	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
CR + nCR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Ilguma mediāna Dienas (mēneši)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laiks līdz atbildes reakcijai CR + PR (dienas)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> ITT – (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

<sup>b</sup> p vērtība stratificētā *log rank* testā; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures; p < 0,0001.

<sup>c</sup> Atbildes populācija ietver pacientus ar sākotnēji novērtējamu slimību, kuri saņēmuši vismaz 1 pētāmo zāļu devu.

<sup>d</sup> p vērtības *Cochran-Mantel-Haenszel* hī kvadrāta testā, kas koriģēts attiecībā uz stratifikācijas faktoriem; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures.

\* CR+PR+MR.

\*\* CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+).

NA = neattiecas; NN = nav noteikts.

TTP = laiks līdz slimības progresēšanai.

TI = ticamības intervāls.

B = bortezomibs; Dex = deksametazons.

CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija.

PR = daļēja atbildes reakcija; MR = minimāla atbildes reakcija.

II fāzes pētījumā pacienti, kuri, lietojot bortezomibu monoterapiju, nerasniedza optimālu atbildes reakciju, varēja saņemt lielu deksametazonu devu kopā ar bortezomibu. Atbilstoši protokolam pacienti varēja saņemt deksametazonu, ja nebija optimālas atbildes reakcijas uz bortezomiba monoterapiju. Kopumā 74 pacientiem tika nozīmēts deksametazons kombinācijā ar bortezomibu. 18 % pacientu kombinētā terapija deva atbildes reakciju vai to uzlaboja [MR (11 %) vai PR (7 %)].

*Bortezomiba kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu (pētījums DOXIL-MMY-3001)*  
III fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, atklāts, daudzcentru pētījums veikts, iesaistot 646 pacientus, lai salīdzinātu bortezomibu un pegilēta liposomālā doksorubicīna drošumu un efektivitāti ar bortezomiba monoterapiju pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem slimība neprogresēja, lietojot antraciklīnu saturošu terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, bet sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un ORR (CR+PR), izmantojot Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) kritērijus.

Protokolā definēta starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TTP gadījumiem) bija iemesls efektivitātes pētījuma priekšlaicīgai pārtraukšanai. Šajā starpposma analīzē konstatēja TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29-57 %, p < 0,0001) pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinētu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna terapiju. Pacientiem, kuri saņēma bortezomiba

monoterapiju, TTP mediāna bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma bortezomiba un pegilētu liposomālo doksorubicīnu, tā bija 9,3 mēneši. Lai gan šie nebija galīgie rezultāti, tie veidoja protokolā noteikto galīgo analīzi.

Galīgā OS analīze, kas veikta pēc 8,6 gadu novērošanas laika mediānas, neuzrādīja nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām. OS mediāna bija 30,8 mēneši (95 % TI; 25,2 - 36,5 mēneši) pacientiem, kuri saņēma bortezomibu monoterapijā un 33,0 mēneši (95 % TI; 28,9 - 37,1 mēneši) pacientiem, kuri saņēma bortezomibu kopā ar pegilētu liposomu doksorubicīna terapiju.

#### *Bortezomibs kombinētā terapija ar deksametazonu*

Tā kā bortezomibs un bortezomiba kombinācijā ar deksametazonu nav tieši salīdzināta pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu, tika veikta statistiski saskaņotu pāru analīze, lai salīdzinātu rezultātus nerandomizētajā grupā, kurā bortezomibu lietoja kombinācijā ar deksametazonu (II fāzes, atklāts pētījums MMY-2045), ar rezultātiem bortezomiba monoterapijas grupās dažādos III fāzes, randomizētos pētījumos (M34101-039 [APEX] un DOXIL MMY-3001) tādas pašas indikācijas gadījumā.

Saskaņotu pāru analīze ir statistikas metode, ar kuras palīdzību pacientus ārstēšanas grupā (piem., bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piem., bortezomibs) padara salīdzināmus attiecībā uz jaucējfaktoriem, veidojot individuālus pētāmo personu pārus. Tas samazina novēroto jaucējfaktoru ietekmi, nosakot ārstēšanas ietekmi un izmantojot nerandomizētus datus.

Tika identificēti simts divdesmit septiņi saskaņoti pacientu pāri. Šajā analīzē konstatēja ORR uzlabošanu (CR+PR) (izredžu attiecība 3,769; 95 % TI 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (riska attiecība 0,511; 95 % TI 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (riska attiecība 0,385; 95 % TI 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ), lietojot bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu, salīdzinājumā ar bortezomiba monoterapiju.

Pieejamā informācija par atkārtotu ārstēšanu ar bortezomibu multiplās mielomas recidīvu gadījumos ir ierobežota.

II fāzes pētījums MMY-2036 (RETRIEVE) bija vienas grupas, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai noteiktu efektivitāti un drošumu ārstējot ar bortezomibu atkārtoti. Viens simts trīsdesmit pacienti ( $\geq 18$  gadu vecumā) ar multiplo mielomu, kuriem iepriekš bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija uz bortezomibu saturošu shēmu, tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Vismaz sešus mēnešus pēc iepriekšējā terapijas kursa tika sākta bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) vai  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ ). To ievadīja ik pēc trim nedēļām 1., 4., 8. un 11. dienā, ne vairāk kā astoņos ciklos vai nu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar deksametazonu atbilstoši standarterapijas prasībām. 1. ciklā deksametazonu kombinācijā ar bortezomibu lietoja 83 pacienti, un vēl 11 pacienti deksametazonu saņēma atkārtotā bortezomiba kursa laikā.

Primārais mērķa kritērijs bija vislabākā apstiprinātā atbildes reakcija uz atkārtotu ārstēšanu, vērtējot pēc EBMT kritērijiem. Kopējais atkārtotas ārstēšanas izraisītās vislabākās atbildes reakcijas (CR + PR) rādītājs 130 pacientiem bija 38,5 % (95 % TI 30,1–47,4).

#### Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) gadījumā

LYM-3002 pētījums bija III fāzes, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna un prednizona kombinācijas (BR-CAP;  $n = 243$ ) efektivitāti un drošumu ar rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna, vinkristīna un prednizona kombinācijas (R-CHOP;  $n = 244$ ) efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu (II, III vai IV stadijas) MŠL. Pacienti BR-CAP terapijas grupā saņēma bortezomibu ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ; 1., 4., 8., 11. dienā, zāļu nelietošanas periods – no 12. līdz 21. dienai), rituksimabu  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā, ciklofosfamīdu  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā, doksorubicīnu  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā un prednizonu  $100 \text{ mg/m}^2$  iekšķīgi bortezomiba terapijas 21 dienas cikla 1.–5. dienā. Pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz terapiju pirmo reizi tika dokumentēta 6. ciklā, tika nozīmēti vēl divi papildu terapijas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC) novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP), laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (TNT), starplaika bez terapijas ilgums (TFI), kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) un pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs, kopējā dzīvildze (OS) un atbildes reakcijas ilgums.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās terapijas grupās bija sadalīti vienmērīgi: pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi, 74 % pacientu bija vīrieši, 66 % pacientu bija indoeiropieši un 32 % pacientu – aziāti, 69 % pacientu bija pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu aspirātā, un/vai pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu biopsijā, 54 % pacientu Starptautiskā Prognozes Indeksa (IPI) rādītājs bija  $\geq 3$  un 76 % pacientu slimība bija IV stadijā. Terapijas ilgums (mediāna = 17 nedēļas) un novērošanas ilgums (mediāna = 40 mēneši) abās terapijas grupās bija līdzīgs. Abās terapijas grupās pacienti saņēma vidēji 6 terapijas ciklus, un 14 % pētāmo personu BR-CAP grupā un 17 % pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu terapijas ciklus. Lielākā daļa pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80 % pacientu BR-CAP grupā un 82 % pacientu R-CHOP grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 15. tabulā.

15. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (IRC)<sup>a</sup></b>			
Gadījumu skaits n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RA <sup>b</sup> (95% TI) = 0,63 (0,50; 0,79) p vērtība <sup>d</sup> < 0,001
Mediāna <sup>c</sup> (95% TI) (mēneši)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs</b>			
n: pacienti, kuriem atbildes reakcija bija novērtējama	229	228	
Kopēja pilnīga atbildes reakcija (CR+CRu) <sup>f</sup> n (%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	IA <sup>e</sup> (95% TI) = 1,688 (1,148; 2,481) p vērtība <sup>g</sup> = 0,007
Kopēja radioloģiska atbildes reakcija (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	IA <sup>e</sup> (95% TI) = 1,428 (0,749; 2,722) p vērtība <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (NPK) novērtējumu (tikai radioloģiskie dati).

<sup>b</sup> Riska attiecības aprēķins pamatojas uz *Cox* modeli, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas. Riska attiecība < 1 liecina par priekšrocību BR-CAP grupā.

<sup>c</sup> Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* metodes aprēķinu.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz *log rank* testu, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas.

<sup>e</sup> Izmantots parasto izredžu attiecību aprēķins stratificētām tabulām pēc *Mantel-Haenszel*, un izmantotie stratifikācijas faktori ir IPI risks un slimības stadija. Izredžu attiecība (IA) > 1 liecina par priekšrocību BR-CAP grupā.

<sup>f</sup> Ietvertas visas CR + CRu pēc NPK novērtējuma, kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumā.

<sup>g</sup> p-vērtība no *Cochran-Mantel-Haenszel* hī kvadrāta testa ar IPI un slimības stadiju kā stratifikācijas faktoriem.

<sup>h</sup> Ietvertas visas radioloģiskās CR+CRu+PR pēc NPK novērtējuma neatkarīgi no apstiprinājuma ar kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumiem.

CR = pilnīga atbildes reakcija; CRu = pilnīga atbildes reakcija, neapstiprināta; PR = daļēja atbildes reakcija; TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība; IA = izredžu attiecība; ITT= populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

Mediānā PFS pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (risku attiecība [RA] = 0,51; p < 0,001). Statistiski nozīmīgs ieguvums (p < 0,001) par labu BR-CAP terapijas grupai, salīdzinot ar R-CHOP grupu, tika novērots, vērtējot pēc TTP (mediāna 30,5, salīdzinot ar 16,1 mēnesi), TNT (mediāna 44,5, salīdzinot ar 24,8 mēnešiem) un TFI (mediāna 40,6, salīdzinot ar 20,5 mēnešiem). Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma mediāna BR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BR-CAP grupā bija par 21,4 mēnešiem lielāks (mediāna 36,5 mēneši, salīdzinot ar 15,1 mēnesi R-CHOP grupā). Galīgā OS analīze tika veikta pēc 82 mēnešu novērošanas laika mediānas. OS mediāna bija 90,7 mēneši BR-CAP grupā, salīdzinot ar 55,7 mēnešiem R-CHOP grupā (RA=0,66; p=0,001). Novērotā galīgā 2 terapijas grupu OS mediānu atšķirība bija 35 mēneši.

#### Pacienti, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze

Tika veikts atklāts, nerandomizēts I/II fāzes pētījums, lai noteiktu bortezomība drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze. Pētījuma laikā netika novērotas nekādas jaunas ar drošumu saistītas problēmas; konkrētāk, bortezomībs nepastiprināja mērķa orgānu (sirds, nieru un aknu) bojājumus. Pēc efektivitātes analīzes veikšanas ziņots, ka atbildes reakcijas

rādītājs, ko noteica pēc hematoloģiskās atbildes reakcijas (M proteīna), 49 novērtējamiem pacientiem, kas tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m<sup>2</sup> nedēļā un 1,3 mg/m<sup>2</sup> divreiz nedēļā, bija 67,3 % (ieskaitot CR biežumu 28,6 %). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1 %.

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus bortezomibam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar multiplo mielomu un mantijas šūnu limfomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Bērnu onkoloģijas grupas veiktā II fāzes pētījumā par aktivitāti, drošumu un farmakokinētiku, iesaistot vienu pacientu grupu, tika vērtēta bortezomiba aktivitāte pēc tā pievienošanas indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai, kas tiek izmantota pediatriiskiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoīdiem jaunveidojumiem (stāvoklis pirms B šūnu akūtas limfoblastiskas leikozes [ALL], T šūnu ALL un T šūnu limfoblastiska limfoma [LL]). Efektīvai indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai bija trīs fāzes. Bortezomibs tika ievadīts tikai 1. un 2. fāzē, lai nepieļautu iespējamu 3. fāzē vienlaikus lietoto zāļu toksicitātes izpausmju pārklāšanos.

1. fāzes beigās tika vērtēta pilnīga atbildreakcija (*complete response*, CR). 67 % pacientu ar B-ALL, kam recidīvs bija 18 mēnešu laikā pēc diagnozes noteikšanas (n = 27), iestājās CR (95 % TI: 46, 84); 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 44 % pacientu (95 % TI: 26, 62). 79 % pacientu, kam recidīvs bija 18-36 mēnešus pēc diagnozes noteikšanas (n = 33) iestājās CR (95 % TI: 61, 91) un 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 73 % (95 % TI: 54, 85). 68 % pacientu, kam bija pirmais akūtas limfoblastiskas T šūnu leikozes recidīvs [n = 22], iestājās CR (95 % TI 45, 86), un 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 67 % pacientu (95 % TI 42, 83). Tiek uzskatīts, ka uz ziņotiem efektivitātes datiem nevar balstīt secinājumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Drošuma vērtēšanai tika iekļauti 140 pacienti, kam bija akūta vai hroniska limfoblastiska leikoze. Viņu vecuma mediāna bija 10 gadi (1-26). Pēc tam, kad bērniem paredzētā standartaprūpes fona shēma ķīmijterapijai pret stāvokli pirms akūtas B šūnu ALL bija papildināta ar bortezomibu, netika atklātas jaunas ar drošumu saistītas problēmas. Šajā pētījumā terapijas 1. fāzē pēc bortezomibu saturošas shēmas izmantošanas salīdzinājumā ar vēsturiskajā kontroles pētījumā izmantoto shēmu biežāk novērotās  $\geq 3$ . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija perifēriska sensoriska neiropātija (3 % pret 0 %), ileuss (2,1 % pret 0 %) un hipoksija (8 % pret 2 %). Šajā pētījumā netika iegūta informācija par perifēriskās neiropātijas iespējamajām sekām vai izžušanas sastopamību. Biežāk tika novērotas arī infekcijas kopā ar  $\geq 3$ . pakāpes neitropēniju (24 % pret 19 % 1. fāzē un 22 % pret 11 % 2. fāzē), ALAT līmeņa paaugstināšanās (17 % pret 8 % 2. fāzē), hipokaliēmija (18 % pret 6 % 1. fāzē un 21 % pret 12 % 2. fāzē) un hiponatriēmija (12 % pret 5 % 1. fāzē un 4 % pret 0 % 2. fāzē).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> zāļu intravenozas bolus injekcijas 11 pacientiem ar multiplo mielomu un kreatinīna klīrensu virs 50 ml/min bortezomiba pirmās devas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija attiecīgi 57 un 112 ng/ml. Sekojošajām devām vidējā novērotā maksimālā koncentrācija plazmā bija no 67 līdz 106 ng/ml 1,0 mg/m<sup>2</sup> devai un 89 līdz 120 ng/ml 1,3 mg/m<sup>2</sup> devai.

### Izkliede

Vidējais bortezomiba izklijes tilpums (V<sub>d</sub>) pēc 1,0 mg/m<sup>2</sup> vai 1,3 mg/m<sup>2</sup> vienreizējas vai atkārtotas devas intravenozas ievadīšanas pacientiem ar multiplo mielomu bija robežās no 1659 litriem līdz 3294 litriem. Tas liecina, ka bortezomibs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomiba koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā bija vidēji 82,9 %. Bortezomiba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nebija atkarīga no koncentrācijas.

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un cilvēka cDNS izdalītajiem citohroma P450

izozīmiem liecina, ka bortezomibs galvenokārt tiek metabolizēts, oksidējoties ar citohroma P450 enzīmu 3A4, 2C19 un 1A2 palīdzību. Galvenais metabolisma ceļš ir deboronācija divos deboronētos metabolītos, kas pēc tam tiek pakļauti hidroksilācijai, veidojot dažādus metabolītus. Deboronētie bortezomiba metabolīti nav aktīvi kā 26S proteasomu inhibitori.

#### Eliminācija

Bortezomiba vidējais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) pēc vairākām devām bija robežās no 40 līdz 193 stundām. Bortezomibs izdalās daudz ātrāk pēc pirmās devas nekā pēc sekojošajām devām. Devām 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> vidējais kopējais organisma klirens pēc pirmās devas bija 102 un 112 l/stundā, un pēc sekojošajām devām bija robežās no 15 līdz 32 l/stundā un 18 līdz 32 l/stundā attiecīgi 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> devām.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bortezomiba farmakokinētiku vērtēja I fāzes pētījumā pirmā ārstēšanas cikla laikā, iekļaujot 61 pacientu galvenokārt ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un lietojot bortezomiba devas robežās no 0,5 līdz 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja atbilstoši devai normalizēto bortezomiba AUC. Tomēr atbilstoši devai normalizētās vidējās AUC vērtības pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bija palielinātas par aptuveni 60 %. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot mazāku sākuma devu, un šie pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu, 6. tabulu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Farmakokinētikas pētījums tika veikts pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, kuri tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klirensam (KrKl) šādās grupās: normāls (KrKl  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), nedaudz izmainīts (KrKl = 40 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), vidēji smagi izmainīts (KrKl = 20 – 39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) un smagi traucējumi (KrKl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Pētījumā tika iekļauta arī pacientu grupa, kuriem veica dialīzi un kuri pēc dialīzes saņēma zāļu devu (n = 8). Pacientiem tika intravenozi ievadīts bortezomibs 0,7 – 1,3 mg/m<sup>2</sup> divas reizes nedēļā. Bortezomiba iedarbība (ar devu normalizēta AUC un C<sub>max</sub>) bija līdzīga visās grupās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Vecums*

Bortezomiba farmakokinētika tika vērtēta pēc divas reizes dienā intravenozu bolus injekciju veidā ievadītu 1,3 mg/m<sup>2</sup> devu lietošanas 2–16 gadus veciem bērniem (n = 104) ar akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) vai akūtu mieloīdu leikozi (AML). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, bortezomiba klirens paātrinājās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL). Ģeometriski vidējais (% CV) klirens bija 7,79 (25 %) l/h/m<sup>2</sup>, izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 834 (39 %) l/m<sup>2</sup>, un eliminācijas pusperiods bija 100 (44 %) stundas. Pēc ĶVL ietekmes korekcijas citiem demogrāfiskajiem parametriem nebija raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz bortezomiba klirensu. Pēc ĶVL normalizētais bortezomiba klirens bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam klirensam.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Hromosomu aberāciju analīzē *in vitro*, izmantojot Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnas, koncentrācijā 3,125 μg/ml, kas bija mazākā izvērtētā koncentrācija, bortezomibam novēroja pozitīvu klastogēnisko aktivitāti (strukturālas hromosomu aberācijas). Mutagenitātes testos *in vitro* (Eimsa tests) un mikrokodolu testā pelēm *in vivo* bortezomibam nebija genotoksiskas iedarbības.

Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem, lietojot mātītei toksiskas devas, novēroja embrio-fetālu letalitāti; devās, kas bija mazākas par mātītei toksisko devu, tiešu embrio-fetālo toksicitāti nekonstatēja. Fertilitātes pētījumi netika veikti, bet vispārējo toksicitātes pētījumu ietvaros vērtēja reproduktīvos audus. Sešu mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja ģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomibs potenciāli ietekmē vīriešu un sievietes auglību. Peri- un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Multicikliskos vispārējās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kā rezultātā novēroja vemšanu un/vai caureju; hematopoētiskā un limfātiskā sistēma, kur novēroja citopēniju perifērās asinīs un limfoīdo audu atrofiju, kaulu smadzeņu hematopoētisko šūnu samazināšanos; perifēriskā neiropātija (novēroja pērtiķiem, pelēm un suņiem), ieskaitot sensorisko nervu aksonu bojājumus; un nelielas izmaiņas nierēs. Pārtraucot terapiju, izmaiņas visos minētajos mērķa orgānos izzuda daļēji vai pilnībā.

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, bortezumība izkļūšana cauri hematoencefāliskai barjerai ir ierobežota, ja vispār iespējama. Šo datu nozīmība attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar pērtiķiem un suņiem konstatēja, ka intravenozas, aptuveni divas līdz trīs reizes lielākas devas ievadīšana nekā klīniski ieteicams uz mg/m<sup>2</sup> bija saistīta ar sirds ritma paātrināšanos, kontraktilitātes samazināšanos, hipotensiju un nāvi. Suņiem sirds kontraktilitātes samazināšanos un hipotensiju varēja novērst ar akūtu pozitīvo inotropisko vai presoro līdzekļu ievadīšanu. Bez tam pētījumos ar suņiem novēroja nelielu koriģētā QT intervāla pagarināšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

2 gadi

Pagatavots šķīdums

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijās 1 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

—

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

5 ml caurspīdīgs I klases stikla flakons ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zāļu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 1 mg bortezumība.

Flakons ir ievietots iepakojumā, kas sastāv no pamatnes un pārklājuma. Katrs iepakojums satur vienu flakonu vienreizējai lietošanai.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

### Vispārīgi piesardzības pasākumi

Bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot bortezomību, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

Rīkojoties ar bortezomību, stingri jāievēro **aseptikas principi**, jo šīs zāles nesatur konservantu.

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomība nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, kamēr Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomību nedrīkst lietot intratekāli.

### Norādījumi par pagatavošanu

Bortezomību jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

Katra 5 ml Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs uzmanīgi jāizšķīdina 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci, neizņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst mazāk nekā 2 minūtēs. Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežas no 4 līdz 7.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

### Iznīcināšana

Bortezomibs paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/19/1397/002

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 14. novembris.

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā) (*Bortezomibum*).

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma subkutānai injekcijai satur 2,5 mg bortezomiba.

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris vai masa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bortezomibs kā monoterapija vai kombinācijā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu vai deksametazonu ir indicēts progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu un kuriem jau izdarīta asinsrades cilmes šūnu transplantācija vai kuri asinsrades cilmes šūnu transplantācijai nav piemēroti.

Bortezomibs kombinācijā ar melfalānu un prednizonu indicēts pieaugušo pacientu ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu ārstēšanai, ja ķīmijterapija lielās devās ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota.

Bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu vai ar deksametazonu un talidomīdu indicēts indukcijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un kuri ir piemēroti lielu devu ķīmijterapijai un asinsrades cilmes šūnu transplantācijai.

Bortezomibs kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu ir indicēts iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Bortezomiba terapija jāuzsāk vēža slimnieku ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā, bet ievadīt bortezomibu ir atļauts veselības aprūpes speciālistam ar ķīmijterapeitisko līdzekļu lietošanas pieredzi. Bortezomiba izšķīdināšana jāveic veselības aprūpes speciālistam (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas progresējošas multiplās mielomas ārstēšanai (pacienti, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju)

#### *Monoterapija*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā sākuma devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, kas jāievada divas reizes nedēļā divas nedēļas ilgi 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8., un 11. dienā. Šis 3 nedēļu periods tiek uzskatīts par terapijas ciklu. Pēc pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanas pacientiem ir ieteicams saņemt divus bortezomiba ciklus. Arī pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija, bet kuri nesasniedz pilnīgu remisiju, iesaka kopumā saņemt 8 bortezomiba terapijas ciklus. Starp divām secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

#### *Devas pielāgošana terapijas laikā un atsākot terapiju monoterapijas gadījumā*

Bortezomiba ārstēšana jāpārtrauc, konstatējot jebkādas 3. pakāpes nehematoloģiskas vai jebkādas 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes rašanos, izņemot neiropātiju, kā minēts zemāk (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tiklīdz toksicitātes simptomi izzūd, ārstēšanu ar bortezomibu var atsākt, par 25 % samazinot devu (1,3 mg/m<sup>2</sup> samazinot līdz 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> samazinot līdz 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Ja toksicitāte neizzūd vai atjaunojas pie mazākās devas, jāapsver bortezomiba lietošanas izbeigšana, ja vien ārstēšanas ieguvums nav acīmredzami pārkāps par risku.

#### *Neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija*

Pacienti, kuriem parādās ar bortezomibu saistītas neiropātiskas sāpes un/vai perifērā neiropātija, jāārstē, kā norādīts 1. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientus ar iepriekš esošu smagu neiropātiju var ārstēt ar bortezomibu tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu izvērtēšanas.

*1. tabula. Ieteicamā\* devas pielāgošana ar bortezomibu saistītās neiropātijas gadījumā.*

<b>Neiropātijas smagums</b>	<b>Devas pielāgošana</b>
1. pakāpe (asimptomātiska; dziļo cīpslu refleksu zudums vai parestēzija) bez sāpēm vai funkcijas zuduma	Nav nepieciešama
1. pakāpe ar sāpēm vai 2. pakāpe (vidēji smagi simptomi; ierobežo svarīgākās ikdienas aktivitātes (IA)**)	Samazināt bortezomibu līdz 1,0 mg/m <sup>2</sup> vai mainīt bortezomiba terapijas shēmu uz 1,3 mg/m <sup>2</sup> reizi nedēļā
2. pakāpe ar sāpēm vai 3. pakāpe (smagi simptomi; ierobežo ar pašaprūpi saistītās IA***)	Pārtraukt bortezomiba terapiju līdz toksicitātes simptomu izzušanai. Kad toksicitāte izzūd, atsākt bortezomiba terapiju un samazināt devu līdz 0,7 mg/m <sup>2</sup> vienu reizi nedēļā.
4. pakāpe (dzīvībai bīstamas sekas; indicēta steidzama iejaukšanās) un/vai smaga autonomā neiropātija	Pārtraukt bortezomiba terapiju

\* Pamatojas uz devas pielāgošanu multiplās mielomas II un III fāzes pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzi. Dalījums pakāpēs pamatojas uz *NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0*.

\*\* *Svarīgākās IA*: attiecas uz ēst gatavošanu, pārtikas vai apģērba iegādi, tālruņa lietošanu, naudas līdzekļu pārvaldīšanu u.c.

\*\*\* *Ar pašaprūpi saistītās IA*: attiecas uz mazgāšanos, apģērbšanos un noģērbšanos, patstāvīgu ēšanu, tualetes lietošanu, zāļu lietošanu un gultas klāšanu.

#### *Kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divu nedēļu garumā 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Pegilētu liposomālo doksorubicīnu ievada devā 30 mg/m<sup>2</sup> 4. dienā Bortezomib Fresenius Kabi terapijas cikla 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā pēc bortezomiba injekcijas.

Var lietot līdz 8 šādas kombinētās terapijas cikliem, kamēr vien pacientam nav konstatējama slimības progresēšana un ārstēšana ir panesama. Pacientiem, kuriem tiek panākta pilnīga atbildes reakcija, ārstēšanu var turpināt vismaz 2 ciklu garumā pēc pirmā pierādījuma par pilnīgu atbildes reakciju, pat

ja tādā gadījumā nepieciešami vairāk nekā 8 cikli. Arī pacientiem, kuriem pēc 8 cikliem turpinās paraproteīna koncentrācijas pazemināšanās, terapiju var turpināt, kamēr vien ārstēšana ir panesama un saglabājas atbildes reakcija.

Papildu informāciju par pegilētu liposomālo doksorubicīnu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

#### *Kombinācija ar deksametazonu*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divu nedēļu garumā 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šādu 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto perorāli 20 mg devā bortezomiba ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā. Pacientiem, kuriem pēc 4 šādas kombinētas terapijas cikliem ir panākta atbildes reakcija vai slimības stabilizācija, var turpināt lietot tādu pašu kombināciju maksimāli 4 papildu ciklus.

Papildu informāciju par deksametazonu skatīt attiecīgajā zāļu aprakstā.

#### *Devas pielāgošana kombinētās terapijas gadījumā pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu*

Informāciju par bortezomiba devas pielāgošanu kombinētās terapijas gadījumā lūdzam skatīt iepriekš, sadaļā par monoterapiju sniegtajās norādēs par devas pielāgošanu.

#### Lietošana iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

##### *Kombinēta terapija ar melfalānu un prednizonu*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozi vai subkutāni kombinācijā ar perorālu melfalānu un perorālu prednizonu, kā norādīts 2. tabulā. Par vienu ārstēšanas ciklu uzskata 6 nedēļas ilgu laika posmu. 1. – 4. ciklā bortezomibu ievada divas reizes nedēļā 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā. 5. – 9. ciklā bortezomibu ievada vienu reizi nedēļā 1., 8., 22. un 29. dienā. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam. Melfalāns un prednizons jālieto iekšķīgi katra bortezomiba terapijas cikla pirmajā nedēļā 1., 2., 3., un 4. dienā.

Nepieciešami deviņi šādas kombinētās terapijas cikli.

*2. tabula. Ieteicamās bortezomiba devas, lietojot kombinācijā ar melfalānu un prednizonu*

<b>Bortezomibs divas reizes nedēļā (1. – 4. cikls)</b>												
<b>Nedēļa</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	--	--	4. diena	8. diena	11. diena	miera periods	22. diena	25. diena	29. diena	32. diena	miera periods
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	--	miera periods	--	--	--	--	miera periods
<b>Bortezomibs vienu reizi nedēļā (5. – 9. cikls)</b>												
<b>Nedēļa</b>	<b>1</b>				<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>		<b>6</b>		
B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	--	--	--	8. diena	miera periods	22. diena	29. diena		miera periods		
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	--	miera periods	--	--		miera periods		

B = bortezomibs; M = melfalāns, P = prednizons

#### *Devu pielāgošana ārstēšanas laikā un ārstēšanas atsākšana kombinētās terapijas gadījumā ar melfalānu un prednizonu*

Pirms jauna ārstēšanas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt  $\geq 70 \times 10^9/l$  un absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam jābūt  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ;
- nehematoloģiskai toksicitātei jāatgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim.

3. tabula. Devas pielāgošana turpmāko bortezomība kombinācijā ar melfalānu un prednizonu ciklu laikā

Toksicitāte	Devas maiņa vai lietošanas atlikšana
<p><i>Hematoloģiska toksicitāte cikla laikā:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ja iepriekšējā ciklā novērota ilgstoša 4. pakāpes neutropēnija vai trombocitopēnija, vai trombocitopēnija ar asiņošanu</li> </ul>	Apsvērt melfalāna devas samazināšanu par 25 % nākamajā ciklā.
<ul style="list-style-type: none"> <li>ja bortezomība ievadīšanas dienā (izņemot 1. dienā) trombocītu skaits <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> vai ANS <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math></li> </ul>	Bortezomība terapija jāpārtrauc
<ul style="list-style-type: none"> <li>ja vairākas bortezomība devas ciklā ir izlaistas (<math>\geq 3</math> devas, lietojot divas reizes nedēļā, vai <math>\geq 2</math> devas, lietojot vienu reizi nedēļā)</li> </ul>	Bortezomība deva jāsamazina par 1 devas līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz $1 \text{ mg/m}^2$ vai no $1 \text{ mg/m}^2$ līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
<p><i>Nehematoloģiskas toksicitātes pakāpe <math>\geq 3</math></i></p>	Bortezomība terapiju pārtrauc, līdz toksicitātes simptomi atgriežas līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim. Pēc tam bortezomība lietošanu var atsākt devā, kas mazāka par vienu līmeni (no $1,3 \text{ mg/m}^2$ līdz $1 \text{ mg/m}^2$ vai no $1 \text{ mg/m}^2$ līdz $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Ar bortezomība lietošanu saistītu neiropātisku sāpju un/vai perifēriskas neiropātijas gadījumā bortezomība lietošanu pārtrauc un/vai maina, kā norādīts 1. tabulā

Papildus informāciju par melfalānu un prednizonu skatīt atbilstošajā zāļu aprakstā.

Devas iepriekš neārstētiem pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (indukcijas terapija)

*Kombinēta terapija ar deksametazonu*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteiktā devā  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo 3 nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām secīgām bortezomība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam. Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg bortezomība ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Nepieciešami četri šādi kombinētās terapijas cikli.

*Kombinēta terapija ar deksametazonu un talidomīdu*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteiktā devā –  $1,3 \text{ mg/m}^2$  ķermeņa virsmas laukuma – divreiz nedēļā divas nedēļas 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Šo četru nedēļu periodu uzskata par ārstēšanas ciklu. Starp divām secīgām bortezomība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Deksametazonu lieto iekšķīgi pa 40 mg bortezomība ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Talidomīdu lieto iekšķīgi pa 50 mg dienā 1.–14. dienā, un, ja devai ir laba panesamība, to pēc tam (15.–28. dienā) palielina līdz 100 mg dienā. Pēc tam, sākot no 2. cikla, to var palielināt līdz 200 mg dienā (skatīt 4. tabulu).

Nepieciešami četri šādi kombinētās terapijas cikli. Pacientiem ar vismaz daļēju atbildes reakciju ieteicams saņemt 2 papildu ciklus.

4. tabula. Bortezomiba lietošana kombinētā terapijā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuri ir piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai

B+ Dx	1.–4. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	
	B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	
Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-		
B+Dx+T	1. cikls				
	Nedēļa	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 50 mg	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	-	-
	T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-	
	2.–4. cikls <sup>b</sup>				
	B (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	1. un 4. diena	8. un 11. diena	Miera periods	Miera periods
	T 200 mg <sup>a</sup>	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā	Vienreiz dienā
	Dx 40 mg	1., 2, 3., un 4. diena	8., 9., 10. un 11. diena	-	-

B = bortezomibs; Dx = deksametazons; T = talidomīds

<sup>a</sup> 1. cikla 3. nedēļā talidomīda deva līdz 100 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 50 mg liela deva, un, sākot no 2. cikla, deva līdz 200 mg jāpalielina tikai tad, ja ir bijusi panesama 100 mg liela deva.

<sup>b</sup> Līdz 6 cikliem var nozīmēt pacientiem, kuriem pēc 4 cikliem bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija.

*Devas pielāgošana pacientiem, kuri ir piemēroti transplantācijai*

Informāciju par bortezomiba devas pielāgošanu skatīt monoterapijas devas pielāgošanas vadlīnijās. Turklāt, lietojot bortezomibu kombinācijā ar citām ķīmijterapijas zālēm, jāapsver atbilstošas šo zāļu devas samazināšanas nepieciešamība, ja rodas toksicitāte – saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā.

Devas pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu (MŠL)

*Kombinēta terapija ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP)*

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg un 3,5 mg pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā ieteicamā devā pa 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā divas nedēļas 1., 4., 8. un 11. dienā, kam seko 10 dienu pārtraukums no 12. līdz 21. dienai. Šis trīs nedēļu periods tiek uzskatīts par terapijas ciklu. Ieteicami seši bortezomiba cikli, lai gan pacientiem, kuriem atbildes reakcija pirmo reizi dokumentēta 6. ciklā, papildus var veikt vēl divus bortezomiba ciklus. Starp secīgām bortezomiba devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

Katra bortezomiba 3 nedēļu cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju jāievada šādas zāles: rituksimabu 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīdu 750 mg/m<sup>2</sup> un doksorubicīnu 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednizons tiek lietots iekšķīgi 100 mg/m<sup>2</sup> katra bortezomiba terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

*Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu*

Pirms nākamā terapijas cikla uzsākšanas:

- trombocītu skaitam jābūt  $\geq 100\ 000$  šūnas/ $\mu$ l, bet absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (ANS) jābūt  $\geq 1\ 500$  šūnas/ $\mu$ l;
- pacientiem ar infiltrāciju kaulu smadzenēs vai liesas sekvestrāciju trombocītu skaitam jābūt  $\geq 75\ 000$  šūnas/ $\mu$ l;
- hemoglobīna līmenim jābūt  $\geq 8$  g/dl;
- nehematoloģiskām toksiskām reakcijām jābūt samazinātām līdz 1. pakāpei vai stāvoklim pirms terapijas.

Ja pacientam rodas jebkāda  $\geq 3$ . pakāpes ar bortezomibu saistīta nehematoloģiska toksicitāte (izņemot neiropātiju) vai  $\geq 3$ . pakāpes hematoloģiska toksicitāte, bortezomiba terapija jāatliek (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Informāciju par devas pielāgošanu skatīt turpmāk 5. tabulā.

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošus faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana. Trombocitopēnijas terapijā var apsvērt trombocītu transfūziju, ja tas ir klīniski piemēroti.

5. tabula. Devas pielāgošana terapijas laikā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu

Toksicitāte	Devas pielāgošana vai atlikšana
<i>Hematoloģiska toksicitāte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math>. pakāpes neitropēnija ar drudzi, 4. pakāpes neitropēnija, kas ilgst vairāk nekā 7 dienas, trombocītu skaits ir <math>&lt; 10\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	Bortezomiba terapija jāatliek uz laiku līdz 2 nedēļām, līdz pacienta ANS ir $\geq 750$ šūnas/ $\mu\text{l}$ un trombocītu skaits ir $\geq 25000$ šūnas/ $\mu\text{l}$ . <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ja pēc bortezomiba ievadīšanas atlikšanas toksicitāte nesamazinās līdz iepriekš norādītajai pakāpei, bortezomiba lietošana jāpārtrauc pavisam.</li> <li>- Ja toksicitāte samazinās, t.i., pacienta ANS ir <math>\geq 750</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math> un trombocītu skaits ir <math>\geq 25\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math>, bortezomiba ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu līmeni (no <math>1,3\text{ mg/m}^2</math> līdz <math>1\text{ mg/m}^2</math> vai no <math>1\text{ mg/m}^2</math> līdz <math>0,7\text{ mg/m}^2</math>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja bortezomiba ievadīšanas dienā (kas nav cikla 1. diena) trombocītu skaits ir <math>&lt; 25\,000</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math> vai ANS ir <math>&lt; 750</math> šūnas/<math>\mu\text{l}</math></li> </ul>	Bortezomiba terapija ir jāatliek.
<i><math>\geq 3</math>. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ko uzskata par saistītu ar bortezomibu</i>	Bortezomiba terapija jāatliek, līdz toksicitātes simptomi ir samazinājušies līdz 2. vai mazākai pakāpei. Tad bortezomiba ievadīšanu var atsākt devā, kas samazināta par vienu devas pakāpi (no $1,3\text{ mg/m}^2$ līdz $1\text{ mg/m}^2$ vai no $1\text{ mg/m}^2$ līdz $0,7\text{ mg/m}^2$ ). Ja pacientam ir ar bortezomiba saistītas neiropatiskas sāpes un/vai perifēriska neiropatija, bortezomiba ievadīšana jāatliek un/vai tā deva jāmaina, kā norādīts 1. tabulā.

Turklāt gadījumos, kad bortezomibu lieto kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, toksicitātes gadījumā jāapsver atbilstoša šo zāļu devas samazināšana atbilstoši to zāļu aprakstā sniegtajiem ieteikumiem.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pierādījumu, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību par 65 gadiem vecākiem pacientiem ar multiplo mielomu vai mantijas šūnu limfomu, nav.

Pētījumu par bortezomiba lietošanu gados vecākiem pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuriem ir piemērota lielu devu ķīmijterapija un asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav. Tāpēc šai pacientu grupai nevar sniegt ieteikumus par devām.

Pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu mantijas šūnu limfomu 42,9 % un 10,4 % pacientu, kas saņēma bortezomibu, bija attiecīgi 65-74 gadi un  $\geq 75$  gadi. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija sliktāka abu shēmu – BR-CAP un R-CHOP – panesamība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama un tie jāārstē ar ieteicamo devu. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bortezomiba lietošana jāsāk ar samazinātu devu  $0,7\text{ mg/m}^2$  injekcijā pirmajā ārstēšanas ciklā un pēc tam, ņemot vērā zāļu panesamību, var apsvērt devas palielināšanu līdz  $1,0\text{ mg/m}^2$  vai turpmāku devas samazināšanu līdz  $0,5\text{ mg/m}^2$  (skatīt 6. tabulu un 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

6. tabula. Ieteicamā bortezomība sākuma devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumu smaguma pakāpe*	Bilirubīna līmenis	SGOT (ASAT) līmenis	Sākuma devas pielāgošana
Viegli traucējumi	≤ 1,0x ANR	> ANR	Nav nepieciešama
	> 1,0x-1,5x ANR	Jebkāds	Nav nepieciešama
Vidēji smagi traucējumi	> 1,5x-3x ANR	Jebkāds	Samazināt bortezomība devu līdz 0,7 mg/m <sup>2</sup> pirmajā ārstēšanas ciklā. Apsvērt devas palielināšanu līdz 1,0 mg/m <sup>2</sup> vai turpmāku devas samazināšanu līdz 0,5 mg/m <sup>2</sup> turpmākos ciklos, ņemot vērā, kā pacients zāles panes.
Smagi traucējumi	> 3x ANR	Jebkāds	

Saīsinājumi: SGOT = seruma glutamātoksalacetiltransamināze;

ASAT = aspartāta aminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža.

\* Pamatojoties uz NCI orgānu darbības traucējumu pētījumu darba grupas klasifikāciju aknu darbības traucējumu (vieglu, vidēji smagu, smagu) klasifikācijai.

#### Nieru darbības traucējumi

Bortezomība farmakokinētika pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL] > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) netiek ieteikta, tādēļ šiem pacientiem nav jāpielāgo deva. Nav zināms, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (KrKL < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tiek ieteikta bortezomība farmakokinētika. Tā kā dialīze var samazināt bortezomība koncentrāciju, bortezomību jālieto pēc dialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Bortezomība drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams tikai intravenozai ievadīšanai.

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir pieejams intravenozai vai subkutānai ievadīšanai.

Bortezomību nedrīkst ievadīt citādi. Intratekālas ievadīšanas rezultātā ir iestājusies nāve.

#### Intravenoza injekcija

Pagatavoto bortezomība šķīdumu ievada 3 – 5 sekunžu ilgās intravenozas bolus injekcijas veidā caur perifēro vai centrālo katetru, ko pēc tam izskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Starp secīgi lietotām bortezomība devām jābūt vismaz 72 stundu starplaikam.

#### Subkutāna injekcija

Pagatavoto bortezomība šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēdera priekšējā sienā (labajā vai kreisajā pusē). Šķīdums jāievada subkutāni 45–90° leņķī. Nākamajās injicēšanas reizēs injekcijas vietas jāmaina.

Ja pēc bortezomība subkutānas injekcijas rodas lokāla reakcija injekcijas vietā, ieteicams vai nu subkutāni ievadīt mazāk koncentrētu bortezomība šķīdumu (bortezomību jāatskaidā līdz 1 mg/ml,

nevis 2,5 mg/ml), vai arī pāriet uz intravenozu injicēšanu.

Lietojot bortezomibu kombinācijā ar citām zālēm, norādījumus par to lietošanu skatīt šo zāļu aprakstā.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, boru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Akūta difūza infiltratīva plaušu un perikarda slimība.

Ja bortezomibu lieto kombinācijā ar citām zālēm, citas kontrindikācijas skatīt attiecīgajos zāļu aprakstos.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja bortezomibu lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms bortezomiba lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar attiecīgajiem zāļu aprakstiem. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un nepieciešamības gadījumos arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt 4.6. apakšpunktu).

##### Intratekāla lietošana

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, kamēr Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomibu nedrīkst lietot intratekāli.

##### Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Bortezomiba terapijas laikā ļoti bieži novēro kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, tai skaitā sliktu dūšu, caureju, vemšanu un aizcietējumu. Retākos gadījumos ziņots par ileusa gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacienti, kuriem novēro aizcietējumu, rūpīgi jānovēro.

##### Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži saistīta ar hematoloģisko toksicitāti (trombocitopēniju, neitropēniju un anēmiju). Pētījumos pacientiem ar recidivējušu multiplo mielomu, kuri tika ārstēti ar bortezomibu, un pacientiem ar iepriekš neārstētu MŠL, kuri tika ārstēti ar bortezomibu kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), viena no biežākām hematoloģiskajām toksicitātēm bija pārejoša trombocitopēnija. Vismazākais trombocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. Pierādījumu par kumulatīvo trombocitopēniju nav. Vidējais noteiktais trombocītu skaita maksimālais samazinājums bija apmēram 40 % no sākotnējā rādītāja multiplās mielomas monoterapijas pētījumos un 50 % MŠL pētījumā. Pacientiem ar progresējošu mielomu trombocitopēnijas smagums bija saistīts ar trombocītu skaitu pirms terapijas: gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu < 75 000/μl, 90 % no 21 pacienta trombocītu skaits pētījuma laikā bija ≤ 25 000/μl, tai skaitā 14 % < 10 000/μl; turpretī gadījumos ar sākotnējo trombocītu skaitu > 75 000/μl, tikai 14 % no 309 pacientiem pētījuma laikā trombocītu skaits bija ≤ 25 000/μl.

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) bortezomiba terapijas grupā (BR-CAP) ≥ 3. pakāpes trombocitopēnijas sastopamība bija lielāka nekā bortezomiba nesaturētās shēmas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons [R-CHOP]) (attiecīgi 56,7 % un 5,8 %). Abās terapijas grupās kopējais jebkādas pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (6,3 % BR-CAP grupā un 5,0 % R-CHOP grupā) un vismaz 3. pakāpes asiņošanas epizožu sastopamība (BR-CAP: 4 pacientiem [1,7 %]; R-CHOP: 3 pacientiem [1,2 %])) bija līdzīga. BR-CAP grupā trombocītu masas transfūzija tika veikta 22,5 % pacientu, bet R-CHOP grupā – 2,9 % pacientu.

Saistībā ar bortezomiba terapiju ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta asiņošanu un intracerebrālu asiņošanu. Tāpēc trombocītu skaits jānosaka pirms katras bortezomiba devas. Terapija ar bortezomibu jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir mazāks par 25 000/μl, vai, lietojot kombinācijā ar melfalānu un



prednizonu, ja trombocītu skaits ir  $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$  (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē terapijas sagaidāmās labvēlīgās ietekmes un iespējamā riska attiecība, it īpaši vidēji smagas līdz smagas trombocitopēnijas un asiņošanas riska gadījumā.

Bortezomiba terapijas laikā regulāri jānosaka pilna asins aina ar leikocītu formulu, ieskaitot trombocītus. Jāapsver trombocītu transfūzija, ja tas ir klīniski piemēroti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar MŠL tika novērota pārejoša neitropēnija, kas terapijas ciklu starplaikā bija atgriezeniska, un nebija pierādījumu par kumulatīvu neitropēniju. Vismazākais neitrofilo leikocītu skaits bija katra bortezomiba terapijas cikla 11. dienā, un parasti līdz nākamajam ciklam to skaits atjaunojās līdz sākotnējam skaitam. LYM-3002 pētījumā koloniju stimulējošo faktoru balstterapiju nozīmēja 78 % pacientu BR-CAP grupā un 61 % pacientu R-CHOP grupā. Tā kā pacientiem ar neitropēniju ir paaugstināts infekciju risks, viņi ir jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāsāk terapija. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var ievadīt granulocītu koloniju stimulējošos faktorus atbilstoši vietējai standarta praksei. Ja atkārtoti aizkavējas ciklu ievadīšana, jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošo faktoru lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Herpes zoster vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kurus ārstē ar bortezomību, ieteicama pretvīrusu profilakse. III fāzes pētījumā pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplu mielomu *herpes zoster* reaktivācijas kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar bortezomību +melfalānu+prednizonu, bija lielāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar melfalānu+prednizonu (attiecīgi 14 %, salīdzinot ar 4 %).

Pacientiem ar MŠL (LYM-3002 pētījums) *herpes zoster* infekcijas sastopamība bija 6,7 % BR-CAP grupā un 1,2 % R-CHOP grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### B vīrushepatīta (HBV) reaktivācija un infekcija

Lietojot rituksimabu kombinācijā ar bortezomību, pacientiem ar HBV infekcijas risku pirms terapijas uzsākšanas vienmēr ir jāveic HBV skrīnings. Rituksimaba un bortezomiba kombinētās terapijas laikā un pēc tās uzmanīgi jānovēro, vai B vīrushepatīta nēsātājiem un pacientiem, kuriem anamnēzē ir B hepatīts, nerodas aktīvas HBV infekcijas klīniskās un laboratoriskās pazīmes. Jāapsver profilaktiska pretvīrusu terapija. Sīkāku informāciju skatīt rituksimaba zāļu aprakstā.

#### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Ziņots, ka ar bortezomību ārstētiem pacientiem novēroti ļoti reti nezināmas izcelsmes Džona Kaningema (JC) vīrusa infekcijas gadījumi, kuru dēļ radās PML un iestājās nāve. Pacientiem, kuriem diagnosticēta PML, iepriekš vai vienlaikus tika veikta imūnsupresīva terapija. Lielāko daļu PML gadījumu diagnosticēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās bortezomiba devas saņemšanas. CNS traucējumu diferenciāldiagnostikas ietvaros pacienti regulāri jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas vai nepaasinās neiroloģiski simptomi vai pazīmes, kas var liecināt par PML. Ja ir aizdomas par PML diagnozi, pacienti jānosūta pie PML speciālista un jāsāk atbilstoši PML diagnostikas pasākumi. Ja noteikta PML diagnoze, bortezomiba lietošana jāpārtrauc.

#### Perifēriskā neiropātija

Ārstēšana ar bortezomību ļoti bieži ir saistīta ar perifērisko neiropātiju, kas pārsvarā ir sensoriskā tipa. Tomēr ir novēroti arī smagi motoriskās neiropātijas gadījumi ar sensorisko perifērisko neiropātiju vai bez tās.

Perifēriskās neiropātijas biežums palielinās terapijas sākumā, maksimālo līmeni sasniedzot 5. cikla laikā.

Ieteicams rūpīgi novērot neiropātijas simptomu parādīšanos pacientiem, piemēram, dedzinoša sajūta, hiperestēzija, hipoestēzija, parestēzija, diskomforts, neiropātiskas sāpes vai vājums.

III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi un subkutāni ievadītu bortezomību,  $\geq 2$ . pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumu sastopamība bija 24 % subkutānu injekciju grupā un 41 % intravenozu injekciju grupā ( $p=0,0124$ ).  $\geq 3$ . pakāpes perifēriskā neiropātija radās 6 % pacientu subkutānas terapijas grupā, salīdzinot ar 16% pacientu intravenozas terapijas grupā ( $p=0,0264$ ).

Jebkādas pakāpes perifēriskās neiropātijas sastopamība, lietojot bortezomību intravenozi, vēsturiskajos pētījumos ar intravenozi ievadītu bortezomību bija mazāka nekā pētījumā MMY-3021.

Pacientiem ar perifēriskās neiropātijas simptomu parādīšanos vai stāvokļa pasliktināšanos jāizvērtē neiroloģiskais stāvoklis, un var būt nepieciešams mainīt bortezomība devu vai terapijas shēmu, vai arī pāriet uz subkutānu ievadīšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neiropātija tika kontrolēta ar uzturošu terapiju un cita veida ārstēšanu.

Pacientiem, kuri saņem bortezomību kombinācijā ar zālēm, kas, kā zināms, izraisa neiropātiju (piemēram, talidomīdu), jāapsver nepieciešamība agrīni un regulāri kontrolēt, vai neparādās ar ārstēšanu saistītas neiropātijas simptomi, veicot neiroloģiskus izmeklējumus, kā arī nepieciešamības gadījumā atbilstoši jāsamazina deva vai jāpārtrauc ārstēšana.

Bez perifēriskās neiropātijas iespējama autonomās neiropātijas ietekme uz atsevišķām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, posturālu hipotensiju un smagiem aizcietējumiem ar ileusu. Informācija par autonomo neiropātiju un tās nozīmi šo nevēlamo blakusparādību attīstības procesā ir ierobežota.

### Krampji

Pacientiem, kuriem krampji vai epilepsija iepriekš nebija novēroti, ziņojumi par krampjiem bija reti. Ārstējot pacientus, kuriem ir jebkāds krampju risks, nepieciešama īpaša piesardzība.

### Hipotensija

Ārstēšana ar bortezomību bieži ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju. Vairums nevēlamo blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un tiek novērotas visu ārstēšanas laiku. Pacientiem, kuriem bortezomība (intravenozi injicēta) lietošanas laikā attīstījās ortostatiska hipotensija, pirms terapijas ar bortezomību ortostatisku hipotensiju nenovēroja. Vairumam pacientu ortostatiskā hipotensija bija jāārstē. Nelielai pacientu daļai ar ortostatisku hipotensiju novēroja sinkopi. Ortostatiska/posturāla hipotensija faktiski nebija saistīta ar bortezomība bolus infūziju. Šī procesa mehānisms nav zināms, lai gan autonomā neiropātija varētu būt viena no mehānisma sastāvdaļām. Autonomā neiropātija varētu būt saistīta ar bortezomību, vai arī bortezomibs var pasliktināt pamatslimību, piemēram, diabētisko vai amiloīdo neiropātiju. Piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar sinkopi anamnēzē, kuri lieto zāles, kas var izraisīt hipotensiju, kā arī pacientus, kuriem atkārtota caureja vai vemšana izraisījusi dehidratāciju. Ortostatiskas/posturālas hipotensijas novēršanai var pielāgot antihipertensīvo zāļu devu, veikt rehidratāciju vai nozīmēt minerālkortikosteroīdus un/vai simpatomimētiskus līdzekļus. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības gadījumā, ja parādās reibonis, apdullums vai ģībonis.

### Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (AMES)

Pacientiem, kuri saņem bortezomību, ir aprakstīts AMES. AMES ir reti sastopams, bieži atgriezenisks, strauji progresējošs neiroloģisks stāvoklis, kas var izpausties ar krampjiem, hipertensiju, galvassāpēm, letargiju, apjukumu un aklumu, kā arī citiem redzes un neiroloģiska rakstura traucējumiem. Diagnozes apstiprināšanai izmanto galvas smadzeņu attēldiagnostikas metodes, vislabāk – magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās AMES, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

### Sirds mazspēja

Bortezomība terapijas laikā ziņots par sastrēguma sirds mazspējas akūtu attīstību vai pasliktināšanos un/vai kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanos un/vai pasliktināšanos. Sirds mazspējas simptomu un pazīmju predisponējošais faktors var būt šķidruma aizture. Pacienti ar sirds slimības riska faktoriem vai esošu sirds slimību ir rūpīgi jānovēro.

### Elektrokardiogrāfiski izmeklējumi

Klīniskajos pētījumos tika novēroti atsevišķi QT-intervāla pagarināšanās gadījumi, kuru cēlonis netika noteikts.

### Pulmonāli traucējumi

Pacientiem, kuri lieto bortezomību, bijuši reti ziņojumi par nezināmas izcelsmes akūtām difūzām infiltratīvām plaušu slimībām, piemēram, pneimonītu, intersticiālu pneimoniju, plaušu infiltrātu un akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži no šiem gadījumiem bijuši

letāli. Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams krūškurvja rentgens, lai būtu atskaites punkts iespējamām, ar terapiju saistītam pulmonālām izmaiņām.

Jaunu vai esošu plaušu simptomu pasliktināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa) nekavējoties jāveic diagnostiski pasākumi un pacients atbilstoši jāārstē. Pirms turpināt bortezomība terapiju, jāizvērtē riska/ieguvuma attiecība.

Klīniskajos pētījumos divi pacienti (no diviem) ar akūtas mieloleikozes recidīvu, kuri saņēma lielu citarabīna devu (2 g/m<sup>2</sup> dienā) ar nepārtrauktu 24 stundu ilgu daunorubicīna un bortezomība infūziju, mira no ARDS terapijas kursa sākumā, un pētījums tika pārtraukts. Tādējādi, šis specifiskais kurss ar vienlaicīgu lielu citarabīna devu (2 g/m<sup>2</sup> dienā) un nepārtrauktu 24 stundu ilgu infūziju, nav ieteicams.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar multiplo mielomu bieži novēro ar nierēm saistītas komplikācijas. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Bortezomību metabolizē aknu enzīmi. Bortezomība iedarbība palielinās pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem; šie pacienti jāārstē ar samazinātām bortezomība devām un rūpīgi jānovēro, vai šiem pacientiem nerodas toksiska ietekme (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu reakcijas

Pacientiem ar nopietnām blakus slimībām un kuri vienlaicīgi saņēmuši terapiju ar bortezomību un citām zālēm reti novēroja aknu mazspēju. Citas ziņotās izmaiņas aknās bija aknu enzīmu paaugstināšanās, hiperbilirubinēmija un hepatīts. Šīs izmaiņas var novērst, pārtraucot bortezomība terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Audzēja sabrukšanas (audzēja līzes) sindroms

Tā kā bortezomībs ir citotoksisks līdzeklis un var ātri iznīcināt ļaundabīgas plazmas šūnas un MŠL šūnas, iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma komplikācijas. Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms ārstēšanas pastāv audzēja sabrukšanas sindroma attīstības risks. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi.

#### Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Pacienti, kuriem vienlaicīgi tiek ievadīts bortezomībs un spēcīgs CYP3A4 inhibitors, rūpīgi jānovēro. Gadījumos, kad bortezomību lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 vai CYP2C19 substrātiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), jābūt apstiprinātai normālai aknu funkcijai un jāievēro piesardzība.

#### Iespējamās ar imūnkompleksu saistītās reakcijas

Retākos gadījumos ziņots par iespējamām ar imūnkompleksu saistītām reakcijām, piemēram, seruma slimībai līdzīgām reakcijām, poliartrītu ar izsitumiem un proliferatīvu glomerulonefrītu. Ja parādās smagas reakcijas, bortezomība lietošana jāpārtrauc.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pētījumi *in vitro* liecina, ka bortezomībs ir vājš citohroma P450 (CYP) izoenzīmu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 inhibitors. Pamatojoties uz ierobežotu CYP2D6 iesaistīšanos (7 %) bortezomība metabolismā, nav sagaidāms, ka vājš CYP2D6 metabolizējošais fenotips varētu ietekmēt vispārējo bortezomība izvietojumu.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 12 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola ietekmi uz bortezomība (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, konstatēta bortezomība vidējā AUC palielināšanās par 35 % (TI<sub>90%</sub> [no 1,032 līdz 1,772]). Tādēļ, lietojot bortezomību kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu,

ritonaviru), pacienti rūpīgi jānovēro.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, pamatojoties uz 17 pacientu datiem, vērtējot spēcīga CYP2C19 inhibitora omeprazola ietekmi uz bortezumiba (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, nekonstatēja nozīmīgu ietekmi uz bortezumiba farmakokinētiku.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, vērtējot spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna ietekmi uz bortezumiba (injicēta intravenozi) farmakokinētiku, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par sešiem pacientiem, tika konstatēts, ka par 45 % samazinājās vidējais bortezumiba AUC. Tādēļ bortezumibu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu un asinszāli), jo var mazināties efektivitāte.

Tā paša zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā tika vērtēta arī vājāka CYP3A4 induktora deksametazona ietekme uz bortezumiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, un, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par septiņiem pacientiem, nozīmīga ietekme uz bortezumiba farmakokinētiku netika novērota.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā, novērtējot melfalāna-prednizona ietekmi uz bortezumiba (intravenozi injicēta) farmakokinētiku, konstatēja, ka vidējais bortezumiba AUC palielinājās par 17 %, pamatojoties uz datiem par 21 pacientu. To neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Klīnisko pētījumu laikā retākos gadījumos un bieži ziņoja par hipoglikēmiju un hiperglikēmiju cukura diabēta pacientiem, kuri lietoja perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus un bortezumibu, nepieciešama rūpīga glikozes līmeņa kontrole asinīs un pret diabēta zāļu devas pielāgošana.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma vīriešiem un sievietēm ārstēšanas laikā un vēl 3 mēnešus pēc tās jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par bortezumiba iedarbību grūtniecības laikā nav pieejami. Bortezumiba teratogēnais potenciāls nav pilnībā izpētīts.

Preklīniskajos pētījumos ar žurkām un trušiem bortezumibs maksimālās mātītēm panesamās devās neietekmēja embrija/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu bortezumiba ietekmi uz dzemdībām un postnatālo attīstību, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Bortezumibu nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar bortezumibu. Lietojot bortezumibu grūtniecības laikā vai, ja pacientei grūtniecība iestājas ārstēšanās laikā, paciente jāinformē par potenciālo risku auglim.

Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus pārmantotus defektus. Ja vien netiek izpildītas visas talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības, grūtniecības laikā un fertīlām sievietēm talidomīds ir kontrindicēts. Pacientiem, kuri bortezumibu lieto kombinācijā ar talidomīdu, jāņem vērā talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmā noteiktās prasības. Sīkāku informāciju skatīt talidomīda zāļu aprakstā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bortezumibs izdalās mātes pienā. Tā kā iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības ar krūti barotajam bērnam, bortezumiba lietošanas laikā jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

##### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar bortezumibu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bortezomibs var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Bortezomiba lietošana ļoti bieži var būt saistīta ar nogurumu, bieži vien tā ir saistīta ar reiboni un retākos gadījumos ar sinkopi, kā arī bieži vien tā ir saistīta ar ortostatisku/posturālu hipotensiju vai neskaidru redzi. Tādēļ pacientiem jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, un viņiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar iekārtām, ja rodas minētie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ārstēšanas laikā ar bortezomibu retāk ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām: sirds mazspēja, audzēja sabrukšanas sindroms, pulmonālā hipertensija, atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms, akūti difūzi infiltratīvi plaušu bojājumi un reti – par autonomo neiropātiju. Ārstēšanas laikā ar bortezomibu visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša, caureja, aizcietējums, vemšana, nogurums, drudzis, trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija, perifēriskā neiropātija (tajā skaitā sensoriskā), galvassāpes, parestēzija, ēstgribas samazināšanās, elpas trūkums, izsitumi, *herpes zoster* un mialģija.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

###### *Multiplā mieloma*

7. tabulā minētas blakusparādības pēc pētnieku ieskatiem bija vismaz iespējami vai varbūtēji saistītas ar bortezomibu. Informācija par blakusparādībām pamatojas uz integrētu datu kopumu par 5476 pacientiem, no kuriem 3996 tika ārstēti ar bortezomibu devā 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Informācija ir sniegta 7. tabulā.

Kopumā bortezomibs multiplās mielomas ārstēšanai ir lietots 3974 pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk atbilstoši to sastopamības biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma definīcija ir šāda: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 7. tabula sastādīta, izmantojot MedDRA 14.1. redakciju.

Tajā iekļautas arī pēc zāļu reģistrācijas veiktajos klīniskajos pētījumos konstatētās blakusparādības.

*7. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplu mielomu, kuri ārstēti ar bortezomibu klīniskajos pētījumos, kā arī visas nevēlamās blakusparādības pēcreģistrācijas periodā neatkarīgi no indikācijas<sup>#</sup>*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes zoster</i> (ieskaitot diseminētu un oftalmoloģisku infekciju), pneimonija*, <i>Herpes simplex</i> *, sēnīšu infekcija*
	Retāk	Infekcija*, bakteriālas infekcijas*, vīrusu infekcijas*, sepse (tajā skaitā septisks šoks)*, bronhopneimonija, <i>Herpes</i> vīrusa infekcija*, herpētisks meningoencefalīts <sup>#</sup> , bakterēmija (tajā skaitā stafilokoku), miežgrauds, gripa, celulīts, ar ierīci saistīta infekcija, ādas infekcija*, auss infekcija*, stafilokoku infekcija, zobu infekcija
	Reti	Meningīts (tajā skaitā bakteriāls), Epšteina-Barra vīrusa infekcija, dzimumorgānu herpes, tonsilīts, mastoidīts, pēcvīrusu noguruma sindroms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti	Ļaundabīgs jaunveidojums, plazmātisko šūnu leikoze, nieru šūnu karcinoma, veidojums, <i>mycosis fungoides</i> , labdabīgs jaunveidojums*

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Sastopamība</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, neitropēnija*, anēmija*
	Bieži	Leikopēnija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*, febrila neitropēnija, koagulopātija*, leukocitoze*, limfadenopātija, hemolītiska anēmija <sup>#</sup>
	Reti	Diseminēta intravazāla koagulācija, trombocitoze*, hiperviskozitātes sindroms, trombocītu traucējumi BCN, trombotiska mikroangiopātija (tajā skaitā trombocitopēniska purpura) <sup>#</sup> , asins traucējumi BCN, hemorāģiskā diatēze, limfocītu infiltrācija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Angioedēma <sup>#</sup> , paaugstināta jutība*
	Reti	Anafilaktiskais šoks, amiloidoze, III tipa imūnkompleksa mediēta reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Kušinga sindroms*, hipertireoze*, antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija
	Reti	Hipotireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija*, hipokaliēmija*, hiponatriēmija, glikozes līmeņa novirzes asinīs*, hipokalcēmija*, enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms, nespēja panākt veselības stāvokļa uzlabojumu*, hipomagnēmija*, hipofosfatēmija*, hiperkaliēmija*, hiperkalcēmija*, hipernatriēmija*, urīnskābes līmeņa novirzes*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Reti	Hipermagnēmija*, acidoze, elektrolītu līdzsvara traucējumi*, šķidruma pārslodze, hipohlorēmija*, hipovolēmija, hiperhlorēmija*, hiperfosfatēmija*, vielmaiņas traucējumi, B grupas vitamīnu deficīts, B12 vitamīna deficīts, podagra, pastiprināta ēstgriba, alkohola nepanesība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Garastāvokļa traucējumi*, ar trauksmainību saistīti traucējumi*, miega traucējumi*
	Retāk	Psihiski traucējumi*, halucinācijas*, psihotiski traucējumi*, apmulsums*, nemiers
	Reti	Domas par pašnāvību*, pielāgošanās traucējumi, delīrijs, samazināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neiropātijas*, perifēriskā sensoriskā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Motoriskā neiropātija*, samaņas zudums (ieskaitot ģīboni), reibonis*, garšas traucējumi*, letargģija, galvassāpes*
	Retāk	Trīce, perifēriskā sensoriskā un motoriskā neiropātija, diskīnēzija*, smadzeņu koordinācijas un līdzsvara traucējumi*, atmiņas zudums (izņemot demenci)*, encefalopātija*, atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms <sup>#</sup> , neirotoksicitāte, krampji*, neiralģija pēc herpes infekcijas, runas traucējumi*, nemierīgo kāju sindroms, migrēna, išiass, uzmanības traucējumi, patoloģiski refleksi*, parosmija
	Reti	Galvas smadzeņu asiņošana*, intrakraniāla asiņošana (tajā skaitā subarahnoidāla)*, smadzeņu tūska, pārejoša išēmijas lēkme, koma, veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss, veģetatīvo nervu neiropātija, kraniāla paralīze*, paralīze*, parēze*, presinkope, smadzeņu stumbra sindroms, cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, psihomotorā hiperaktivitāte, muguras smadzeņu kompresija, kognitīvi traucējumi BCN, motorā disfunkcija, nervu sistēmas traucējumi BCN, radikulīts, siekalošanās, hipotonija, Gijēna-Barē sindroms <sup>#</sup> , demielinizējoša polineuropātija <sup>#</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Acu bojājumi	Bieži	Acu pietūkums*, redzes traucējumi*, konjunktivīts*
	Retāk	Acu asiņošana*, plakstiņu infekcija*, krusas grauds#, blefarīts#, acu iekaisums*, diplopija, acu sausums*, acu kairinājums*, acu sāpes, pastiprināta asarošana, izdalījumi no acīm
	Reti	Radzenes bojājums*, eksofalms, retinīts, skotoma, acs (ieskaitot plakstiņa) traucējumi BCN, iegūts dakrioadenīts, fotofobija, fotopsija, redzes nerva neiropātija#, dažādas pakāpes redzes pasliktināšanās (līdz pat aklumam)*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Vertigo*
	Retāk	Dizakūzija (tajā skaitā troksnis ausīs)*, dzirdes pasliktināšanās (līdz pat kurlumam un ieskaitot to), diskomforta sajūta ausīs*
	Reti	Ausu asiņošana, vestibulārs neironīts, ausu bojājumi BCN
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirds tamponāde#, sirds un plaušu darbības apstāšanās*, sirds (tajā skaitā priekškambaru) fibrilācija, sirds mazspēja (tajā skaitā kreisā un labā kambara mazspēja), aritmija*, tahikardija*, sirdsklauves, stenokardija, perikardīts (tajā skaitā perikarda izsvīdums)*, kardiomiopātija*, ventrikulāra disfunkcija*, bradikardija
	Reti	Priekškambaru plandīšanās, miokarda infarkts*, atrioventrikulāra blokāde*, sirds darbības un asinsvadu sistēmas traucējumi (ieskaitot kardiogēnu šoku), <i>Torsade de pointes</i> , nestabila stenokardija, sirds vārstu bojājumi*, koronāro artēriju mazspēja, sinusa mezgla blokāde
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija*, ortostatiska hipotensija, hipertensija*
	Retāk	Akūti cerebrovaskulāri traucējumi#, Dziļo vēnu tromboze*, asiņošana*, tromboflebīts (tajā skaitā virspusējs), cirkulators kolapss (ieskaitot hipovolēmisko šoku), flebīts, pietūkums*, hematoma (tajā skaitā perirenāla)*, vāja perifērā cirkulācija*, vaskulīts, hiperēmija (tajā skaitā acu)*
	Reti	Perifēra embolija, limfātiska tūska, bālums, eritromelalģija, vazodilatācija, vēnu krāsas izmaiņas, venoza mazspēja
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Aizdusa*, asiņošana no deguna, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, klepus*
	Retāk	Plaušu embolija, izsvīdums pleirā, plaušu tūska (tajā skaitā akūta), plaušu alveolu asiņošana#, bronhu spazmas, hroniska obstruktīva plaušu slimība*, hipoksēmija*, šķidruma uzkrāšanās elpceļos*, hipoksija, pleirīts*, žagas, rinoreja, disfonija, sācoša elpošana
	Reti	Elpošanas mazspēja, akūts respiratorā distresa sindroms, apnoja, pneimotorakss, atelektāze, pulmonāla hipertensija, hemoptīze, hiperventilācija, ortopnoja, pneimonīts, respiratora alkalozē, tahipnoja, plaušu fibroze, bronhu traucējumi*, hipokāpnija*, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija, saspīlējuma sajūta rīklē, sausa rīkle, pastiprināta augšējo elpceļu sekrēcija, rīkles kairinājums, augšējo elpceļu klepus sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša un vemšanas simptomi*, caureja*, aizcietējums
	Bieži	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā (ieskaitot gļotādas asiņošanu)*, dispepsija, stomatīts*, vēdera uzpūšanās, orofaringeālas sāpes*, sāpes vēderā (tajā skaitā kuņģa-zarnu trakta un liesas sāpes)*, mutes dobuma bojājumi*, meteorisms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
	Retāk	Pankreatīts (ieskaitot hronisku pankreatītu)*, hematēmēze, lūpu pietūkums*, kuņģa-zarnu trakta nosprostošanās (tajā skaitā tievās zarnas nosprostošanās, ileuss)*, diskomforts vēderā, čūlas mutes dobumā*, enterīts*, gastrīts*, smaganu asiņošana, gastroezofageālā atvēršanas slimība*, kolīts (tajā skaitā <i>Clostridium difficile</i> kolīts)*, išēmisks kolīts#, iekaisums kuņģa-zarnu traktā*, disfāģija, kairinātas zarnas sindroms, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi BCN, aplikta mēle, kuņģa-zarnu trakta motorikas traucējumi*, siekalu dziedzeru darbības traucējumi*
	Reti	Akūts pankreatīts, peritonīts*, mēles tūska*, ascīts, ezofagīts, heilīts, fēču nesaturēšana, anālā sfinktera atonija, fekaloma*, čūlas un perforācija kuņģa-zarnu traktā*, smaganu hipertrofija, megakolons, izdalījumi no taisnās zarnas, čūlas mutes dobumā un rīklē*, sāpošas lūpas, periodontīts, plīsumi anālās atveres rajonā, vēdera izejas izmaiņas, proktalģija, patoloģiskas fēces
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aknu enzīmu vērtību novirzes*
	Retāk	Hepatotoksicitāte (ieskaitot aknu darbības traucējumus), hepatīts*, holestāze
	Reti	Aknu mazspēja, hepatomegālija, <i>Budd-Chiari</i> sindroms, citomegalovīrusu hepatīts, aknu asiņošana, holelitiāze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi*, nieze*, eritēma, sausa āda
	Retāk	<i>Erythema multiforme</i> , nātrene, akūta febrila neitrofila dermatoze, toksiski izsitumi uz ādas, toksiska epidermas nekrolīze#, Stīvensa-Džonsona sindroms#, dermatīts*, matu bojājumi*, sīki zemādas asinsizplūdumi, ekhimoze, ādas bojājums, purpura, ādas veidojums*, psoriāze, hiperhidroze, svīšana naktī, izgulējuma čūla#, akne*, čulga*, pigmentācijas traucējumi*
	Reti	Ādas reakcija, Jesnera limfocītiskā infiltrācija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, zemādas asinsizplūdums, <i>Livedo reticularis</i> , ādas sacietējums, papulas, fotosensibilizācijas reakcija, seboreja, auksti sviedri, ādas bojājumi BCN, eritroze, ādas čūla, nagu bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos*
	Bieži	Muskuļu spazmas*, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums
	Retāk	Muskuļu raustīšanās, locītavu pietūkums, artrīts*, locītavu stīvums, miopātijas*, smaguma sajūta
	Reti	Rabdomiolīze, temporomandibulārās locītavas sindroms, fistula, izsvīdums locītavās, sāpes žoklī, kaulu bojājumi, skeleta, muskuļu un saistaudu infekcijas un iekaisumi*, sinoviāla cista
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Nieru darbības traucējumi*
	Retāk	Akūta nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja*, urīnceļu infekcija*, urīnceļu pazīmes un simptomi*, hematūrija*, urīna aizture, urinēšanas traucējumi*, proteinūrija, azotēmija, oligūrija*, polakiūrija
	Reti	Urīnpūšļa kairinājums
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts, sāpes dzimumorgānu rajonā*, erektilā disfunkcija
	Reti	Sēklinieku traucējumi*, prostatīts, krūts slimības sievietēm, sēklinieku piedēkļu jutīgums, epididimīts, sāpes iegurnī, čūlu veidošanās vulvas apvidū
Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi	Reti	Aplāzija, kuņģa-zarnu trakta anomālijas, ihtioze



Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (ieskaitot perifēru), drebuļi, sāpes*, slikta pašsajūta*
	Retāk	Vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās*, sejas tūska*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādu bojājumi*, sāpes krūtīs, gaitas pārmaiņas, salšana, ekstravazācija*, ar katetru saistīta komplikācija*, slāpju sajūtas pārmaiņa*, diskomforta sajūta krūškurvī, ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta*, sāpes injekcijas vietā*
	Reti	Nāve (tajā skaitā pēkšņa), vairāku orgānu mazspēja, asiņošana injekcijas vietā*, trūce (tajā skaitā diafragmas trūce)*, traucēta dzīšana*, iekaisums, flebīts injekcijas vietā*, jutīgums, čūla, kairināmība, nekardiālas sāpes krūtīs, sāpes katetra ievietošanas vietā, svešķermeņa sajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
	Retāk	Hiperbilirubinēmija*, proteīnu analīžu rezultātu novirzes*, ķermeņa masas palielināšanās, asins analīžu rezultātu novirzes*, C reaktīvā proteīna līmeņa paaugstināšanās
	Reti	Asins gāzu analīžu rezultātu novirzes*, novirzes elektrokardiogrammā (tajā skaitā QT pagarināšanās)*, starptautiskās normalizētās attiecības vērtības novirzes*, pazemināta kuņģa pH vērtība, pastiprināta trombocītu agregācija, paaugstināts troponīna I līmenis, vīrusu identifikācija un seroloģija*, patoloģiski urīna analīzes rezultāti*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Kritiens, kontūzija
	Reti	Ar asins pārliešanu saistīta reakcija, lūzumi*, drebuļi*, sejas trauma, locītavu trauma*, apdegumi, plēsta brūce, ar procedūru saistītas sāpes, ar apstarošanu saistītas traumas*
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	Reti	Makrofāgu aktivācija

BCN = bez citas norādes.

\* Grupa ietver vairāk nekā vienu MedDRA ieteikto terminu.

# Pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības neatkarīgi no indikācijas.

### Mantijas šūnu limfoma (MŠL)

Bortezomība drošuma profils 240 MŠL pacientiem, kuri ārstēti ar bortezomību 1,3 mg/m<sup>2</sup> kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), un 242 pacientiem, kuri ārstēti ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, vinkristīnu un prednizonu [R-CHOP], bija salīdzinoši atbilstošs drošuma profilam, kas novērots pacientiem ar multiplo mielomu, un galvenās atšķirības ir raksturotas turpmāk. Atklātās papildu nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar kombinētās terapijas (BR-CAP) lietošanu, bija B hepatīta infekcija (< 1 %) un miokarda išēmija (1,3 %). Šo nevēlamo blakusparādību līdzīgā sastopamība abās terapijas grupās liecināja, ka šīs nevēlamās blakusparādības nav saistītas ar bortezomība lietošanu monoterapijā. Ievērojamas atšķirības MŠL pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem multiplās mielomas pētījumos, bija par ≥ 5 % lielāka hematoloģisku nevēlamo blakusparādību (neitropēnijas, trombocitopēnijas, leikopēnijas, anēmijas, limfopēnijas), perifēriskas sensoriskās neiropātijas, hipertensijas, pireksijas, pneimonijas, stomatīta un matu bojājumu sastopamība.

Atklātās nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamība bija ≥ 1 %, ar līdzīgu vai lielāku sastopamību BR-CAP grupā un ar vismaz iespējamu vai ticamu cēlonisku saistību ar BR-CAP grupas terapijas sastāvdaļām ir norādītas 8. tabulā. Tabulā iekļautas arī BR-CAP terapijas grupā atklātās nevēlamās zāļu blakusparādības, kuras, pamatojoties uz vēsturiskiem datiem no multiplās mielomas pētījumiem, pētnieki atzina par vismaz iespējami vai ticami cēloniski saistītām ar bortezomību.

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un

biežumam. Biežuma grupas ir šādas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $no \geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $no \geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $no \geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. 8. tabula ir izveidota, izmantojot MedDRA 16. redakciju.

8. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar mantijas šūnu limfomu BR-CAP terapijas grupā klīniskajā pētījumā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Pneimonija*
	Bieži	Sepse (tai skaitā septisks šoks)*, herpes zoster (tai skaitā diseminēts un redzes nerva), herpes vīrusa infekcija*, bakteriālas infekcijas*, augšējo/dziļo elpceļu infekcija*, sēnīšu infekcija*, herpes simplex*
	Retāk	B hepatīts, infekcija*, bronhopneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Trombocitopēnija*, febrila neitropēnija, neitropēnija*, leukopēnija*, anēmija*, limfopēnija*
	Retāk	Pancitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība*
	Retāk	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Hipokaliēmija*, patoloģisks glikozes līmenis asinīs*, hiponatrēmija*, cukura diabēts*, šķidruma aizture
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēriskā sensoriskā neiropātija, dizestēzija*, neiralģija*
	Bieži	Neiropātijas*, motoriska neiropātija*, samaņas zudums (tai skaitā sinkope), encefalopātija*, perifēriskā sensorimotoriskā neiropātija, reibonis*, disgeizija*, veģetatīva neiropātija
	Retāk	Veģetatīvās nervu sistēmas disbalanss
Acu bojājumi	Bieži	Redzes patoloģija*
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Dizakūzija (tai skaitā troksnis ausīs)*
	Retāk	Vertigo*, dzirdes traucējumi (līdz kurlumam, to iekļaujot)
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mirgošana (tai skaitā priekškambaru), aritmija*, sirds mazspēja (tai skaitā kreisā un labā kambara)*, miokarda išēmija, sirds kambaru disfunkcija*
	Retāk	Kardiovaskulāri traucējumi (tai skaitā kardiogēns šoks)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*, hipotensija*, ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, klepus*, žagas
	Retāk	Akūts respiratoriskā distresa sindroms, plaušu embolija, pneimonīts, pulmonāla hipertensija, plaušu tūska (tai skaitā akūta)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sliktas dūšas un vemšanas simptomi*, caureja*, stomatīts*, aizcietējums
	Bieži	Kuņģa un zarnu trakta asiņošana (tai skaitā gļotādas asiņošana)*, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes mutes dobumā un rīklē*, gastrīts*, čūlas mutes dobumā*, abdomināls diskomforts, disfāģija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums*, sāpes vēderā (tai skaitā ar kuņģa un zarnu traktu un liesu saistītas sāpes)*, bojājumi mutes dobumā*
	Retāk	Kolīts (tai skaitā <i>Clostridium difficile</i> izraisīts kolīts)*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamība	Nevēlamā blakusparādība
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatotoksicitāte (tai skaitā aknu darbības traucējumi)
	Retāk	Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Matu bojājumi*
	Bieži	Nieze*, dermatīts*, izsitumi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļa spazmas*, skeleta un muskuļu sāpes*, sāpes ekstremitātē
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnceļu infekcija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija*, nogurums, astēnija
	Bieži	Tūska (tai skaitā perifēriska), drebuļi, reakcija injekcijas vietā*, savārgums*
Izmeklējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija*, patoloģisks rezultāts proteīnu analīzēs*, samazināta ķermeņa masa, palielināta ķermeņa masa

\* Apvienots vairāk nekā viens ieteicamais MedDRA termins.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Herpes zoster vīrusa reaktivācija*

##### Multiplā mieloma

Profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana tika piemērota 26 % pacientu B+M+P grupā. *Herpes zoster* biežums pacientiem B+M+P ārstēšanas grupā bija 17 % pacientu, kuriem netika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana, salīdzinot ar 3 % pacientu, kuriem tika piemērota profilaktiska pretvīrusu līdzekļu nozīmēšana.

##### Mantijas šūnu limfoma

BR-CAP grupā pretvīrusu profilakse tika nozīmēta 137 pacientiem no 240 (57 %). *Herpes zoster* infekcijas sastopamība pacientiem BR-CAP grupā bija 10,7 % pacientu, kuriem netika nozīmēta pretvīrusu profilakse, un 3,6 % pacientu, kuriem tika nozīmēta profilakse ar pretvīrusu līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *B vīrushepatīta (BHV) reaktivācija un infekcija*

##### Mantijas šūnu limfoma

HBV infekcija ar letālu gala rezultātu radās 0,8 % (n = 2) pacientu bortezomība nesaturošās terapijas grupā (rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; R-CHOP) un 0,4 % (n = 1) pacientu, kuri saņēma bortezomību kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP). B hepatīta infekcijas sastopamība pacientiem, kas ārstēti ar BR-CAP vai R-CHOP, bija līdzīga (attiecīgi 0,8 % un 1,2 %).

##### *Perifēriskā neiropātija kombinētu shēmu lietošanas gadījumā*

##### Multiplā mieloma

Pētījumos, kuros bortezomību lietoja par indukcijas terapiju kombinācijā ar deksametazonu (pētījums IFM-2005-01) un deksametazonu un talidomīdu (pētījums MMY-3010), perifēriskās neiropātijas sastopamība kombinētu shēmu lietošanas gadījumā parādīta turpmākajā tabulā.

9. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība indukcijas terapijas laikā atbilstoši toksicitātei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ

	<u>IFM-2005-01</u>		<u>MMY-3010</u>	
	VDDx (N=239)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BTDx (N=130)
PN sastopamība (%)				
Visu pakāpju PN	3	15	12	45
≥ 2. pakāpes PN	1	10	2	31
≥ 3. pakāpes PN	< 1	5	0	5
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	< 1	2	1	5

VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; BDx = bortezumibs, deksametazons;

TDx = talidomīds, deksametazons; BTDx = bortezumib, talidomīds, deksametazons;

PN = perifēriskā neiropātija

Piezīme: perifēriskā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motoriskā neiropātija, perifēriskā sensoriskā neiropātija un polineiropātija.

#### Mantijas šūnu limfoma

LYM-3002 pētījumā, kurā bortezumibu lietoja ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (BR-CAP), perifēriskās neiropātijas sastopamība kombinētās terapijas grupās norādīta tabulā zemāk.

10. tabula. Perifēriskās neiropātijas sastopamība LYM-3002 pētījumā atbilstoši toksicitātes pakāpei un ārstēšanas pārtraukšanai perifēriskās neiropātijas dēļ

	<u>BR-CAP</u> (N = 240)	<u>R-CHOP</u> (N = 242)
PN rašanās biežums (%)		
Visu pakāpju PN	30	29
≥ 2. pakāpes PN	18	9
≥ 3. pakāpes PN	8	4
Pārtrauca lietošanu PN dēļ (%)	2	< 1

BR-CAP = bortezumibs, rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons;

R-CHOP = rituksimabs, ciklofosfamīds, doksorubicīns, vinkristīns un prednizons; PN = perifēriska neiropātija.

Piezīme: perifēriskā neiropātija ietver ieteicamos terminus: perifēriskā neiropātija, perifēriskā motoriskā neiropātija, perifēriskā sensoriskā neiropātija un perifēriskā sensoriski-motoriskā neiropātija.

#### Gados vecāki pacienti ar MŠL

42,9 % un 10,4 % pacientu BR-CAP grupā bija attiecīgi 65-74 gadi un ≥ 75 gadi. Lai arī 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem gan BR-CAP, gan R-CHOP bija sliktāka panesamība, smagu blakusparādību rādītājs BR-CAP grupā bija 68 %, salīdzinot ar 42 % R-CHP grupā.

Subkutāni un intravenozi ievadīta bortezumiba monoterapijas drošuma profila nozīmīgas atšķirības III fāzes pētījumā pacientiem, kuriem bortezumibu ievadīja subkutāni, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ar ārstēšanu saistītu 3. vai augstākas pakāpes toksicitātes nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība bija par 13 % mazāka, savukārt bortezumiba lietošanas pārtraukšanas gadījumu sastopamība bija par 5 % mazāka. Caurejas, kuņģa - zarnu trakta un vēdera sāpju, astēnisku stāvokļu, augšējo elpceļu infekciju un perifēriskās neiropātijas gadījumu kopējā sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 12 – 15 % mazāka nekā intravenozas terapijas grupā. Turklāt 3. vai augstākas pakāpes perifēriskās neiropātijas sastopamība subkutānas terapijas grupā bija par 10 % mazāka nekā intravenozas terapijas grupā, bet ārstēšanas pārtraukšanas rādītājs perifēriskās neiropātijas dēļ subkutānas terapijas grupā bija par 8 % mazāks nekā intravenozas terapijas grupā.

Sešiem procentiem pacientu radās lokāla reakcija pēc subkutānas lietošanas, galvenokārt, apsārtums. Tā izzuda vidēji 6 dienu laikā, un diviem pacientiem bija nepieciešama devas pielāgošana. Diviem pacientiem (1 %) bija smagas reakcijas; 1 gadījumā tā bija nieze un vēl 1 – apsārtums.

Ar ārstēšanu saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 5 % subkutānas terapijas grupā un 7 %

intravenozas terapijas grupā. Ar “progresējošu slimību” saistītu nāves gadījumu sastopamība bija 18 % subkutānas terapijas grupā un 9 % intravenozas terapijas grupā.

#### *Atkārtota terapija pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu*

Pētījumā, kurā atkārtota bortezomība terapija bija ordinēta 130 pacientiem ar multiplās mielomas recidīvu, kuriem pēc bortezomība saturošas shēmas lietošanas bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija, visbiežākās visu smaguma pakāpju blakusparādības (novērotas vismaz 25 % pacientu) bija trombocitopēnija (55 %), neiropātija (40 %), anēmija (37 %), caureja (35 %) un aizcietējums (28 %). Visu smaguma pakāpju perifēriskā neiropātija un vismaz 3. pakāpes perifēriskā neiropātija ir novērota attiecīgi 40 % un 8,5 % pacientu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pacientiem, kuru deva vairāk kā divas reizes pārsniedza ieteicamo devu, novēroja akūtu simptomātisku hipotensiju un trombocitopēniju ar letālu iznākumu. Par preklīniskajiem kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajiem pētījumiem skatīt 5.3. apakšpunktā.

Bortezomība pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuztur dzīvībai svarīgās funkcijas un jānozīmē atbilstoša papildterapija asinsspiediena uzturēšanai (piemēram, šķidrums, presori, un/vai inotropiskie līdzekļi) un ķermeņa temperatūras saglabāšanai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XG01.

#### Darbības mehānisms

Bortezomibs ir proteasomu inhibitors. Tas ir speciāli izstrādāts, lai inhibētu zīdītāju šūnu 26S proteasomas himotripsīnam līdzīgo darbību. 26S proteasoma ir liels proteīna komplekss, kas sadala ubikvitinētus proteīnus. Ubikvitīna proteasomas darbības mehānismam ir būtiska nozīme specifisku proteīnu apmaiņā, tādējādi uzturot hemostāzi šūnās. 26S proteasomas inhibīcija novērš šo mērķa proteolīzi un ietekmē daudzveidīgās signālu kaskādes šūnā, tādējādi izraisot vēža šūnu bojāeju.

Bortezomibs ir izteikti selektīvs pret proteasomu. 10 μM koncentrācijā bortezomibs neinhībē nevienu no daudzajiem receptoriem un pieminētajām proteāzēm un ir vairāk kā 1500 reizes selektīvāks pret proteasomu nekā pret nākošo vispiemērotāko enzīmu. Proteasomas inhibīcijas kinētiku izvērtēja *in vitro*, un bortezomibam konstatēja spēju atdalīties no proteasomas ar  $t_{1/2}$  20 minūtes, demonstrējot, ka proteasomas inhibīcija ar bortezomību ir atgriezeniska.

Bortezomība mediētā proteasomu inhibīcija iedarbojas uz vēža šūnām vairākos veidos, ieskaitot, bet neaprobežojoties tikai ar regulējošo proteīnu izmaiņām, kas kontrolē šūnas cikla atīstību un kodola faktora kappa B (NF-kB) aktivāciju. Proteasomas inhibīcija izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi. NF-kB ir transkripcijas faktors, kura aktivācija ir nepieciešama vairākiem tumorogēneses aspektiem, ieskaitot šūnu augšanu un izdzīvošanu, angiogēnēzi, mijiedarbību starp šūnām un metastāzēm. Mielomas gadījumā bortezomibs ietekmē mielomas šūnu spēju mijiedarboties ar kaulu smadzeņu mikrovidi.

Ekspierimenti liecina, ka bortezomibs citotoksiski iedarbojas uz dažādām vēža šūnām un ka vēža šūnas

ir jutīgākās pret proteasomu inhibīcijas proapoptotisko iedarbību nekā normālas šūnas. Bortezomibs samazina audzēja augšanu *in vivo* daudzos prekliniskajos audzēju modeļos, ieskaitot multiplo mielomu.

*In vitro, ex vivo* un dzīvnieku modeļos iegūtie bortezomiba dati, liecina, ka tas pastiprina osteoblastu diferenciāciju un aktivitāti, kā arī nomāc osteoklasta funkciju. Šīs parādības novērotas ar bortezomibu ārstētiem pacientiem ar progresējošu osteolītisku multiplās mielomas formu.

#### Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas multiplās mielomas gadījumā

Prospektīvs III fāzes, starptautisks, randomizēts (1:1), atklāts klīniskais pētījums (MMY-3002 VISTA), kurā piedalījās 682 pacienti, tika veikts, lai noskaidrotu, vai bortezomibs (1,3 mg/m<sup>2</sup>, injicēti intravenozi) kombinācijā ar melfalānu (9 mg/m<sup>2</sup>) un prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) uzlabo laiku līdz slimības progresēšanai (TTP), salīdzinot ar melfalānu (9 mg/m<sup>2</sup>) un prednizonu (60 mg/m<sup>2</sup>) pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu. Ārstēšana tika veikta maksimāli 9 ciklus (apmēram 54 nedēļas) un tika pārtraukta agrāk slimības progresēšanas vai nepanesamas toksicitātes dēļ. Pacientu vecuma mediāna šajā pētījumā bija 71 gads, 50 % bija vīrieši, 88 % bija baltās rases pārstāvji, un funkcionālā stāvokļa skalas rādītāja mediāna pēc Karnovska (*Karnofsky*) pacientiem bija 80. IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma pacientiem bija 63 %/25 %/8 % gadījumu, hemoglobīna līmeņa mediāna bija 105 g/l, un trombocītu skaita mediāna bija 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. Līdzīgam pacientu īpatsvaram kreatinīna līmenis bija ≤ 30 ml/min (3 % katrā grupā).

Iepriekšnoteiktās starpposmu analīzes laikā primārais mērķa kritērijs, laiks līdz slimības progresēšanai, tika sasniegts, un pacientiem M+P grupā tika piedāvāta ārstēšana ar B+M+P. Novērošanas laika mediāna bija 16,3 mēneši. Pēdējā jaunākā informācija par dzīvildzi tika iegūta ar novērošanas ilguma mediānu 60,1 mēnesis. Neraugoties uz turpmāko terapiju, tostarp arī ar shēmām, kas ietvēra bortezomibu, novērotais statistiski nozīmīgais ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bija par labu B+M+P terapijas grupai (RA = 0,695; p = 0,00043). B+M+P terapijas grupā dzīvildzes mediāna bija 56,4 mēneši salīdzinājumā ar 43,1 mēnesi M+P terapijas grupā. Efektivitātes rezultāti sniegti 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc dzīvildzes galīgās analīzes VISTA pētījumā

<b>Efektivitātes mērķa kritērijs</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
<b>Laiks līdz slimības progresēšanai</b>		
Gadījumi n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	20,7 mēneši (17,6; 24,7)	15,0 mēneši (14,1; 17,9)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Gadījumi n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	18,3 mēneši (16,6; 21,7)	14,0 mēneši (11,1; 15,0)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Kopējā dzīvildze*</b>		
Gadījumi (nāve) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	56,4 mēneši (52,8, 60,9)	43,1 mēnesis (35,3, 48,3)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p vērtība <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs populācijā<sup>e</sup> n = 668</b>	<b>n = 337</b>	<b>n = 331</b>
CR <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)

<b>Efektivitātes mērķa kritērijs</b>	<b>B+M+P n = 344</b>	<b>M+P n = 338</b>
PR <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p vērtība <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Seruma M-proteīna daudzuma samazināšanās populācija<sup>g</sup> n = 667</b>	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai CR + PR</b>		
Mediāna	1,4 mēneši	4,2 mēneši
<b>Atbildes reakcijas ilguma mediāna<sup>a</sup></b>		
CR <sup>f</sup>	24,0 mēneši	12,8 mēneši
CR + PR <sup>f</sup>	19,9 mēneši	13,1 mēneši
<b>Laiks līdz nākamai terapijai</b>		
Gadījumi n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediāna <sup>a</sup> (95 % TI)	27,0 mēneši (24,7, 31,1)	19,2 mēneši (17,0, 21,0)
Riska attiecība <sup>b</sup> (95 % TI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p vērtība <sup>c</sup>	≤ 0,000001	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier vērtējums.

<sup>b</sup> Riska attiecības vērtējums pamatojas uz Cox proporcionālā riska modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β<sub>2</sub>-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam. Riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par B+M+P priekšrocību.

<sup>c</sup> Nominālā p vērtība pamatojas uz stratificētu log-rank testu, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: β<sub>2</sub>-mikroglobulīnam, albumīnam un reģionam.

<sup>d</sup> p vērtība atbildes reakcijas rādītājam (CR + PR) no Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem.

<sup>e</sup> Atbildes reakcijas populācijā ir pacienti, kuriem sākotnēji bija novērtējama slimība.

<sup>f</sup> CR = pilnīga atbildes reakcija, PR = daļēja atbildes reakcija. EBMT kritērijs.

<sup>g</sup> Visi randomizētie pacienti ar sekretoru slimību.

\* Jaunākie dati par dzīvildzi, pamatojoties uz novērošanas ilguma mediānu 60,1 mēnesis.

TI = ticamības intervāls.

### Asinsrades cilmes šūnu transplantācijai piemēroti pacienti

Divi randomizēti, atklāti, daudzcentru III fāzes pētījumi (IFM-2005-01, MMY-3010) veikti, lai pierādītu bortezomība lietošanas drošumu un efektivitāti dubultās un trīskāršās kombinācijās ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem indukcijas terapijas veidā pirms cilmes šūnu transplantācijas pacientiem, kuriem iepriekš multiplā mieloma nav ārstēta.

Pētījumā IFM-2005-01 bortezomība kombinācijā ar deksametazonu [BDx, n = 240] salīdzināja ar vinkristīnu-doksorubicīnu-deksametazonu [VDDx, n = 242]. Pacienti BDx grupā saņēma četrus 21 dienas ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomība (1,3 mg/m<sup>2</sup>, ievadīta intravenozi divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā) un perorāla deksametazona (40 mg dienā no 1. līdz 4. dienai un no 9. līdz 12. dienai 1. un 2. ciklā un no 1. līdz 4. dienai 3. un 4. ciklā).

Autologu cilmes šūnu transplantus saņēma 198 (82 %) un 208 (87 %) attiecīgi VDDx un BDx grupas pacienti. Vairumam pacientu bija veikta viena transplantācijas procedūra. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna pētījumā bija 57 gadi, 55 % bija vīrieši, un 48% pacientu bija liela riska citoģenētika. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 13 nedēļas VDDx grupā un 11 nedēļas BDx grupā. Ciklu skaita mediāna, ko saņēma abas grupas, bija 4 cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītājs pēc indukcijas (CR+nCR). Statistiski nozīmīga CR+nCR atšķirība tika novērota par labu bortezomība kombinācijai ar deksametazonu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas rādītāji pēc transplantācijas (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitātes rezultāti parādīti 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitātes rezultāti IFM-2005-01 pētījumā

Mērķa kritēriji	BDx	VDDx	IA; 95% TI; P vērtība <sup>a</sup>
<b>IFM-2005-01</b>	N = 240 (ITT populācijā)	N = 242 (ITT populācijā)	
<i>RR (pēc indukcijas)</i> *CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	14,6 (10,4, 19,7) 77,1 (71,2, 82,2)	6,2 (3,5, 10,0) 60,7 (54,3, 66,9)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003 2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
<i>RR (pēc transplantācijas)<sup>b</sup></i> CR+nCR CR+nCR+VGPR+PR % (95% TI)	37,5 (31,4, 44,0) 79,6 (73,9, 84,5)	23,1 (18,0, 29,0) 74,4 (68,4, 79,8)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001 1,34 (0,87, 2,05); 0,179

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; B = bortezomibs; BDx = bortezomibs, deksametazons; VDDx = vinkristīns, doksorubicīns, deksametazons; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.

\* Primārais mērķa kritērijs.

<sup>a</sup> Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato *Mantel-Haenszel* parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām. p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

<sup>b</sup> Attiecas uz atbildes reakciju pēc otrās transplantācijas indivīdiem, kuri saņēmuši otru transplantu (42/240 [18 %] BDx grupā un 52/242 [21 %] VDDx grupā).

Piezīme: IA > 1 liecina par B saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

Pētījumā MMY-3010 indukcijas terapiju ar bortezomibu apvienojumā ar talidomīdu un deksametazonu [BTDx, n = 130] salīdzināja ar talidomīdu-deksametazonu [TDx, n = 127]. Pacienti BTDx grupā saņēma sešus 4 nedēļu ciklus, kas katrs sastāvēja no bortezomiba (1,3 mg/m<sup>2</sup>, ievadīta divreiz nedēļā 1., 4., 8. un 11. dienā, pēc tam ievērojot 17 dienu miera periodu no 12. līdz 28. dienai), deksametazona (40 mg iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai un no 8. līdz 11. dienai) un talidomīda (lietota iekšķīgi pa 50 mg dienā 1. - 14. dienā, devu palielinot līdz 100 mg 15. - 28. dienā un pēc tam līdz 200 mg dienā).

Vienu autologu cilmes šūnu transplantu bija saņēmuši attiecīgi 105 (81 %) un 78 (61 %) BTDx un TDx grupas pacienti. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pacientiem BTDx un TDx grupā mediānais vecums bija attiecīgi 57 un 56 gadi, 99 % un 98 % pacientu bija baltās rases pārstāvji un 58% un 54% bija vīrieši. BTDx grupā 12% pacientu bija citoģenētiski klasificēti kā pacienti ar lielu risku, salīdzinot ar 16 % pacientu TDx grupā. Terapijas mediānais ilgums bija 24,0 nedēļas, un mediānais terapijas ciklu skaits bija 6,0, turklāt visās terapijas grupās tas bija vienāds.

Pētījuma primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pēcindukcijas un pēctransplantācijas atbildes reakcijas rādītāji (CR+nCR). Statistiski nozīmīgu CR+nCR atšķirību novēroja par labu grupai, kurā bortezomibs bija kombinēts ar deksametazonu un talidomīdu. Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas un kopējā dzīvildze. Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Efektivitātes rezultāti MMY-3010 pētījumā

Mērķa kritēriji	BTDx	TDx	IA; 95% TI; P vērtība <sup>a</sup>
<b>MMY-3010</b>	N = 130 (ITT populācija)	N = 127 (ITT populācija)	
*RR (pēc indukcijas) CR+nCR CR+nCR +PR % (95% TI)	49,2 (40,4, 58,1) 84,6 (77,2, 90,3)	17,3 (11,2, 25,0) 61,4 (52,4, 69,9)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 <sup>a</sup> 3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
*RR (pēc transplantācijas) CR+nCR CR+nCR +PR % (95% TI)	55,4 (46,4, 64,1) 77,7 (69,6, 84,5)	34,6 (26,4, 43,6) 56,7 (47,6, 65,5)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 <sup>a</sup> 2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija; ITT = (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana; RR = atbildes reakcijas rādītājs; B = bortezomibs; BTDx – bortezomibs, talidomīds, deksametazons; TDx – talidomīds, deksametazons; PR = daļēja atbildes reakcija; IA = izredžu attiecība.



\* Primārais mērķa kritērijs.

<sup>a</sup> Ar atbildes reakciju saistīto IA pamato *Mantel-Haenszel* parastās riska attiecības aprēķins pēc stratificētajām tabulām.

p vērtības noteiktas ar *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

Piezīme: IA > 1 liecina par bortezomība saturošas indukcijas terapijas priekšrocību.

#### Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras multiplās mielomas gadījumā

Bortezomība (intravenozi injicēta) ieteicamās devās 1,3 mg/m<sup>2</sup> drošumu un efektivitāti izvērtēja 2 pētījumos: III fāzes randomizētā, salīdzinošā pētījumā (APEX) ar deksametazonu (Dex) 669 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma 1 – 3 terapijas kursus, un II fāzes pētījumā ar vienu pacientu grupu, kurā tika iekļauti 202 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, kuri iepriekš saņēma vismaz 2 terapijas kursus un kuriem pēdējā terapijas kursa laikā slimība progresēja.

III fāzes pētījumā terapija ar bortezomību, salīdzinot ar deksametazonu, nodrošināja būtiski garāku remisijas laiku, būtiski garāku dzīvildzi un būtiski augstākus atbildes reakcijas rādītājus (skatīt 14. tabulu) visiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuri iepriekš saņēma 1 terapijas kursu. Iepriekš plānotās starposma analīzes rezultātā ārstēšana deksametazona grupā pēc datu uzraudzības komitejas ieteikumiem tika apturēta, un visiem pacientiem, kurus randomizēja terapijai ar deksametazonu, piedāvāja terapiju ar bortezomību, neatkarīgi no slimības stāvokļa. Agrīnas terapijas nomaiņas rezultātā izdzīvojošo pacientu mediānais novērošanas laiks bija 8,3 mēneši. Gan pacientiem, kuri bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējās terapijas kursu, gan pacientiem, kuriem refraktaritāti nenovēroja, kopējā dzīvildze bija būtiski garāka un atbildes reakcijas rādītājs būtiski augstāks bortezomība grupā.

No 669 pacientiem, kuri bija iekļauti pētījumā, 245 (37 %) bija 65 gadus veci vai vecāki. Atbildes reakcijas rādītāji, kā arī laiks līdz slimības progresēšanai (TTP) neatkarīgi no vecuma bija būtiski labāki bortezomība grupā. Neatkarīgi no sākotnējā β<sub>2</sub>-mikroglobulīnu līmeņa visi efektivitātes rādītāji (laiks līdz slimības progresēšanai, kopējā dzīvildze, kā arī atbildes reakcijas rādītāji) bortezomība grupā būtiski uzlabojās.

II fāzes pētījuma refraktārajā populācijā atbildes reakciju noteica neatkarīga revīzijas komiteja atbilstoši Eiropas Kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Bone Marrow Transplant Group*) atbildes reakcijas kritērijiem. Visu pētījumā iekļauto pacientu dzīvildzes mediāna bija 17 mēneši (robežās no < 1 līdz 36 un vairāk mēnešiem). Šī dzīvildze bija lielāka par vidējo 6 – 9 mēnešu dzīvildzi, ko prognozēja klīniskie pētnieki līdzīgā pacientu populācijā. Daudzfaktoru analīzē atbildes reakcija nebija atkarīga no mielomas tipa, funkcionālā stāvokļa, 13. hromosomas delēcijas stāvokļa, iepriekšējo terapijas kursu veida un skaita. Pacientiem, kuri iepriekš saņēma 2 – 3 terapijas kursus, atbildes reakcijas rādītājs bija 32 % (10/32) un pacientiem, kuri iepriekš saņēma vairāk par 7 terapijas kursiem, atbildes reakcijas rādītājs bija 31 % (21/67).

14. tabula. Slimības rezultātu apkopojums III fāzes (APEX) un II fāzes pētījumos

	III fāze		III fāze		III fāze		II fāze
	Visi pacienti		1 iepriekšējās terapijas kurss		> 1 iepriekšējās terapijas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
Laika atkarīgi notikumi	B n = 333 <sup>a</sup>	Dex n = 336 <sup>a</sup>	B n = 132 <sup>a</sup>	Dex n = 119 <sup>a</sup>	B n = 200 <sup>a</sup>	Dex n = 217 <sup>a</sup>	B n = 202 <sup>a</sup>
TTP, dienas [95% TI]	189 <sup>b</sup> [148, 211]	106 <sup>b</sup> [86, 128]	212 <sup>d</sup> [188, 267]	169 <sup>d</sup> [105, 191]	148 <sup>b</sup> [129, 192]	87 <sup>b</sup> [84, 107]	210 [154, 281]
1 gada dzīvildze, % [95% TI]	80 <sup>d</sup> [74,85]	66 <sup>d</sup> [59,72]	89 <sup>d</sup> [82,95]	72 <sup>d</sup> [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Vislabākā atbildes reakcija (%)	B n = 315 <sup>c</sup>	Dex n = 312 <sup>c</sup>	B n = 128	Dex n = 110	B n = 187	Dex n = 202	B n = 193
CR	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR + nCR + PR	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**

	III fāze		III fāze		III fāze		II fāze
	Visi pacienti		1 iepriekšējās terapijas kurss		> 1 iepriekšējās terapijas kurss		≥ 2 iepriekšējie kursi
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Ilguma mediāna Dienas (mēneši)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Laiks līdz atbildes reakcijai CR + PR (dienas)	43	43	44	46	41	27	38*

<sup>a</sup> ITT – (*intent to treat*) populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

<sup>b</sup> p vērtība stratificētā *log rank* testā; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures; p<0,0001.

<sup>c</sup> Atbildes populācija ietver pacientus ar sākotnēji novērtējamu slimību, kuri saņēmuši vismaz 1 pētāmo zāļu devu.

<sup>d</sup> p vērtības *Cochran-Mantel-Haenszel* hī kvadrāta testā, kas koriģēts attiecībā uz stratifikācijas faktoriem; analīze pēc terapijas kursa izslēdz stratifikāciju pēc terapijas vēstures.

\* CR+PR+MR.

\*\* CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+).

NA = neattiecas; NN = nav noteikts.

TTP = laiks līdz slimības progresēšanai.

TI = ticamības intervāls.

B = bortezomibs; Dex = deksametazons.

CR = pilnīga atbildes reakcija; nCR = gandrīz pilnīga atbildes reakcija.

PR = daļēja atbildes reakcija; MR = minimāla atbildes reakcija.

II fāzes pētījumā pacienti, kuri, lietojot bortezomibu monoterapiju, nerasniedza optimālu atbildes reakciju, varēja saņemt lielu deksametazona devu kopā ar bortezomibu. Atbilstoši protokolam pacienti varēja saņemt deksametazonu, ja nebija optimālas atbildes reakcijas uz bortezomiba monoterapiju. Kopumā 74 pacientiem tika nozīmēts deksametazons kombinācijā ar bortezomibu. 18 % pacientu kombinētā terapija deva atbildes reakciju vai to uzlaboja [MR (11 %) vai PR (7 %)].

#### *Subkutāni lietota bortezomiba klīniskā efektivitāte pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu*

Atklātā, randomizētā III fāzes līdzvērtības pētījumā tika salīdzināta subkutāni un intravenozi ievadīta bortezomiba efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā piedalījās 222 pacienti ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu, kuri tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 8 ciklus saņemtu 1,3 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba vai nu subkutāni, vai intravenozi. Pacientiem, kuriem netika panākta optimāla atbildes reakcija (mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija [CR]) uz bortezomiba monoterapiju, pēc 4 cikliem bija atļauts lietot deksametazonu - 20 mg dienā bortezomiba lietošanas dienā un nākamajā dienā. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija ≥ 2. pakāpes perifēriska neiropātija vai trombocītu skaits < 50 000/μl. Kopumā atbildes reakciju bija iespējams novērtēt 218 pacientiem.

Šajā pētījumā tika sasniegts primārais līdzvērtīguma mērķis, vērtējot atbildes reakcijas rādītāju (CR+PR) pēc 4 cikliem, kuru laikā monoterapijas veidā subkutāni vai intravenozi ievadīja bortezomibu; šis rādītājs abās grupās bija 42 %. Līdzīgus rezultātus grupās, kurās zāles lietoja subkutāni un intravenozi, novēroja, arī vērtējot sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus, kas bija saistīti ar atbildes reakciju un laiku līdz notikumam (15. tabula).

#### *15. tabula. Efektivitātes analīzes datu kopsavilkums, salīdzinot subkutānu un intravenozu bortezomiba ievadīšanu*

	Bortezomiba intravenozas ievadīšanas grupa	Bortezomiba subkutānas ievadīšanas grupa
Populācija, kurā bija iespējams novērtēt atbildes reakciju	n=73	n=145
Atbildes reakcijas rādītājs pēc 4 cikliem n (%)		
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)

	<b>Bortezomiba intravenozas ievadišanas grupa</b>	<b>Bortezomiba subkutānas ievadišanas grupa</b>
<b>Populācija, kurā bija iespējams novērtēt atbildes reakciju</b>	<b>n=73</b>	<b>n=145</b>
p vērtība <sup>a</sup>	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Atbildes reakcijas rādītājs pēc 8 cikliem n (%)</b>		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
p vērtība <sup>a</sup>	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Populācijā, kurai paredzēta ārstēšana<sup>b</sup></b>	<b>n=74</b>	<b>n=148</b>
<b>TTP, mēneši</b>	9,4	10,4
(95 % TI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Riska attiecība (95 % TI) <sup>c</sup>	0,839 (0,564, 1,249)	
p-vērtība <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>	8,0	10,2
(95 % TI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Riska attiecība o 95 % TI) <sup>c</sup>	0,824 (0,574, 1,183)	
p-vērtība <sup>d</sup>	0,295	
<b>Kopējie 1 gada dzīvildzes rādītāji (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(95 % TI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

<sup>a</sup> p vērtība attiecas uz vismaz līdzvērtīgas iedarbības hipotēzi par to, ka subkutānas ievadišanas grupā saglabājas vismaz 60 % no atbildes reakcijas rādītāja salīdzinājumā ar intravenozas ievadišanas grupu.

<sup>b</sup> 222 indivīdi tika iesaistīti pētījumā; 221 indivīds tika ārstēti ar bortezomību.

<sup>c</sup> Riska attiecības vērtējums pamatojas uz *Cox* modeli, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.

<sup>d</sup> *Log rank* tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: ISS pakāpei un iepriekšējo shēmu skaitam.

<sup>e</sup> Novērošanas ilguma mediāna bija 11,8 mēneši.

*Bortezomiba kombinētā terapija ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu (pētījums DOXIL-MMY-3001)* III fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, atklāts, daudzcentru pētījums veikts, iesaistot 646 pacientus, lai salīdzinātu bortezomību un pegilēta liposomālā doksorubicīna drošumu un efektivitāti ar bortezomiba monoterapiju pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēmuši vismaz 1 iepriekšēju terapiju un kuriem slimība neprogresēja, lietojot antraciklīnu saturošu terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija TTP, bet sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija OS un ORR (CR+PR), izmantojot Eiropas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas grupas (*European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) kritērijus.

Protokolā definēta starpposma analīze (pamatojoties uz 249 TTP gadījumiem) bija iemesls efektivitātes pētījuma priekšlaicīgai pārtraukšanai. Šajā starpposma analīzē konstatēja TTP riska samazināšanos par 45 % (95 % TI; 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) pacientiem, kuri tika ārstēti ar kombinētu bortezomiba un pegilēta liposomālā doksorubicīna terapiju. Pacientiem, kuri saņēma bortezomiba monoterapiju, TTP mediāna bija 6,5 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma bortezomiba un pegilētu liposomālo doksorubicīnu, tā bija 9,3 mēneši. Lai gan šie nebija galīgie rezultāti, tie veidoja protokolā noteikto galīgo analīzi.

Galīgā OS analīze, kas veikta pēc 8,6 gadu novērošanas laika mediānas, neuzrādīja nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām. OS mediāna bija 30,8 mēneši (95 % TI; 25,2 -36,5 mēneši) pacientiem, kuri saņēma bortezomību monoterapijā un 33,0 mēneši (95 % TI; 28,9 -37,1 mēneši) pacientiem, kuri saņēma bortezomību kopā ar pegilētu liposomu doksorubicīna terapiju.

*Bortezomibs kombinētā terapija ar deksametazonu*

Tā kā bortezomibs un bortezomiba kombinācijā ar deksametazonu nav tieši salīdzināta pacientiem ar progresējošu multiplo mielomu, tika veikta statistiski saskaņotu pāru analīze, lai salīdzinātu rezultātus nerandomizētajā grupā, kurā bortezomibu lietoja kombinācijā ar deksametazonu (II fāzes, atklāts pētījums MMY-2045), ar rezultātiem bortezomiba monoterapijas grupās dažādos III fāzes, randomizētos pētījumos (M34101-039 [APEX] un DOXIL MMY-3001) tādas pašas indikācijas gadījumā.

Saskaņotu pāru analīze ir statistikas metode, ar kuras palīdzību pacientus ārstēšanas grupā (piem., bortezomibs kombinācijā ar deksametazonu) un pacientus salīdzinājuma grupā (piem., bortezomibs) padara salīdzināmus attiecībā uz jaucefaktoriem, veidojot individuālus pētāmo personu pārus. Tas samazina novēroto jaucefaktoru ietekmi, nosakot ārstēšanas ietekmi un izmantojot nerandomizētus datus.

Tika identificēti simts divdesmit septiņi saskaņoti pacientu pāri. Šajā analīzē konstatēja ORR uzlabošanu (CR+PR) (izredžu attiecība 3,769; 95 % TI 2,045–6,947;  $p < 0,001$ ), PFS (riska attiecība 0,511; 95 % TI 0,309–0,845;  $p = 0,008$ ), TTP (riska attiecība 0,385; 95 % TI 0,212–0,698;  $p = 0,001$ ), lietojot bortezomibu kombinācijā ar deksametazonu, salīdzinājumā ar bortezomiba monoterapiju.

Pieejamā informācija par atkārtotu ārstēšanu ar bortezomibu multiplās mielomas recidīvu gadījumos ir ierobežota.

II fāzes pētījums MMY-2036 (RETRIEVE) bija vienas grupas, atklāts pētījums, kas tika veikts, lai noteiktu efektivitāti un drošumu ārstējot ar bortezomibu atkārtoti. Viens simts trīsdesmit pacienti ( $\geq 18$  gadu vecumā) ar multiplo mielomu kuriem iepriekš bijusi vismaz daļēja atbildes reakcija uz bortezomibu saturošu shēmu, tika ārstēti līdz slimības progresēšanai. Vismaz sešus mēnešus pēc iepriekšējā terapijas kursa tika sākti bortezomiba lietošana pēdējā panesamā devā ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 93$ ) vai  $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$  ( $n = 37$ )). To ievadīja ik pēc trim nedēļām 1., 4., 8. un 11. dienā, ne vairāk kā astoņos ciklos vai nu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar deksametazonu atbilstoši standarterapijas prasībām. 1. ciklā deksametazonu kombinācijā ar bortezomibu lietoja 83 pacienti, un vēl 11 pacienti deksametazonu saņēma atkārtotā bortezomiba kursa laikā.

Primārais mērķa kritērijs bija vislabākā apstiprinātā atbildes reakcija uz atkārtotu ārstēšanu, vērtējot pēc EBMT kritērijiem. Kopējais atkārtotas ārstēšanas izraisītās vislabākās atbildes reakcijas (CR + PR) rādītājs 130 pacientiem bija 38,5 % (95 % TI 30,1–47,4).

#### Klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētas mantijas šūnu limfomas (MŠL) gadījumā

LYM-3002 pētījums bija 3. fāzes, randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja bortezomiba, rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna un prednizona kombinācijas (BR-CAP;  $n = 243$ ) efektivitāti un drošumu ar rituksimaba, ciklofosfamīda, doksorubicīna, vinkristīna un prednizona kombinācijas (R-CHOP;  $n = 244$ ) efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu (II, III vai IV stadijas) MŠL. Pacienti BR-CAP terapijas grupā saņēma bortezomibu ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ; 1., 4., 8., 11. dienā, zāļu nelietošanas periods – no 12. līdz 21. dienai), rituksimabu  $375 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā, ciklofosfamīdu  $750 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā, doksorubicīnu  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. 1. dienā un prednizonu  $100 \text{ mg/m}^2$  iekšķīgi bortezomiba terapijas 21 dienas cikla 1.–5. dienā. Pacientiem, kuriem atbildes reakcija uz terapiju pirmo reizi tika dokumentēta 6. ciklā, tika nozīmēti vēl divi papildu terapijas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (IRC) novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz slimības progresēšanai (TTP), laiks līdz nākamajai limfomas terapijai (TNT), starplaika bez terapijas ilgums (TFI), kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) un pilnīgas atbildes reakcijas (CR/CRu) rādītājs, kopējā dzīvildze (OS) un atbildes reakcijas ilgums.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi abās terapijas grupās bija sadalīti vienmērīgi: pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi, 74 % pacientu bija vīrieši, 66 % pacientu bija indoeiropieši un 32 % pacientu – aziāti, 69 % pacientu bija pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu aspirātā, un/vai pozitīvs rezultāts, nosakot MŠL kaulu smadzeņu biopsijā, 54 % pacientu Starptautiskā Prognozes Indeksa (IPI) rādītājs bija  $\geq 3$  un 76 % pacientu slimība bija IV stadijā. Terapijas ilgums (mediāna = 17 nedēļas) un novērošanas ilgums (mediāna = 40 mēneši) abās terapijas grupās bija līdzīgs. Abās terapijas grupās pacienti saņēma vidēji 6 terapijas ciklus, un 14 % pētāmo personu BR-CAP grupā un 17 % pacientu R-CHOP grupā saņēma 2 papildu terapijas ciklus. Lielākā daļa pacientu abās grupās pabeidza terapiju – 80 % pacientu BR-CAP grupā un 82 % pacientu R-CHOP

grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 16. tabulā.

16. tabula. LYM-3002 pētījuma efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	BR-CAP	R-CHOP	
n: ITT pacienti	243	244	
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (IRC)<sup>a</sup></b>			
Gadījumu skaits n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	RA <sup>b</sup> (95% TI) = 0,63 (0,50; 0,79) p vērtība <sup>d</sup> < 0,001
Mediāna <sup>c</sup> (95% TI) (mēneši)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs</b>			
n: pacienti, kuriem atbildes reakcija bija novērtējama	229	228	
Kopēja pilnīga atbildes reakcija (CR+CRu) <sup>f</sup> n (%)	122 (53,3%)	95(41,7%)	IA <sup>e</sup> (95% TI) = 1,688 (1,148; 2,481) p vērtība <sup>g</sup> = 0,007
Kopēja radioloģiska atbildes reakcija (CR+CRu+PR) <sup>h</sup> n (%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	IA <sup>e</sup> (95% TI) = 1,428 (0,749; 2,722) p vērtība <sup>g</sup> = 0,275

<sup>a</sup> Pamatojoties uz neatkarīgas pārskata komitejas (NPK) novērtējumu (tikai radioloģiskie dati).

<sup>b</sup> Riska attiecības aprēķins pamatojas uz Cox modeli, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas. Riska attiecība < 1 liecina par priekšrocību BR-CAP grupā.

<sup>c</sup> Pamatojoties uz Kaplan-Meier metodes aprēķinu.

<sup>d</sup> Pamatojoties uz log rank testu, stratificējot pēc IPI riska un slimības stadijas.

<sup>e</sup> Izmantots parasto izredžu attiecību aprēķins stratificētām tabulām pēc Mantel-Haenszel, un izmantotie stratifikācijas faktori ir IPI risks un slimības stadija. Izredžu attiecība (IA) > 1 liecina par priekšrocību BR-CAP grupā.

<sup>f</sup> Ietvertas visas CR + CRu pēc NPK novērtējuma, kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumā.

<sup>g</sup> p-vērtība no Cochran-Mantel-Haenszel hī kvadrāta testa ar IPI un slimības stadiju kā stratifikācijas faktoriem.

<sup>h</sup> Ietvertas visas radioloģiskās CR+CRu+PR pēc NPK novērtējuma neatkarīgi no apstiprinājuma ar kaulu smadzeņu un LDH izmeklējumiem.

CR = pilnīga atbildes reakcija; CRu = pilnīga atbildes reakcija, neapstiprināta; PR = daļēja atbildes reakcija; TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība; IA = izredžu attiecība; ITT= populācija, kurai paredzēta ārstēšana.

Mediānā PFS pēc pētnieka vērtējuma bija 30,7 mēneši BR-CAP terapijas grupā un 16,1 mēnesis R-CHOP grupā (risku attiecība [RA] = 0,51; p < 0,001). Statistiski nozīmīgs ieguvums (p < 0,001) par labu BR-CAP terapijas grupai, salīdzinot ar R-CHOP grupu, tika novērots, vērtējot pēc TTP (mediāna 30,5, salīdzinot ar 16,1 mēnesi), TNT (mediāna 44,5, salīdzinot ar 24,8 mēnešiem) un TFI (mediāna 40,6, salīdzinot ar 20,5 mēnešiem). Pilnīgas atbildes reakcijas ilguma mediāna BR-CAP grupā bija 42,1 mēnesis, salīdzinot ar 18 mēnešiem R-CHOP grupā. Kopējās atbildes reakcijas ilgums BR-CAP grupā bija par 21,4 mēnešiem lielāks (mediāna 36,5 mēneši, salīdzinot ar 15,1 mēnesi R-CHOP grupā). Galīgā OS analīze tika veikta pēc 82 mēnešu novērošanas laika mediānas. OS mediāna bija 90,7 mēneši BR-CAP grupā, salīdzinot ar 55,7 mēnešiem R-CHOP grupā (RA=0,66; p=0,001). Novērotā galīgā 2 terapijas grupu OS mediānu atšķirība bija 35 mēneši.

#### Pacienti, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze

Tika veikts atklāts, nerandomizēts I/II fāzes pētījums, lai noteiktu bortezomība drošumu un efektivitāti pacientiem, kuriem iepriekš ārstēta vieglo ķēžu (AL) amiloidoze. Pētījuma laikā netika novērotas nekādas jaunas ar drošumu saistītas problēmas; konkrētāk, bortezomībs nepastiprināja mērķa orgānu (sirds, nieru un aknu) bojājumus. Pēc efektivitātes analīzes veikšanas ziņots, ka atbildes reakcijas rādītājs, ko noteica pēc hematoloģiskās atbildes reakcijas (M proteīna), 49 novērtējamiem pacientiem, kas tika ārstēti ar maksimālo pieļaujamo devu 1,6 mg/m<sup>2</sup> nedēļā un 1,3 mg/m<sup>2</sup> divreiz nedēļā, bija 67,3 % (ieskaitot CR biežumu 28,6 %). Šo devu kohortās kombinētais 1 gada dzīvildzes rādītājs bija 88,1 %.

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus bortezomībam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar multiplo mielomu un mantijas šūnu limfomu (informāciju par

lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Bērnu onkoloģijas grupas veiktā II fāzes pētījumā par aktivitāti, drošumu un farmakokinētiku, iesaistot vienu pacientu grupu, tika vērtēta bortezomība aktivitāte pēc tā pievienošanas indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai, kas tiek izmantota pediatriem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgiem limfoīdiem jaunveidojumiem (stāvoklis pirms B šūnu akūtas limfoblastiskas leikozes [ALL], T šūnu ALL un T šūnu limfoblastiska limfoma [LL]). Efektīvai indukcijas ķīmijterapijas atsākšanas daudzkomponentu shēmai bija trīs fāzes. Bortezomibs tika ievadīts tikai 1. un 2. fāzē, lai nepieļautu iespējamu 3. fāzē vienlaikus lietoto zāļu toksicitātes izpausmju pārklāšanos.

1. fāzes beigās tika vērtēta pilnīga atbildreakcija (*complete response*, CR). 67 % pacientu ar B-ALL, kam recidīvs bija 18 mēnešu laikā pēc diagnozes noteikšanas (n = 27), iestājās CR (95% TI: 46, 84); 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 44% pacientu (95% TI: 26, 62). 79 % pacientu, kam recidīvs bija 18–36 mēnešus pēc diagnozes noteikšanas (n = 33) iestājās CR (95% TI: 61, 91) un 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 73% (95% TI: 54, 85). 68 % pacientu, kam bija pirmais akūtas limfoblastiskas T šūnu leikozes recidīvs [n = 22], iestājās CR (95% TI 45, 86), un 4 mēnešu dzīvildze bez traucējumiem bija 67 % pacientu (95% TI 42, 83). Tiek uzskatīts, ka uz ziņotiem efektivitātes datiem nevar balstīt secinājumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bija iekļauti 140 pacienti, kam bija akūta vai hroniska limfoblastiska leikoze un kas tika izmantoti drošuma vērtēšanai. Viņu vecuma mediāna bija 10 gadu (1–26). Pēc tam, kad bērniem paredzētā standartaprūpes fona shēma ķīmijterapijai pret stāvokli pirms akūtas B šūnu ALL bija papildināta ar bortezomību, netika atklātas jaunas ar drošumu saistītas problēmas. Šajā pētījumā terapijas 1. fāzē pēc bortezomību saturošas shēmas izmantošanas salīdzinājumā ar vēsturiskajā kontroles pētījumā izmantoto shēmu biežāk novērotās  $\geq 3$ . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija perifēriska sensoriska neiropātija (3% pret 0%), ileuss (2,1 % pret 0 %) un hipoksija (8 % pret 2 %). Šajā pētījumā netika iegūta informācija par perifēriskās neiropātijas iespējamajām sekām vai izzušanas sastopamību. Biežāk tika novērotas arī infekcijas kopā ar  $\geq 3$ . pakāpes neitropēniju (24 % pret 19 % 1. fāzē un 22 % pret 11 % 2. fāzē), ALAT līmeņa paaugstināšanās (17 % pret 8 % 2. fāzē), hipokaliēmija (18 % pret 6 % 1. fāzē un 21 % pret 12 % 2. fāzē) un hiponatriēmija (12 % pret 5 % 1. fāzē un 4 % pret 0 % 2. fāzē).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> zāļu intravenozas bolus injekcijas 11 pacientiem ar multiplo mielomu un kreatinīna klīrensu virs 50 ml/min bortezomība pirmās devas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija attiecīgi 57 un 112 ng/ml. Sekojošajām devām vidējā novērotā maksimālā koncentrācija plazmā bija no 67 līdz 106 ng/ml 1,0 mg/m<sup>2</sup> devai un 89 līdz 120 ng/ml 1,3 mg/m<sup>2</sup> devai.

Pēc 1,3 mg/m<sup>2</sup> devas intravenozas bolus vai subkutānas injekcijas pacientiem ar multiplo mielomu (n=14 intravenozas terapijas grupā, n=17 subkutānas terapijas grupā), kopējā sistēmiskā iedarbība pēc atkārtotu devu lietošanas (AUC<sub>last</sub>) pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas bija līdzvērtīga. C<sub>max</sub> pēc subkutānas ievadīšanas (20,4 ng/ml) bija zemāka nekā pēc intravenozas ievadīšanas (223 ng/ml). AUC<sub>last</sub> ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,99, un 90 % ticamības intervāls bija 80,18 % – 122,80 % robežās.

### Izkliede

Vidējais bortezomība izklijes tilpums (V<sub>d</sub>) pēc 1,0 mg/m<sup>2</sup> vai 1,3 mg/m<sup>2</sup> vienreizējas vai atkārtotas devas intravenozas nozīmēšanas pacientiem ar multiplo mielomu bija robežās no 1659 litriem līdz 3294 litriem. Tas liecina, ka bortezomibs plaši izplatās perifērajos audos. *In vitro* bortezomība koncentrācijas robežās no 0,01 līdz 1,0 µg/ml saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā bija vidēji 82,9 %. Bortezomība saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nebija atkarīga no koncentrācijas.

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un cilvēka cDNS izdalītajiem citohroma P450

izozīmiem liecina, ka bortezomibs galvenokārt tiek metabolizēts, oksidējoties ar citohroma P450 enzīmu 3A4, 2C19 un 1A2 palīdzību. Galvenais metabolisma ceļš ir deboronācija divos deboronētos metabolītos, kas pēc tam tiek pakļauti hidroksilācijai, veidojot dažādus metabolītus. Deboronētie bortezomiba metabolīti nav aktīvi kā 26S proteasomu inhibitori.

#### Eliminācija

Bortezomiba vidējais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) pēc vairākām devām bija robežās no 40 līdz 193 stundām. Bortezomibs izdalās daudz ātrāk pēc pirmās devas nekā pēc sekojošajām devām. Devām 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> vidējais kopējais organisma klirens pēc pirmās devas bija 102 un 112 l/stundā, un pēc sekojošajām devām bija robežās no 15 līdz 32 l/stundā un 18 līdz 32 l/stundām attiecīgi 1,0 mg/m<sup>2</sup> un 1,3 mg/m<sup>2</sup> devām.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bortezomiba farmakokinētiku vērtēja I fāzes pētījumā pirmā ārstēšanas cikla laikā, iekļaujot 61 pacientu galvenokārt ar norobežotiem audzējiem un dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem un lietojot bortezomiba devas robežās no 0,5 līdz 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja atbilstoši devai normalizēto bortezomiba AUC. Tomēr atbilstoši devai normalizētās vidējās AUC vērtības pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bija palielinātas par aptuveni 60 %. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot mazāku sākuma devu, un šie pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu, 6. tabulu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Farmakokinētikas pētījums tika veikts pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, kas tika iedalīti atbilstoši kreatinīna klirensam (KrKl) šādās grupās: normāls (KrKl  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), nedaudz izmainīts (KrKl = 40 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), vidēji smagi izmainīts (KrKl = 20 – 39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) un smagi traucējumi (KrKl < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Pētījumā tika iekļauta arī pacientu grupa, kuriem veica dialīzi un kuri pēc dialīzes saņēma zāļu devu (n = 8). Pacientiem tika intravenozi ievadīts bortezomibs 0,7 – 1,3 mg/m<sup>2</sup> divas reizes nedēļā. Bortezomiba iedarbība (ar devu normalizēta AUC un C<sub>max</sub>) bija līdzīga visās grupās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Vecums*

Bortezomiba farmakokinētika tika vērtēta pēc divas reizes dienā intravenozu bolus injekciju veidā ievadītu 1,3 mg/m<sup>2</sup> devu lietošanas 2–16 gadus veciem bērniem (n = 104) ar akūtu limfoblastisku leikozi (ALL) vai akūtu mieloīdu leikozi (AML). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, bortezomiba klirens paātrinājās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (KVL). Ģeometriski vidējais (% CV) klirens bija 7,79 (25 %) l/h/m<sup>2</sup>, izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 834 (39 %) l/m<sup>2</sup>, un eliminācijas pusperiods bija 100 (44 %) stundas. Pēc KVL ietekmes korekcijas citiem demogrāfiskajiem parametriem nebija raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz bortezomiba klirensu. Pēc KVL normalizētais bortezomiba klirens bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam klirensam.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Hromosomu aberāciju analīzē *in vitro*, izmantojot Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnas, koncentrācijā 3,125 µg/ml, kas bija mazākā izvērtētā koncentrācija, bortezomibam novēroja pozitīvu klastogēnisko aktivitāti (strukturālas hromosomu aberācijas). Mutagenitātes testos *in vitro* (Eimsa tests) un mikrokodolu testā pelēm *in vivo* bortezomibam nebija genotoksiskas iedarbības.

Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem, lietojot mātītei toksiskas devas, novēroja embrio-fetālu letalitāti; devās, kas bija mazākas par mātītei toksisko devu, tiešu embrio-fetālo toksicitāti nekonstatēja. Fertilitātes pētījumi netika veikti, bet vispārējo toksicitātes pētījumu ietvaros vērtēja reproduktīvos audus. Sešu mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām novēroja ģeneratīvu iedarbību uz sēkliniekiem un olnīcām. Tādēļ iespējams, ka bortezomibs potenciāli ietekmē vīriešu un sievietes

auglību. Peri un postnatālas attīstības pētījumi netika veikti.

Multicikliskos vispārējās toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem svarīgākie mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kur novēroja vemšanu un/vai caureju; hematopoētiskā un limfātiskā sistēma, kur novēroja citopēniju perifērās asinīs un limfoīdo audu atrofiju, kaulu smadzeņu hematopoētisko šūnu samazināšanos; perifērisko neiropātiju (novēroja pērtiķiem, pelēm un suņiem), ieskaitot sensorisko nervu aksonu bojājumus; un nelielas izmaiņas nierēs. Pārtraucot terapiju, izmaiņas visos minētajos mērķa orgānos izzuda daļēji vai pilnībā.

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, bortezumība izklūšana cauri hematoencefāliskai barjerai ir ierobežota, ja vispār iespējama. Šo datu nozīmība attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Kardiovaskulārās sistēmas drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar pērtiķiem un suņiem konstatēja, ka intravenozas, aptuveni divas līdz trīs reizes lielākas devas ievadīšana nekā klīniski ieteicams uz mg/m<sup>2</sup> bija saistīta ar sirds ritma paātrināšanos, kontraktilitātes samazināšanos, hipotensiju un nāvi. Suņiem sirds kontraktilitātes samazināšanos un hipotensiju varēja novērst ar akūtu pozitīvo inotropisko vai presoro līdzekļu ievadīšanu. Bez tam pētījumos ar suņiem novēroja nelielu korigētā QT intervāla pagarināšanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

2 gadi

Pagatavots šķīdums

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijās 1 mg/ml un 2,5 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

10 ml caurspīdīgs I klases stikla flakons ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar dzeltenu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 2,5 mg bortezomiba.



### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

10 ml caurspīdīgs I klases stikla flakons ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni, kas noslēgts ar zilu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba.

Flakons ir ievietots iepakojumā, kas sastāv no pamatnes un pārklājuma. Katrs iepakojums satur vienu flakonu vienreizējai lietošanai.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### Vispārīgi piesardzības pasākumi

Bortezomibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot bortezomibu, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdsus un aizsargtērpu.

Rīkojoties ar bortezomibu, stingri jāievēro **aseptikas principi**, jo šīs zāles nesatur konservantu.

Ir bijuši gadījumi, kad bortezomiba nejauša intratekāla lietošana ir beigusies ar letālu iznākumu. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, kamēr Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomibu nedrīkst lietot intratekāli.

### Norādījumi par pagatavošanu

Bortezomibu jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam.

### *Intravenoza injekcija*

#### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs uzmanīgi jāizšķīdina 2,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci, neizņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst mazāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs uzmanīgi jāizšķīdina 3,5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci, neizņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst mazāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 1 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

### *Subkutāna injekcija*

#### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona saturs uzmanīgi jāizšķīdina 1 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci, neizņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst mazāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra 10 ml Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai flakona

saturs uzmanīgi jāizšķīdina 1,4 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, izmantojot piemērota izmēra šļirci, neizņemot flakona aizbāzni. Liofilizētais pulveris pilnībā izšķīst mazāk nekā 2 minūtēs.

Pēc izšķīdināšanas katrs ml injekciju šķīduma satur 2,5 mg bortezomiba. Pagatavotais šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains ar galīgo pH robežās no 4 līdz 7.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai nav piemaisījumu un krāsas izmaiņu. Ja konstatē jebkādas krāsas izmaiņas vai piemaisījumus, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.

#### Iznīcināšana

Bortezomibs paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/19/1397/003  
EU/1/19/1397/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2019. gada 14. novembris.

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Vācija

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas* biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

*bortezomibum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

Vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

**Intravenoza lietošana:** pievienot 1 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1397/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*bortezomibum*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 mg

**6. CITA**

Citotoksisks

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

*bortezomibum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai vai intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

Vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

**Subkutāna lietošana:** pievienot 1 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 2,5 mg/ml.

**Intravenoza lietošana:** pievienot 2,5 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1397/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*bortezomibum*  
s.c., i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2,5 mg

**6. CITA**

Citotoksisks

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KARTONA KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

*bortezomibum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421)

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai vai intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

Vienreizējai lietošanai.

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

**Subkutāna lietošana:** pievienot 1,4 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 2,5 mg/ml.

**Intravenoza lietošana:** pievienot 3,5 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 1 mg/ml.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

Rīkojoties jāievēro īpaši norādījumi.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1397/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
*bortezomibum*  
s.c., i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3,5 mg

**6. CITA**

Citotoksisks

Ievadot citādi, iespējams letāls iznākums.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai bortezomibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bortezomib Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Fresenius Kabi lietošanas
3. Kā lietot Bortezomib Fresenius Kabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bortezomib Fresenius Kabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Bortezomib Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto**

Šīs zāles satur aktīvo vielu bortezomibu, tā saukto “proteasomu inhibitoru”. Proteasomām ir nozīmīga loma šūnu funkciju un augšanas kontroles procesā. Iejaucoties to darbībā, bortezomibs var iznīcināt vēža šūnas.

Bortezomibu lieto pacientiem, vecākiem par 18 gadiem, multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai:

- vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai pegilēts liposomālais doksorubicīns pacientiem ar slimības pasliktināšanos (progresēšanu), kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu atšķirīgu terapijas veidu un kuriem asins cilmes šūnu transplantācija nav bijusi veiksmīga vai nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā melfalāns un prednizons pacientiem, kuriem iepriekš šī slimība nav ārstēta un kuriem ķīmijterapija lielās devās ar asins cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons kopā ar talidomīdu pacientiem, kuriem slimība iepriekš nav ārstēta, pirms saņemt lielas devas ķīmijterapiju un asins cilmes šūnu transplantāciju (indukcijas terapija).

Bortezomibu lieto mantijas šūnu limfomas (limfmezglu vēža veids) ārstēšanai kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu pacientiem no 18 gadu vecuma, kuru slimība iepriekš nav ārstēta un kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Fresenius Kabi lietošanas**

**Nelietojiet bortezomibu šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret bortezomibu, boru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums iepriekš ir bijušas kādas smagas plaušu vai sirds slimības.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir:

- samazināts sarkano vai balto asins šūnu skaits,
- asinsreces traucējumi un/vai samazināts trombocītu skaits asinīs,
- caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana,
- iepriekš bijuši ģīboņi, reibonis vai apdullums,
- nieru darbības traucējumi,

- vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi,
- iepriekš bijis nejutīgums, tirpas vai sāpes plaukstās vai pēdās (neuropātija),
- problēmas ar sirdi vai asinsspiedienu,
- elpas trūkums vai klepus,
- krampju lēkmes,
- herpes (lokalizēta, tajā skaitā acu rajonā, vai izplatās pa visu ķermeni),
- audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi un elpas trūkums,
- atmiņas zudums, apgrūtināta domāšana, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums. Tās var būt smagas galvas smadzeņu infekcijas pazīmes un Jūsu ārsts var ierosināt veikt turpmākas pārbaudes un novērošanu.

Bortezomība lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai regulāri noteiktu Jūsu asins ainu.

Ja Jums ir mantijas šūnu limfoma un ir nozīmēts rituksimabs kombinācijā ar bortezomību, Jums jāpastāsta ārstam:

- ja Jūs domājat, ka tagad vai iepriekš Jums ir bijusi hepatīta infekcija. Dažos gadījumos pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts, hepatīta paasinājums var rasties atkārtoti un var būt letāls. Ja Jums iepriekš ir bijusi B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav radušās aktīva B hepatīta pazīmes.

Pirms sākt lietot bortezomību, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar bortezomību lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un, ja nepieciešams, arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

### **Bērni un pusaudži**

Bortezomību nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

### **Citas zāles un bortezomibs**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur jebkuru no šīm aktīvajām vielām:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai,
- ritonaviru, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai,
- rifampicīnu, antibiotiku, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai,
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus, ko lieto depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai,
- perorālos pret diabēta līdzekļus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot bortezomību, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Gan vīriešiem, gan sievietēm, kuriem lieto bortezomību, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas laikā un vēl līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas. Ja, neraugoties uz šiem pasākumiem, iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Bortezomība lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar savu ārstu, kad pēc terapijas beigām ir droši atsākt bērna barošanu ar krūti.

Talidomīds izraisa iedzimtas anomālijas un augļa bojāeju. Ja bortezomību lieto kombinācijā ar talidomīdu, Jums jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (skatīt talidomīda lietošanas instrukciju).

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Bortezomibs var izraisīt nogurumu, reiboni, ģīboni vai neskaidru redzi. Ja Jums ir radušās šādas blakusparādības, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; arī tad, ja nav šādu blakusparādību, Jums tomēr jābūt piesardzīgiem.

### 3. Kā lietot Bortezomib Fresenius Kabi

Jūsu ārsts noteiks Jums piemēroto bortezomiba devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā bortezomiba sākuma deva ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā.

Jūsu ārsts var mainīt devu un kopējo ārstēšanas ciklu skaitu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, ņemot vērā noteiktu blakusparādību rašanos un Jūsu blakusslimības (piemēram, aknu darbības traucējumus).

#### *Progresējoša multiplā mieloma*

Lietojot bortezomibu vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 bortezomiba devas intravenozi vai subkutāni 1., 4., 8. un 11. dienā, kam sekos 10 dienu ilgs „miera periods” bez ārstēšanas. Šāds 21 dienas (3 nedēļu) periods ir viens ārstēšanas cikls. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Bortezomibu Jums var nozīmēt arī kopā ar tādām zālēm kā pegilēts liposomālais doksorubicīns vai deksametazons.

Ja bortezomibu lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m<sup>2</sup> devā bortezomiba 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc bortezomiba injekcijas. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Ja bortezomibu lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi 21 dienas ārstēšanas ciklā, un deksametazonu 20 mg devā iekšķīgi bortezomiba 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

#### *Iepriekš neārstēta multiplā mieloma*

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs neesat** piemērots asins cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet bortezomibu kombinācijā ar divām citām zālēm, proti, melfalānu un prednizonu.

Šajā gadījumā ārstēšanas cikla ilgums ir 42 dienas (6 nedēļas). Jūs saņemsit 9 ciklus (54 nedēļas).

- 1. līdz 4. ciklā bortezomibu ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
- 5. līdz 9. ciklā bortezomibu ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.

Gan melfalāns (9 mg/m<sup>2</sup>), gan prednizons (60 mg/m<sup>2</sup>) jālieto iekšķīgi, katra cikla pirmās nedēļas 1., 2., 3. un 4. dienā.

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs esat** piemērots asiņu cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet kā indukcijas terapiju bortezomibu intravenozi kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons un talidomīds.

Ja bortezomibu lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi 21 dienas ārstēšanas ciklā, un 40 mg lielas deksametazona devas iekšķīgi 21 dienu ilgā bortezomiba lietošanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).

Ja bortezomibu lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (četras nedēļas).

Deksametazonu lieto iekšķīgi 40 mg devā bortezomiba 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā, un talidomīdu lieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā palielina līdz 100 mg, pēc tam, sākot no otrā cikla,

to var vēl palielināt līdz 200 mg dienā.  
Jūs varat saņemt līdz 6 cikliem (24 nedēļas).

#### *Iepriekš neārstēta mantijas šūnu limfoma*

Ja iepriekš neesat saņēmis mantijas šūnu limfomas terapiju, Jums vēnā tiks ievadīts bortezomibs kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu.

Bortezomibs tiks ievadīts vēnā 1., 4., 8. un 11. dienā, un tam sekos „atpūtas periods”, kad zāles Jums netiks ievadītas. Terapijas cikla ilgums ir 21 diena (3 nedēļas). Jūs varat saņemt līdz 8 terapijas ciklus (24 nedēļas).

Katra bortezomiba lietošanas 21 dienas cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju Jums tiks ievadītas šādas zāles:

rituksimabs 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīds 750 mg/m<sup>2</sup> un doksorubicīns 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednizons tiks lietots iekšķīgi 100 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

#### **Kā bortezomibs tiks lietots**

Šīs zāles ir paredzētas tikai intravenozai lietošanai. Bortezomibu ievadīs veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze citotoksisku zāļu lietošanā.

Pirms lietošanas bortezomibs pulveris ir jāizšķīdina. To izdarīs veselības aprūpes speciālists.

Pagatavoto šķīdumu pēc tam injicē vēnā. Injeksija vēnā tiek veikta ātri, 3 līdz 5 sekunžu laikā.

#### **Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz bortezomiba**

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk lielu daudzumu.

Ja būs notikusi pārdozēšana, kas ir maz ticams, ārsts Jūs novēros, lai konstatētu, vai nerodas blakusparādības.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas.

Ja bortezomibs Jums tiek ievadīts multiplās mielomas vai mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem:

- muskuļu krampji vai muskuļu vājums,
- apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi, aklums, krampju lēkmes, galvassāpes,
- elpas trūkums, pēdu pietūkums vai sirdsdarbības pārmaiņas, augsts asinsspiediens, nogurums, samaņas zaudēšana;
- klepus un apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī.

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži var izraisīt samazinātu balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu asinīs. Tāpēc bortezomiba lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins ainu. Jums var būt samazināts:

- trombocītu skaits, kas var izraisīt lielāku noslieci uz asiņošanu vai uz asiņošanu bez redzama bojājuma (piemēram, zarnu, kuņģa, mutes un smaganu asiņošana, asiņošana smadzenēs vai arī asiņošana aknās);
- sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju ar tādiem simptomiem kā nogurums un bālums;
- balto asins šūnu skaits, kas var palielināt noslieci uz infekcijām vai gripai līdzīgiem simptomiem.

Ja bortezomibs Jums tiek ievadīts multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

#### **Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Paaugstināta jutība, nejutīgums, tirpšanas vai dedzinoša sajūta ādā, vai sāpes plaukstās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājums.
- Samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits.

- Drudzis.
- Slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums.
- Aizcietējums, ar vēdera uzpūšanos vai bez tās (tas var būt smags).
- Caureja. Šādā gadījumā ir svarīgi dzert vairāk ūdens nekā parasti. Jūsu ārsts var Jums nozīmēt citas zāles, lai kontrolētu caureju.
- Nogurums (nespēks), vājums.
- Muskuļu sāpes, kaulu sāpes.

#### **Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pieņemoties, kas var izraisīt ģīboni.
- Augsts asinsspiediens.
- Pavājināta nieru darbība.
- Galvassāpes.
- Vispārēja slikta pašsajūta, sāpes, vertigo, apdullums, vājuma sajūta vai samaņas zudums.
- Drebuļi.
- Infekcijas, tostarp pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga slimība.
- Roze (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni).
- Sāpes krūšu kurvī vai elpas trūkums slodzes laikā.
- Dažāda veida izsitumi.
- Ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda.
- Sejas pietūkums vai plīsuši sīkie kapilāri.
- Ādas apsārtums.
- Dehidratācija.
- Grēmas, gāzu uzkrāšanās, atraugas, sāpes vēderā, gāzes, asiņošana zarnās vai kuņģī.
- Aknu darbības izmaiņas.
- Mutes vai lūpu sāpīgums, sausuma sajūta mutē, mutes čūlas vai sāpes rīklē.
- Samazināta ķermeņa masa, garšas sajūtas zudums.
- Muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos.
- Neskaidra redze.
- Acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts).
- Deguna asiņošana.
- Miega traucējumi, svīšana, nemiers, garastāvokļa pārmaiņas, nomākts garastāvoklis, nemiers vai satraukums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija.
- Ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- Sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, paātrināts vai palēnināts pulss.
- Nieru mazspēja.
- Vēnas iekaisums, trombi vēnās un plaušās.
- Asins recēšanas traucējumi.
- Nepietiekama cirkulācija.
- Sirds apvalka iekaisums vai šķidrums uzkrāšanās ap sirdi.
- Infekcijas, tostarp urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts.
- Izkārnījumi ar asinīm, gļotādu, piemēram, mutes dobuma vai maksts, asiņošana.
- Galvas smadzeņu asinsvadu traucējumi.
- Paralīze, krampji, kritieni, kustību traucējumi, patoloģiskas, izmainītas vai pavājinātas maņas (jušana, dzirde, garša, oža), uzmanības traucējumi, trīce, muskuļu raustīšanās.
- Artrīts, tajā skaitā roku pirkstu, kāju pirkstu un žokļa locītavu iekaisums.
- Traucējumi, kas ietekmē plaušas, kavējot organisma pietiekamu apgādi ar skābekli. Daži no tiem ir, piemēram, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, elpas trūkums bez slodzes, elpošana, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēcoša elpošana.
- Žagas, runas traucējumi.

- Samazināta vai pastiprināta urīna veidošanās/izdāle (nieru bojājuma rezultātā), sāpīga urinēšana vai asins/olbaltumvielu klātbūtne urīnā, šķidruma aizture.
- Izmainīts apziņas līmenis, apmulsums, atmiņas traucējumi vai zudums.
- Paaugstināta jutība.
- Dzirdes zudums, kurlums vai troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausīs.
- Hormonālas izmaiņas, kas var ietekmēt sāļu un ūdens uzsūkšanos.
- Pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte.
- Nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni.
- Acu kairinājums vai iekaisums, pārlieku mitras acis, acu sāpes, sausas acis, acu infekcijas, sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, acu asiņošana.
- Limfas dziedzeru pietūkums.
- Locītavu vai muskuļu stīvums, smaguma sajūta, sāpes cirksnī.
- Matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra.
- Alerģiskas reakcijas.
- Apsārtums vai sāpes injekcijas vietā.
- Sāpes mutē.
- Mutes dobuma infekcijas vai iekaisums, čūlas mutes dobumā, barības vadā, kuņģī un zarnās, dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, vājas zarnu kustības (tajā skaitā zarnu nosprostošanās), diskomforta sajūta vēderā vai barības vada rajonā, apgrūtināta rīšana, vemšana ar asinīm.
- Ādas infekcijas.
- Bakteriālas un vīrusu infekcijas.
- Zobu infekcija.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultsvada nosprostošanās.
- Dzimorgānu sāpīgums, problēmas ar erekciju.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Slāpes.
- Hepatīts.
- Traucējumi injekcijas vietā vai traucējumi, kas saistīti ar injicēšanas ierīci.
- Ādas reakcijas un traucējumi (kas var būt smagi un dzīvībai bīstami), ādas čūlas.
- Asinsizplūdumi, kritieni un traumas.
- Iekaisums vai asinsizplūdums asinsvados, kas var izpausties kā nelieli sarkani vai purpurkrāsas punktiņi (parasti uz kājām) vai līdz pat lieliem zilumiem līdzīgiem plankumiem zem ādas vai audos.
- Labdabīgas cistas.
- Smagi pārejoši traucējumi galvas smadzenēs, piemēram, krampji, paaugstināts asinsspiediens, galvassāpes, nogurums, apjukums, aklums vai citi redzes traucējumi.

### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Sirdsdarbības traucējumi, kas ietver sirdslēkmi, stenokardiju.
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).
- Pietvīkums.
- Vēnu krāsas izmaiņas.
- Muguras nerva iekaisums.
- Ausu bojājumi, auss asiņošana.
- Nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte.
- *Budd–Chiari* sindroms (klīniskie simptomi, kuru cēlonis ir aknu vēnu nosprostošanās).
- Izmainīta vai patoloģiska zarnu darbība.
- Asiņošana galvas smadzenēs.
- Acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte).
- Smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskā šoka) pazīmes, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un/vai reiboni/samaņas zudumu, smagu ādas niezi vai virs ādas virsmas paceltus izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu, akūtu sirds un asinsrites vājumu.

- Krūts dziedzeru slimības.
- Maksts plīsumi.
- Dzimumorgānu pietūkums.
- Alkohola nepanesība.
- Novājēšana vai ķermeņa masas zudums.
- Pastiprināta ēstgriba.
- Fistula.
- Izsvīdums locītavās.
- Cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas).
- Lūzumi.
- Muskuļu šķiedru sadalīšanās, kas noved pie citām komplikācijām.
- Aknu pietūkums, aknu asiņošana.
- Nieres vēzis.
- Psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis.
- Ādas vēzis.
- Ādas bālums.
- Plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita pieaugums asinīs.
- Asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija).
- Patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu.
- Daļējs vai pilnīgs redzes zudums.
- Samazināta dzimumtieksme.
- Pastiprināta siekalu izdalīšanās.
- Izvalbītas acis.
- Jūtīgums pret gaismu.
- Strauja elpošana.
- Sāpes taisnajā zarnā.
- Žultsakmeņi.
- Trūce.
- Traumas.
- Trausli vai vāji nagi.
- Patoloģiski olbaltumu nogulsņējumi dzīvībai svarīgos orgānos.
- Koma.
- Zarnu čūlas.
- Daudzu orgānu mazspēja.
- Nāve.

Ja borteptomu kopā ar citām zālēm Jums tiek ievadīts mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

#### **Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Pneimonija.
- Ēstgribas zudums.
- Nerva bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutība, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās.
- Slikta dūša un vemšana.
- Caureja.
- Čūlas mutes dobumā.
- Aizcietējums.
- Muskuļu sāpes, kaulu sāpes.
- Matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra.
- Nogurums, vājums.
- Drudzis.

#### **Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Jostas roze (lokalizēta, tai skaitā ap acīm, vai pa visu ķermeņa virsmu).
- Herpes vīrusa infekcijas.
- Baktēriju un vīrusu izraisītas infekcijas.
- Elpceļu infekcijas, bronhīts, klepus ar atkrēpošanu, gripai līdzīga slimība.
- Sēnīšu infekcijas.
- Paaugstināta jutība (alerģiska reakcija).
- Nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni.
- Šķidrums aizture organismā.
- Apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi.
- Samaņas zudums.
- Izmainīts apziņas līmenis, apjukums.
- Reibonis.
- Paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, svīšana.
- Redzes traucējumi, neskaidra redze.
- Sirds mazspēja, miokarda infarkts, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība.
- Paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens.
- Pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus, kas var izraisīt ģīboni.
- Aizdusa fiziskas slodzes laikā.
- Klepus.
- Žagas.
- Džinkstēšana ausīs, ausu diskomforts.
- Asiņošana no zarnām vai kuņģa.
- Grēmas.
- Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās.
- Apgrūtināta rīšana.
- Kuņģa un zarnu infekcija vai iekaisums.
- Sāpes vēderā.
- Čūlas mutes dobumā vai uz lūpas, rīkles sāpes.
- aknu darbības izmaiņas.
- Ādas nieze.
- Ādas apsārtums.
- Izsitumi.
- Muskuļu spazmas.
- Urīnceļu infekcija.
- Sāpes ekstremitātēs.
- Ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.
- Drebuļi.
- Apsārtums un sāpes injekcijas vietā.
- Slikta vispārējā pašsajūta.
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- Hepatīts.
- Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), kas var izpausties ar apgrūtinātu elpošanu, sāpēm vai spiediena sajūtu krūškurvī un/vai reiboni/ģībšanas sajūtu, smagu ādas niezi vai paceltiem izsitumiem uz ādas, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas traucējumus, ģīboni.
- Kustību traucējumi, paralīze, muskuļu raustīšanās.
- Rotēšanas sajūta (vertigo).
- Dzirdes zudums, kurlums.
- Traucējumi, kas ietekmē plaušas un neļauj ķermenī nonākt pietiekamam daudzumam skābekļa. Daži no šādiem traucējumiem ietver apgrūtinātu elpošanu, aizdusu, aizdusu arī tad, ja nav



- fiziskas slodzes, elpošanu, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēkšanu.
- Asins trombi plaušās.
- Dzeltena acu un ādas krāsa (dzelte).
- Sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi.

#### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Bortezomib Fresenius Kabi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaš uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijā 1 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

Bortezomibs ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Bortezomib Fresenius Kabi satur**

- Aktīvā viela ir bortezomibs. Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421).

#### **Bortezomib Fresenius Kabi ārējais izskats un iepakojums**

Bortezomibs pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris vai masa.

Katra kastīte ar Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur 5 ml caurspīdīga stikla flakonu ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni ar zāļu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 1 mg bortezomiba.

Flakons ir ievietots iepakojumā, kas sastāv no pamatnes un pārklājuma. Katrs iepakojums satur vienu flakonu vienreizējai lietošanai.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**  
Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Vācija

**Ražotājs**  
Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Vācija

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

#### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

## 1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAS INJEKCIJAS VEIKŠANAI

Piezīme: borteomibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdsus un aizsargtērpu.

RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIBU, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠIS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

- 1.1. **1 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar borteomibu pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 1 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Nav nepieciešams pārbaudīt šķīduma pH līmeni.

- 1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas piemaisījumus, šķīdums jāiznīcina. Pārlicinieties, vai tiek lietota pareizā deva intravenozai ievadīšanai (1 mg/ml).
- 1.3. Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijā 1 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja

uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

## 2. IEVADIŠANA

- Pēc izšķīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu pagatavotā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- Pirms lietošanas pārlicinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par intravenozu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu 3-5 sekundes ilgas intravenozas bolus injekcijas veidā caur katetru perifērā vai centrālā vēnā.
- Izskalojiet perifēro vai intravenozo katetru ar sterilu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīdašķīdumu.

**Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS TIKAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekālas lietošanas rezultātā ir iestājusies nāve.**

## 3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### **Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai** **Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai** bortezomibum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bortezomib Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Fresenius Kabi lietošanas
3. Kā lietot Bortezomib Fresenius Kabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bortezomib Fresenius Kabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Bortezomib Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto**

Šīs zāles satur aktīvo vielu bortezomibu, tā saukto “proteasomu inhibitoru”. Proteasomām ir nozīmīga loma šūnu funkciju un augšanas kontroles procesā. Iejaucoties to darbībā, bortezomibs var iznīcināt vēža šūnas.

Bortezomibu lieto pacientiem, vecākiem par 18 gadiem, multiplās mielomas (kaulu smadzeņu vēža) ārstēšanai:

- vienu pašu vai kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai pegilēts liposomālais doksorubicīns pacientiem ar slimības pasliktināšanos (progresēšanu), kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu atšķirīgu terapijas veidu un kuriem asins cilmes šūnu transplantācija nav bijusi veiksmīga vai nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā melfalāns un prednizons pacientiem, kuriem iepriekš šī slimība nav ārstēta un kuriem ķīmijterapija lielās devās ar asins cilmes šūnu transplantāciju nav piemērota;
- kombinācijā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons kopā ar talidomīdu pacientiem, kuriem slimība iepriekš nav ārstēta, pirms saņemt lielas devas ķīmijterapiju un asins cilmes šūnu transplantāciju (indukcijas terapija).

Bortezomibu lieto mantijas šūnu limfomas (limfmezglu vēža veids) ārstēšanai kombinācijā ar rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu pacientiem no 18 gadu vecuma, kuru slimība iepriekš nav ārstēta un kuriem asinsrades cilmes šūnu transplantācija nav piemērota.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Bortezomib Fresenius Kabi lietošanas**

**Nelietojiet bortezomibu šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret bortezomibu, boru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums iepriekš ir bijušas kādas smagas plaušu vai sirds slimības.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir:

- samazināts sarkano vai balto asins šūnu skaits,
- asinsreces traucējumi un/vai samazināts trombocītu skaits asinīs,
- caureja, aizcietējums, slikta dūša vai vemšana,
- iepriekš bijuši ģīboņi, reibonis vai apdullums,

- nieru darbības traucējumi,
- vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi,
- iepriekš bijis nejutīgums, tirpas vai sāpes plaukstās vai pēdās (neuropātija),
- problēmas ar sirdi vai asinsspiedienu,
- elpas trūkums vai klepus,
- krampju lēkmes,
- herpes (lokalizēta, tajā skaitā acu rajonā, vai izplatās pa visu ķermeni),
- audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu krampji, muskuļu vājums, apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi un elpas trūkums,
- atmiņas zudums, apgrūtināta domāšana, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums. Tās var būt smagas galvas smadzeņu infekcijas pazīmes un Jūsu ārsts var ierosināt veikt turpmākas pārbaudes un novērošanu.

Bortezomiba lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai regulāri noteiktu Jūsu asins ainu.

Ja Jums ir mantijas šūnu limfoma un ir nozīmēts rituksimabs kombinācijā ar bortezomibu, Jums jāpastāsta ārstam:

- ja Jūs domājat, ka tagad vai iepriekš Jums ir bijusi hepatīta infekcija. Dažos gadījumos pacientiem, kuriem ir bijis B hepatīts, hepatīta paasinājums var rasties atkārtoti un var būt letāls. Ja Jums iepriekš ir bijusi B hepatīta infekcija, ārsts rūpīgi pārbaudīs, vai Jums nav radušās aktīva B hepatīta pazīmes.

Pirms sākt lietot bortezomibu, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar bortezomibu lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas, lai iegūtu informāciju par šīm zālēm. Talidomīda lietošanas laikā īpaša uzmanība jāpievērš grūtniecības testu rezultātiem un, ja nepieciešams, arī grūtniecības nepieļaušanai (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

### **Bērni un pusaudži**

Bortezomibu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

### **Citas zāles un bortezomibs**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur jebkuru no šīm aktīvajām vielām:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai,
- ritonavīru, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai,
- rifampicīnu, antibiotiku, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai,
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus, ko lieto depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai,
- perorālos pretdiabēta līdzekļus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot bortezomibu, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Gan vīriešiem, gan sievietēm, kuriem lieto bortezomibu, jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas laikā un vēl līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas. Ja, neraugoties uz šiem pasākumiem, iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Bortezomiba lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Konsultējieties ar savu ārstu, kad pēc terapijas beigām ir droši atsākt bērna barošanu ar krūti.

Talidomīds izraisa iedzimtas anomālijas un augļa bojāeju. Ja bortezomibu lieto kombinācijā ar talidomīdu, Jums jāievēro talidomīda grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības (skatīt talidomīda lietošanas instrukciju).

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Bortezomibs var izraisīt nogurumu, reiboni, ģīboni vai neskaidru redzi. Ja Jums radušās šādas blakusparādības, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; arī tad, ja nav šādu blakusparādību, Jums tomēr jābūt piesardzīgiem.

### **3. Kā lietot Bortezomib Fresenius Kabi**

Jūsu ārsts noteiks Jums piemēroto bortezomiba devu atbilstoši Jūsu augumam un ķermeņa masai (ķermeņa virsmas laukumam). Parastā bortezomiba sākuma deva ir 1,3 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divas reizes nedēļā.

Jūsu ārsts var mainīt devu un kopējo ārstēšanas ciklu skaitu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, ņemot vērā noteiktu blakusparādību rašanos un Jūsu blakusslimības (piemēram, aknu darbības traucējumus).

#### *Progresējoša multiplā mieloma*

Lietojot bortezomibu vienu pašu, Jūs saņemsiet 4 bortezomiba devas intravenozi vai subkutāni 1., 4., 8. un 11. dienā, kam sekos 10 dienu ilgs „miera periods” bez ārstēšanas. Šāds 21 dienas (3 nedēļu) periods ir viens ārstēšanas cikls. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Bortezomibu Jums var nozīmēt arī kopā ar tādām zālēm kā pegilēts liposomālais doksorubicīns vai deksametazons.

Ja bortezomibu lietos kopā ar pegilētu liposomālo doksorubicīnu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un pegilēto liposomālo doksorubicīnu 30 mg/m<sup>2</sup> devā bortezomiba 21 dienas ārstēšanas cikla 4. dienā intravenozas infūzijas veidā pēc bortezomiba injekcijas. Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

Ja bortezomibu lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un deksametazonu 20 mg devā iekšķīgi bortezomiba 21 dienas ārstēšanas cikla 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā.

Jūs varat saņemt līdz pat 8 cikliem (24 nedēļas).

#### *Iepriekš neārstēta multiplā mieloma*

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs neesat** piemērots asins cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet bortezomibu kombinācijā ar divām citām zālēm, proti, melfalānu un prednizonu.

Šajā gadījumā ārstēšanas cikla ilgums ir 42 dienas (6 nedēļas). Jūs saņemsit 9 ciklus (54 nedēļas).

- 1. līdz 4. ciklā bortezomibu ievadīs divas reizes nedēļā – 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. un 32. dienā.
- 5. līdz 9. ciklā bortezomibu ievadīs vienu reizi nedēļā – 1., 8., 22. un 29. dienā.

Gan melfalāns (9 mg/m<sup>2</sup>), gan prednizons (60 mg/m<sup>2</sup>) jālieto iekšķīgi, katra cikla pirmās nedēļas 1., 2., 3. un 4. dienā.

Ja Jums iepriekš nav ārstēta multiplā mieloma un **Jūs esat** piemērots asiņu cilmes šūnu transplantācijai, Jūs saņemsiet kā indukcijas terapiju bortezomibu intravenozi vai subkutāni kopā ar tādām zālēm kā deksametazons vai deksametazons un talidomīds.

Ja bortezomibu lietos kopā ar deksametazonu, Jūs saņemsiet bortezomibu intravenozi vai subkutāni 21 dienas ārstēšanas ciklā, un 40 mg lielas deksametazona devas iekšķīgi 21 dienu ilgā bortezomiba lietošanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā.

Jūs saņemsiet 4 ciklus (12 nedēļas).

Ja bortezomibu lieto kopā ar talidomīdu un deksametazonu, ārstēšanas cikls ilgst 28 dienas (četras nedēļas).

Deksametazonu lieto iekšķīgi 40 mg devā bortezomiba 28 dienu ārstēšanas cikla 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. un 11. dienā, un talidomīdu lieto iekšķīgi katru dienu 50 mg devā līdz pirmā cikla 14. dienai, un, ja

panesamība ir laba, talidomīda devu 15.–28. dienā palielina līdz 100 mg, pēc tam, sākot no otrā cikla, to var vēl palielināt līdz 200 mg dienā.

Jūs varat saņemt līdz 6 cikliem (24 nedēļas).

#### *Iepriekš neārstēta mantijas šūnu limfoma*

Ja iepriekš neesat saņēmis mantijas šūnu limfomas terapiju, Jums vēnā vai zem ādas tiks ievadīts bortezomibs kopā ar citām zālēm – rituksimabu, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu. Bortezomibs tiks ievadīts vēnā vai zem ādas 1., 4., 8. un 11. dienā, un tam sekos „miera periods”, kad zāles Jums netiks ievadītas. Terapijas cikla ilgums ir 21 diena (3 nedēļas). Jūs varat saņemt līdz 8 terapijas ciklus (24 nedēļas).

Katra bortezomiba lietošanas 21 dienas cikla 1. dienā ar intravenozu infūziju Jums tiks ievadītas šādas zāles:

rituksimabs 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamīds 750 mg/m<sup>2</sup> un doksorubicīns 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednizons tiks lietots iekšķīgi 100 mg/m<sup>2</sup> bortezomiba terapijas cikla 1., 2., 3., 4. un 5. dienā.

#### **Kā bortezomibs tiks lietots**

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai vai subkutānai lietošanai. Bortezomibu ievadīs veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze citotoksisku zāļu lietošanā.

Pirms lietošanas bortezomibs pulveris ir jāizšķīdina. To izdarīs veselības aprūpes speciālists.

Pagatavoto šķīdumu pēc tam injicē vēnā vai zem ādas. Injeksija vēnā tiek veikta ātri, 3 līdz 5 sekunžu laikā. Injeksiju zem ādas izdara vai nu augšstilbos, vai vēderā.

#### **Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz bortezomiba**

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk lielu daudzumu. Ja būs notikusi pārdozēšana, kas ir maz ticams, ārsts Jūs novēros, lai konstatētu, vai nerodas blakusparādības.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var būt nopietnas.

Ja bortezomibs Jums tiek ievadīts multiplās mielomas vai mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem:

- muskuļu krampji vai muskuļu vājums;
- apmulsums, redzes zudums vai redzes traucējumi, aklums, krampju lēkmes, galvassāpes;
- elpas trūkums, pēdu pietūkums vai sirdsdarbības pārmaiņas, augsts asinsspiediens, nogurums, samaņas zaudēšana;
- klepus un apgrūtināta elpošana vai spiediena sajūta krūškurvī.

Ārstēšana ar bortezomibu ļoti bieži var izraisīt samazinātu balto un sarkano asins šūnu un trombocītu skaitu asinīs. Tāpēc bortezomiba lietošanas laikā un pirms terapijas sākuma Jums būs jāveic regulāras asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins ainu. Jums var būt samazināts:

- trombocītu skaits, kas var izraisīt lielāku noslieci uz asiņošanu vai uz asiņošanu bez redzama bojājuma (piemēram, zarnu, kuņģa, mutes un smaganu asiņošana, asiņošana smadzenēs vai arī asiņošana aknās);
- sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt anēmiju ar tādiem simptomiem kā nogurums un bālums;
- balto asins šūnu skaits, kas var palielināt noslieci uz infekcijām vai gripai līdzīgu sindromu.

Ja bortezomibs Jums tiek ievadīts multiplās mielomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

#### **Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Paaugstināta jutība, nejutīgums, tirpšanas vai dedzinoša sajūta ādā, vai sāpes plaukstās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājums.

- Samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits.
- Drudzis.
- Slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums.
- Aizcietējums, ar vēdera uzpūšanos vai bez tās (tas var būt smags).
- Caureja. Šādā gadījumā ir svarīgi dzert vairāk ūdens nekā parasti. Jūsu ārsts var Jums nozīmēt citas zāles, lai kontrolētu caureju.
- Nogurums (nespēks), vājums.
- Muskuļu sāpes, kaulu sāpes.

#### **Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Zems asinsspiediens, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pieņemoties, kas var izraisīt ģīboni.
- Augsts asinsspiediens.
- Pavājināta nieru darbība.
- Galvassāpes.
- Vispārēja slikta pašsajūta, sāpes, vertigo, apdullums, vājuma sajūta vai samaņas zudums.
- Drebuļi.
- Infekcijas, tostarp pneimonija, elpceļu infekcijas, bronhīts, sēnīšu infekcijas, klepus ar krēpām, gripai līdzīga slimība.
- Roze (lokalizēta ap acīm vai izplatījusies pa visu ķermeni).
- Sāpes krūšu kurvī vai elpas trūkums slodzes laikā.
- Dažāda veida izsitumi.
- Ādas nieze, ādas pietūkums vai sausa āda.
- Sejas pietūkums vai plīsuši sīkie kapilāri.
- Ādas apsārtums.
- Dehidratācija.
- Grēmas, gāzu uzkrāšanās, atraugas, sāpes vēderā, gāzes, asiņošana zarnās vai kuņģī.
- Aknu darbības izmaiņas.
- Mutes vai lūpu sāpīgums, sausuma sajūta mutē, mutes čūlas vai sāpes rīklē.
- Samazināta ķermeņa masa, garšas sajūtas zudums.
- Muskuļu krampji, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, sāpes locekļos.
- Neskaidra redze.
- Acs virspusējā slāņa un plakstiņu iekšējās virsmas infekcija (konjunktivīts).
- Deguna asiņošana.
- Miega traucējumi, svīšana, nemiers, garastāvokļa pārmaiņas, nomākts garastāvoklis, nemiers vai satraukums, psihiskā stāvokļa izmaiņas, dezorientācija.
- Ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.

#### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- Sirds mazspēja, sirdslēkme, sāpes krūšu kurvī, diskomforta sajūta krūšu kurvī, paātrināts vai palēnināts pulss.
- Nieru mazspēja.
- Vēnas iekaisums, trombi vēnās un plaušās.
- Asins recēšanas traucējumi.
- Nepietiekama cirkulācija.
- Sirds apvalka iekaisums vai šķidrums uzkrāšanās ap sirdi.
- Infekcijas, tostarp urīnceļu infekcijas, gripa, herpes vīrusa infekcijas, auss infekcija un celulīts.
- Izkārnījumi ar asinīm, gļotādu, piemēram, mutes dobuma vai maksts, asiņošana.
- Galvas smadzeņu asinsvadu traucējumi.
- Paralīze, krampji, kritieni, kustību traucējumi, patoloģiskas, izmainītas vai pavājinātas maņas (jušana, dzirde, garša, oža), uzmanības traucējumi, trīce, muskuļu raustīšanās.
- Artrīts, tajā skaitā roku pirkstu, kāju pirkstu un žokļa locītavu iekaisums.
- Traucējumi, kas ietekmē plaušas, kavējot organisma pietiekamu apgādi ar skābekli. Daži no tiem ir, piemēram, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, elpas trūkums bez slodzes, elpošana, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēcoša elpošana.



- Žagas, runas traucējumi.
- Samazināta vai pastiprināta urīna veidošanās/izdāle (nieru bojājuma rezultātā), sāpīga urinēšana vai asins/olbaltumvielu klātbūtne urīnā, šķidrums aizture.
- Izmainīts apziņas līmenis, apmulsums, atmiņas traucējumi vai zudums.
- Paaugstināta jutība.
- Dzirdes zudums, kurlums vai troksnis ausīs, diskomforta sajūta ausīs.
- Hormonālas izmaiņas, kas var ietekmēt sāļu un ūdens uzsūkšanos.
- Pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte.
- Nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni.
- Acu kairinājums vai iekaisums, pārlietu mitras acis, acu sāpes, sausas acis, acu infekcijas, sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi, izdalījumi no acīm, redzes traucējumi, acu asiņošana.
- Limfas dziedzeru pietūkums.
- Locītavu vai muskuļu stīvums, smaguma sajūta, sāpes cirksnī.
- Matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra.
- Alerģiskas reakcijas.
- Apsārtums vai sāpes injekcijas vietā.
- Sāpes mutē.
- Mutes dobuma infekcijas vai iekaisums, čūlas mutes dobumā, barības vadā, kuņģī un zarnās, dažkārt saistītas ar sāpēm un asiņošanu, vājas zarnu kustības (tajā skaitā zarnu nosprostojums), diskomforta sajūta vēderā vai barības vada rajonā, apgrūtināta rīšana, vemšana ar asinīm.
- Ādas infekcijas.
- Bakteriālas un vīrusu infekcijas.
- Zobu infekcija.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultsvada nosprostojums.
- Dzimumorgānu sāpīgums, problēmas ar erekciju.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Slāpes.
- Hepatīts.
- Traucējumi injekcijas vietā vai traucējumi, kas saistīti ar injicēšanas ierīci.
- Ādas reakcijas un traucējumi (kas var būt smagi un dzīvībai bīstami), ādas čūlas.
- Asinsizplūdumi, kritieni un traumas.
- Iekaisums vai asinsizplūdums asinsvados, kas var izpausties kā nelieli sarkani vai purpurkrāsas punktiņi (parasti uz kājām) vai līdz pat lieliem zilumiem līdzīgiem plankumiem zem ādas vai audos.
- Labdabīgas cistas.
- Smagi pārejoši traucējumi galvas smadzenēs, piemēram, krampji, paaugstināts asinsspiediens, galvassāpes, nogurums, apjukums, aklums vai citi redzes traucējumi.

### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Sirdsdarbības traucējumi, kas ietver sirdslēkmi, stenokardiju.
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).
- Pietvīkums.
- Vēnu krāsas izmaiņas.
- Muguras nerva iekaisums.
- Ausu bojājumi, auss asiņošana.
- Nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte.
- *Budd–Chiari* sindroms (klīniskie simptomi, kuru cēlonis ir aknu vēnu nosprostojums).
- Izmainīta vai patoloģiska zarnu darbība.
- Asiņošana galvas smadzenēs.
- Acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte).
- Smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskā šoka) pazīmes, kas var ietvert apgrūtinātu elpošanu, sāpes vai spiediena sajūtu krūtīs un/vai reiboni/samaņas zudumu, smagu ādas niezi

vai virs ādas virsmas paceltus izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu, akūtu sirds un asinsrites vājumu.

- Krūts dziedzeru slimības.
- Maksts plīsumi.
- Dzimūorgānu pietūkums.
- Alkohola nepanesība.
- Novājēšana vai ķermeņa masas zudums.
- Pastiprināta ēstgriba.
- Fistula.
- Izsvīdums locītavās.
- Cistas locītavu apvalkos (sinoviālas cistas).
- Lūzumi.
- Muskuļu šķiedru sadalīšanās, kas noved pie citām komplikācijām.
- Aknu pietūkums, aknu asiņošana.
- Nieres vēzis.
- Psoriāzei līdzīgs ādas stāvoklis.
- Ādas vēzis.
- Ādas bālums.
- Plazmas šūnu (noteikts balto asins šūnu veids) vai trombocītu skaita pieaugums asinīs.
- Asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiskā mikroangiopātija).
- Patoloģiska reakcija uz asins pārliešanu.
- Daļējs vai pilnīgs redzes zudums.
- Samazināta dzimumtieksme.
- Pastiprināta siekalu izdalīšanās.
- Izvalbītas acis.
- Jūtīgums pret gaismu.
- Strauja elpošana.
- Sāpes taisnajā zarnā.
- Žultsakmeņi.
- Trūce.
- Traumas.
- Trausli vai vāji nagi.
- Patoloģiski olbaltumu nogulsņējumi dzīvībai svarīgos orgānos.
- Koma.
- Zarnu čūlas.
- Daudzu orgānu mazspēja.
- Nāve.

Ja borteptomību kopā ar citām zālēm Jums tiek ievadīts mantijas šūnu limfomas ārstēšanai, Jums var rasties turpmāk norādītās nevēlamās blakusparādības.

#### **Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Pneimonija.
- Ēstgribas zudums.
- Nerva bojājuma izraisīta ādas jutība, nejutība, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta vai sāpes plaukstās vai pēdās.
- Slikta dūša un vemšana.
- Caureja.
- Čūlas mutes dobumā.
- Aizcietējums.
- Muskuļu sāpes, kaulu sāpes.
- Matu izkrišana un patoloģiska matu tekstūra.
- Nogurums, vājums.
- Drudzis.

### **Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Jostas roze (lokalizēta, tai skaitā ap acīm, vai pa visu ķermeņa virsmu).
- Herpes vīrusa infekcijas.
- Baktēriju un vīrusu izraisītas infekcijas.
- Elpceļu infekcijas, bronhīts, klepus ar atkrēpošanu, gripai līdzīga slimība.
- Sēnīšu infekcijas.
- Paaugstināta jutība (alerģiska reakcija).
- Nespēja izstrādāt pietiekami daudz insulīna vai rezistence pret normālu insulīna līmeni.
- Šķidrums aizture organismā.
- Apgrūtināta iemigšana un miega traucējumi.
- Samaņas zudums.
- Izmainīts apziņas līmenis, apjukums.
- Reibonis.
- Paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, svīšana.
- Redzes traucējumi, neskaidra redze.
- Sirds mazspēja, miokarda infarkts, sāpes krūškurvī, diskomforts krūškurvī, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība.
- Paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens.
- Pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus, kas var izraisīt ģīboni.
- Aizdusa fiziskas slodzes laikā.
- Klepus.
- Žagas.
- Džinkstēšana ausīs, ausu diskomforts.
- Asiņošana no zarnām vai kuņģa.
- Grēmas.
- Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās.
- Apgrūtināta rīšana.
- Kuņģa un zarnu infekcija vai iekaisums.
- Sāpes vēderā.
- Čūlas mutes dobumā vai uz lūpas, rīkles sāpes.
- Aknu darbības izmaiņas.
- Ādas nieze.
- Ādas apsārtums.
- Izsitumi.
- Muskuļu spazmas.
- Urīnceļu infekcija.
- Sāpes ekstremitātēs.
- Ķermeņa tūska, arī acu rajonā un citās ķermeņa daļās.
- Drebuļi.
- Apsārtums un sāpes injekcijas vietā.
- Slikta vispārējā pašsajūta.
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

### **Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- Hepatīts.
- Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), kas var izpausties ar apgrūtinātu elpošanu, sāpēm vai spiediena sajūtu krūškurvī un/vai reiboni/ģībšanas sajūtu, smagu ādas niezi vai paceltiem izsitumiem uz ādas, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt rīšanas traucējumus, ģīboni.
- Kustību traucējumi, paralīze, muskuļu raustīšanās.
- Rotēšanas sajūta (vertigo).
- Dzirdes zudums, kurlums.

- Traucējumi, kas ietekmē plaušas un neļauj ķermenī nonākt pietiekamam daudzumam skābekļa. Daži no šādiem traucējumiem ietver apgrūtinātu elpošanu, aizdusu, aizdusu arī tad, ja nav fiziskas slodzes, elpošanu, kas kļūst sekla, apgrūtināta vai apstājas, sēkšanu.
- Asins trombi plaušās.
- Dzeltena acu un ādas krāsa (dzelte).
- Sacietējums plakstiņā (krusas grauds), sarkani un pietūkuši plakstiņi.

#### **Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).
- Smags nervu iekaisums, kas var izraisīt paralīzi un apgrūtinātu elpošanu (Gijēna-Barē sindroms).

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Bortezomib Fresenius Kabi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”.

- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojuma kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijās 1 mg/ml un 2,5 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

Bortezomibs ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Bortezomib Fresenius Kabi satur**

- Aktīvā viela ir bortezomibs.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421).

Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur 2,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
Katrs flakons satur 3,5 mg bortezomiba (mannīta boronskābes estera veidā).

#### **Pagatavošana intravenozai lietošanai:**

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma intravenozai injekcijai satur 1 mg bortezomiba.

Pagatavošana subkutānai lietošanai:

Pēc pagatavošanas 1 ml šķīduma subkutānai injekcijai satur 2,5 mg bortezumiba.

### **Bortezomib Fresenius Kabi ārējais izskats un iepakojums**

Bortezomibs pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai ir balts līdz pelēkbalts liofilizēts pulveris vai masa.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra kastīte ar Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur 10 ml caurspīdīga stikla flakonu ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni ar dzeltenu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 2,5 mg bortezumiba.

#### Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Katra kastīte ar Bortezomib Fresenius Kabi 3,5 mg pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai satur 10 ml caurspīdīga stikla flakonu ar pelēku hlorbutilgumijas aizbāzni ar zilu noraujamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 3,5 mg bortezumiba.

Flakons ir ievietots iepakojumā, kas sastāv no pamatnes un pārklājuma. Katrs iepakojums satur vienu flakonu vienreizējai lietošanai.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg,  
Vācija

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

## **1. PAGATAVOŠANA INTRAVENOZAS INJEKCIJAS VEIKŠANAI**

Piezīme: bortezumibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIBU, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠĪS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.

1.1. **2,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar bortezomibu pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 2,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

**3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar bortezomibu pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 3,5 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 1 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Nav nepieciešams pārbaudīt šķīduma pH līmeni.

1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādas piemaisījumus, šķīdums jāiznīcina. Pārlicinieties, vai tiek lietota pareizā deva intravenozai ievadīšanai (1 mg/ml).

1.3. Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijās 1 mg/ml un 2,5 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

## 2. IEVADĪŠANA

- Pēc izšķīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstošu daudzumu pagatavotā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- Pirms lietošanas pārlicinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par intravenozu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu 3–5 sekundes ilgas intravenozas bolus injekcijas veidā caur katetru perifērā vai centrālā vēnā.
- Izskalojiet perifēro vai intravenozo katetru ar sterilu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu.

**Bortezomib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekālas lietošanas rezultātā ir iestājusies nāve.**

## 3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:  
Tikai 2,5 un 3,5 mg flakona saturu var ievadīt subkutāni, kā aprakstīts zemāk.

### 1. PAGATAVOŠANA SUBKUTĀNAS INJEKCIJAS VEIKŠANAI

Piezīme: bortezumibs ir citotoksisks līdzeklis. Tāpēc, rīkojoties ar to un pagatavojot šķīdumu injekcijai, jāievēro piesardzība. Lai pasargātu ādu no saskares ar zālēm, ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu.

**RĪKOJOTIES AR BORTEZOMIBU, STINGRI JĀIEVĒRO ASEPTIKAS PRINCIPI, JO ŠĪS ZĀLES NESATUR KONSERVANTU.**

- 1.1. **2,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar bortezumiba pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

**3,5 mg flakona sagatavošana lietošanai:** flakonam ar bortezumiba pulveri, izmantojot atbilstoša lieluma šļirci un nenoņemot flakona aizbāzni, **uzmanīgi pievienojiet 1,4 ml** sterila 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Liofilizētais pulveris izšķīst mazāk nekā 2 minūšu laikā.

Pagatavotā šķīduma koncentrācija būs 2,5 mg/ml. Šķīdums būs dzidrs un bezkrāsains, ar galīgo pH 4 – 7. Nav nepieciešams pārbaudīt šķīduma pH līmeni.

- 1.2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tam nav piemaisījumu. Ja Jūs novērojat krāsas izmaiņas vai jebkādu piemaisījumu, šķīdums jāiznīcina. Pārlicinieties, vai tiek lietota pareizā deva **subkutānai** ievadīšanai (2,5 mg/ml).
- 1.3. Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte koncentrācijās 1 mg/ml un 2,5 mg/ml ir pierādīta 96 stundas 25 °C temperatūrā un 8 dienas 2-8 °C temperatūrā, uzglabājot to oriģinālā flakonā un/vai šļircē. No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Kopējais pagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks pirms lietošanas nedrīkst pārsniegt 96 stundas (ja uzglabā 25 °C) un 8 dienas (ja uzglabā 2-8 °C).

Pagatavotās zāles nav nepieciešams sargāt no gaismas.

## 2. IEVADĪŠANA

- Pēc izšķīšanas paņemiet aprēķinātajai devai atbilstīgu daudzumu pagatavotā šķīduma, pamatojoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu.
- Pirms lietošanas pārlicinieties par devu un koncentrāciju šļircē (pārbaudiet, vai šļirce ir marķēta ar norādi par subkutānu ievadīšanu).
- Ievadiet šķīdumu subkutāni 45-90° leņķī.
- Pagatavoto šķīdumu ievada subkutāni augšstilbā (labajā vai kreisajā) vai vēderā (labajā vai kreisajā pusē).
- Sekojošajām injekcijām injekcijas vietas jāmaina.
- Ja pēc bortezumiba subkutānas injicēšanas rodas lokālas reakcijas injekcijas vietā, ieteicams vai nu ievadīt mazāk koncentrētu bortezumiba šķīdumu (1 mg/ml 2,5 mg/ml vietā), vai pāriet uz intravenozu injicēšanu.

**Bortezumib Fresenius Kabi 2,5 un 3,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai IR PAREDZĒTS SUBKUTĀNAI VAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI. Neievadiet to citādi. Intratekālas lietošanas rezultātā ir iestājusies nāve.**

## 3. IZNĪCINĀŠANA

Flakons paredzēts vienreizējai lietošanai, pāri palikušais šķīdums jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.



#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bortezomiba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus no literatūras un spontāniem ziņojumiem, tostarp dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, kas pamato zināmo bortezomiba neirotoksicitāti, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp bortezomibu un Gijēna-Barrē sindromu un demielinizējošu polineuropātiju ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka jāveic attiecīgi grozījumi bortezomibu saturošo zāļu informācijā.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bortezomibu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu bortezomibu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.